

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y CIENCIA

Radicacion : 00391770 0000001

Folios: 149

Fecha (UCD): 2001-01-17 10:34:06

Trámite : C02 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 DEPLECEN

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

172

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.- Solicitud de Patente de Invención
para "COMPUESTOS QUIMICOS".- Clase A61 .-Expediente
número 00-091.770.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente arriba nombrada de fecha 30 de Noviembre de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted:

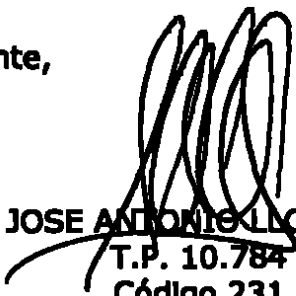
(1) Copias auténticas (2) de las primeras solicitudes de patente presentadas para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber:

(a) Copia auténtica debidamente certificada de la solicitud británica número 9928561.1 de 2 de Diciembre de 1999, junto con su traducción simple correspondiente a la totalidad de dicho documento; y

(b) Copia auténtica debidamente certificada de la solicitud británica número 0003500.6 de 15 de Febrero de 2000, junto con su traducción simple correspondiente a la totalidad de dicho documento.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor SuperIntendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

173

**La
Oficina de
Patentes**

**La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ**

Yo, el abajo firmante, un funcionario en ejercicio debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) del Acta de Desregulación y Acta de Renuncia por Contrato de 1994 para firmar y otorgar certificados a nombre del Administrador General, por la presente certifico que lo anexo a la misma es una copia verdadera de los documentos que se presentaron originalmente en relación con la solicitud de patente identificada en la misma.

De acuerdo con los Reglamentos de Patente 1982 (Registro de compañías), si una compañía mencionada en este certificado y cualesquiera documentos anexos, tiene re-registro bajo el Acta de Compañías 1980 con el mismo nombre con el cual se registró inmediatamente antes del re-registro inmediatamente antes del re-registro, a excepción de las sustituciones como, o inclusiones como, la última parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Gales, se refieren al nombre de la compañía de este certificado y cualesquiera documentos adjuntos, deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual se re-registró.

De acuerdo con los reglamentos, las palabras "compañía pública limitada" pueden ser reemplazadas por p.l.c., plc. P.L.C., o PLC.

El re-registro bajo el Acta de Compañías no constituye una nueva entidad legal, sino solamente somete a la compañía a ciertas leyes de compañía adicionales.

(SELLO)

Firma: (firma)

Fecha: 09 de Noviembre del 2000

Una Agencia Ejecutiva del Departamento de Comercio e Industria

**La
Oficina de
Patentes**

1/77

Acta de Patentes de 1977
(Regla 16)

Solicitud para el Otorgamiento de una Patente
(Véanse notas en la parte trasera de esta forma. También se puede obtener un folleto explicativo en la oficina de patentes para ayudarle a presentar esta forma)

LA OFICINA DE PATENTES
6 DE FEBRERO DE 1998
RECIBIDO POR CORREO
(IMPRESIÓN DE LA MAQUINA REGISTRADORA)

La Oficina de Patentes
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Su referencia	SAL/PF3830		
2. Número de solicitud de patente (Esta parte la leerá la oficina de patentes)	9928561.1		02 de Diciembre de 1999
3. Nombre completo, dirección y código postal del solicitante o de cada uno de los solicitantes (Subraye todos los apellidos)	GLAXO GROUP LIMITED GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 ONN, GB		
Número de patentes ADP (en caso que lo conozca) Si el solicitante es una corporación, proporcione el país/estado de su incorporación	473587003		
4. Título de la invención	COMPUESTOS QUÍMICOS		
5. Nombre del Agente (en caso de que exista uno) "Dirección para servicio" en el Reino Unido a la cual debe enviarse la correspondencia (favor de incluir el código postal) Número ADP de patentes (en caso de conocerse) 6. Si se declara una prioridad a partir de una o más solicitudes para patente anteriores, proporcione el país y fecha de presentación de la solicitud o de cada una de las solicitudes anteriores y (en caso de que se conozca) el número de solicitud o de cada uno de los números de solicitud.	STEPHANIE ANNE LEAROYD (VER HOJA DE CONTINUACIÓN) GLAXO WELLCOME PLC GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB6 ONN, GB		
7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de alguna otra manera de una solicitud británica anterior, proporcione el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior	Número de Solicitud Anterior	6931703002	Fecha de presentación (día/mes/año)
8. ¿Existe una declaración de inventor y de derecho a cesión de una patente requerida en apoyo a esta solicitud?	SI		

a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, o

b) existe un inventor que no haya sido nombrado como un solicitante, o

c) cuando cualquier solicitante mencionado es un cuerpo corporativo;

9. Introduzca el número de hojas para cualquiera de los capítulos siguientes que le presenten con esta forma. No incluya las copias del mismo documento

Hojas que siguen a esta forma	1
Descripción	23
Reivindicación(es)	3
Resumen	1
Dibujo(s)	-

10. Si también se presenta alguno de los siguientes documentos, por favor indíquese la cantidad en el lado derecho de cada artículo.

Documento de prioridad	
Traducción de los documentos de prioridad	
Declaración de inventor y derechos de otorgamiento para una patente (forma de patente 7/77)	
Solicitud para examen preliminar y búsqueda (forma de patentes 9/77)	
Solicitud para examen sustantivo (forma de patentes 10/77)	
Cualquier otro documento (por favor especifique)	

11. Yo/nosotros solicitamos el otorgamiento de una patente en base a esta solicitud (Rúbrica)

STEPHANIE ANNE LEAROYD
MANDATARIO PARA LAS SOLICITANTES
Fecha: 01 de Diciembre de 1999

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para establecer contacto en el Reino Unido Kim Allen 0181-966 5721

Advertencia
Después de que se ha depositado una solicitud para una patente, el controlador de la oficina de patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, bajo la Sección 22 del Acta de Patentes de 1977. En caso necesario, se le informará de prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 del Acta de Patentes de 1977 impide que se apliquen patentes en el extranjero sin solicitar primero un permiso por escrito a la Oficina de Patentes, a menos que se haya depositado una solicitud por lo menos seis semanas anteriores en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y si no se ha proporcionado instrucción

784

A6

para prohibición de publicación o comunicación, o se ha recibido una de esas instrucciones.

a) Notas

Si necesita ayuda para llenar esta forma o si tiene alguna pregunta, favor de contactar a la Oficina de Patentes al 0645 500505.

b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas usando tinta negra o puede escribirlas a máquina.

c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles relevantes o cualquier parte de esta forma, favor de continuar en una hoja separada y escribir "ver hoja de continuación" en la(s) parte(s) relevante(s). Cualquier hoja de continuación deberá anexarse a esta forma. Si se ha contestado "Si" se necesitará llenar la Forma de Patentes 7/77.

d) Una vez que llenada la forma debe recordar firmarla y poner la fecha.

e) Para conocer detalles de los derechos y formas de pago, favor de ponerse en contacto con la Oficina de Patentes.

Mandatarios Adicionales
(Ver Página 1 No. 5)

NOMBRE (S)

Alan HESKETH
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Christiane Elizabeth FISHER
Peter I. DOLTON
Hugh B. DAWSON
Wendy Anne FILLER
Ruth Elizabeth HACKETT
Audrey HAMMETT
Siân Catherine HOCKLEY
Graham M.H. LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J. TEUTEN
Rachel M. THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

DIRECCIÓN

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Gran Bretaña

COMPUESTOS QUÍMICOS

La presente invención se refiere a ciertos compuestos novedosos. En particular, la
5 presente invención se refiere a compuestos que activan el subtipo alfa del receptor activado por el proliferador de peroxisomas humano ("hPPAR alfa"). La presente invención se refiere también a métodos para preparar los compuestos y métodos para
10 la prevención o tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por el PPAR alfa.

Varios factores de riesgo independientes han sido asociados con la enfermedad cardiovascular. Estos incluyen la hipertensión,
15 niveles incrementados de fibrinógeno, altos niveles de triglicéridos, colesterol LDL elevado, colesterol total elevado, y bajos niveles de colesterol HDL. Los inhibidores de HMG CoA reductasa ("estatinas") son útiles para el
20 tratamiento de condiciones caracterizadas por altos niveles de colesterol LDL. Se ha demostrado que reducir el colesterol LDL no es suficiente para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en ciertos pacientes, particularmente aquellos con
25 niveles normales de colesterol LDL. Este fondo de

población se identifica por el factor de riesgo independiente de niveles bajos de colesterol HDL. El riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular asociada con bajos niveles de colesterol HDL no ha
5 sido abordado exitosamente mediante la terapia con fármacos (es decir, actualmente no existen fármacos en el mercado que sean útiles para elevar el colesterol HDL por encima de 40%). (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. Curr. Pharm. Des. 1998, 4, 53-70).

10 El síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico) se define vagamente como una reunión de anormalidades que incluyen la hiperinsulinemia, la obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, pequeñas partículas densas de
15 colesterol LDL y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y niveles reducidos de colesterol HDL.

La NIDDM se describe como la resistencia a la insulina, la cual a su vez causa
20 una producción anómala de glucosa y una disminución en la captación de glucosa por el músculo esquelético. Estos factores conducen eventualmente a una tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT) y a hiperinsulinemia.

25 Los Receptores Activados por el

Proliferador de las Peroxisomas (los PPAR) son receptores huérfanos que pertenecen a la superfamilia de receptores esteroides/retinoides, de factores de transcripción activados por ligandos. Ver, por ejemplo, Willson, T.M y Wahli, W., Curr. Opin. Chem. Biol., (1997), Vol. 1, pp 2355-241.

Tres receptores activados por el proliferador de peroxisomas, de mamíferos, han sido aislados y denominados PPAR-alfa, PPAR-gama, PPAR-delta (también conocido como NUC1 o PPAR-beta). Estos PPAR regulan la expresión de genes blanco, enlazándose a elementos de la secuencia de ADN, denominados elementos de respuesta PPAR (PPRE). Hasta la fecha los PPRE se han identificados en los intensificadores de cierto número de genes que codifican proteínas que regulan el metabolismo de los lípidos, sugiriendo que los PPAR juegan un papel central en la cascada de señalización adipogénica y en la homeóstasis de lípidos (H. Keller y W. Wahli, Trends Endocrin. Met 291-296, 4 (1993)).

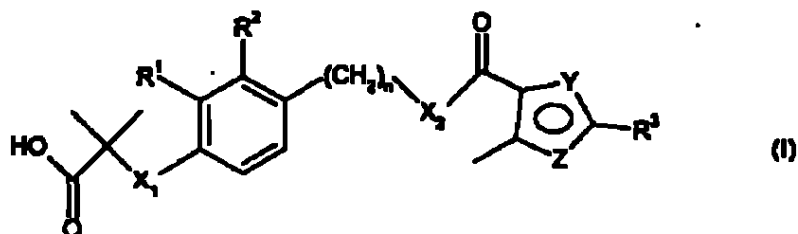
Ciertos compuestos que activan o de otra manera que interactúan con uno o más de los PPAR, han sido implicados en la regulación de los

niveles de triglicéridos y colesterol en modelos animales. Ver, por ejemplo, las Patentes Norteamericanas 5,847,008 (Doebber et al) y 5,859,051 (Adams et al.) y las publicaciones PCT WO 5 97/28149 (Leibowitz et al.) y WO99/04815 (Shimokawa et al).

Los fibratos son una clase de fármacos que pueden reducir los triglicéridos en el suero de 20 a 50 %, reducir el colesterol LDL de 10 a 10 15 %, cambiar el tamaño de partícula del LDL, desde denso pequeño más aterogénico hasta colesterol LDL denso normal, e incrementar el colesterol HDL del 10 al 15 %. Evidencias experimentales indican que los efectos de los fibratos en los lípidos del 15 suero son mediados a través de la activación del PPAR-alfa. Ver, por ejemplo B. Staels et al., *Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3 (1), (1997). La activación del PPAR-alfa da por resultado la transcripción de enzimas lo cual incrementa el 20 catabolismo de ácidos grasos y disminuye de novo la síntesis de ácidos grasos en el hígado, lo cual da por resultado la síntesis reducida de triglicéridos y la producción/secreción de colesterol VLDL. Además, la activación del PPAR 25 alfa disminuye la producción de apoC-III. La

reducción del apoC-III, un inhibidor de la actividad LPL, incrementa la eliminación del colesterol VLDL. Ver, por ejemplo, J. Auwerx et al., *Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.), S29-S37, 5 124 (Suppl), (1996). Los ligandos del PPAR alfa pueden ser útiles para el tratamiento de la lisidipidemia y trastornos cardiovasculares, ver Fruchart, J.C., Duriez, P., y Staels, B., Curr. Opin. Lipidol. (1999), Vol 10, pp 245-257.

10 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), y sales, solvatos y ésteres hidrolizables, farmacéuticamente aceptables, del mismo:



15

en donde

X_1 representa O u S;

R^1 y R^2 representan independientemente halógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$;

20

n representa 1 o 2;

X_2 representa NH, NCH_3 u O;

uno de Y e Z es N y el otro es O u S;

R³ representa fenilo o piridilo (en donde N está en la posición 2 ó 3) y está opcionalmente substituido por uno o más halógeno, CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, con la condición de que cuando R³ sea piridilo, el N no esté substituido.

En otro aspecto, la presente invención describe un método para la prevención o tratamiento de la enfermedad o condición mediada por el PPAR alfa humano ("hPPAR alfa"), el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención. Las enfermedades o condiciones mediadas por el hPPAR alfa incluyen la dislipidemia, incluyendo la dislipidemia diabética asociada y la dislipidemia mixta, el síndrome X (tal como se definió en esta solicitud y abarca el síndrome metabólico), paro cardiaco, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular incluyendo la aterosclerosis, arteriosclerosis y la hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y la regulación del apetito y ingestión de alimentos en sujetos que sufren de trastornos tales como

obesidad, anorexia bulimia y anorexia nerviosa. En particular, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades y condiciones cardiovasculares, que
5 incluyen la aterosclerosis, arterioesclerosis, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención,
10 preferentemente con asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para el uso en terapia, y en particular en medicina humana.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el hPPAR alfa.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que sufra de una enfermedad o condición mediada por el hPPAR alfa, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un
25 compuesto de la invención.

Como se usa en la presente, "un compuesto de la invención" significa un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o éster hidrolizable, farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Aunque en el alcance de esta invención se incluyen ésteres hidrolizables, se prefieren los ácidos debido a que los datos sugieren que aunque los ésteres son compuestos útiles, realmente pueden ser los ácidos a los cuales se hidrolizan, los que son los compuestos activos. Los ésteres que se hidrolizan fácilmente, pueden producir el ácido carboxílico en condiciones de ensayo o in vivo. Generalmente el ácido carboxílico es activo, tanto en ensayos de enlazamiento como en ensayos de transfección transiente, aunque el éster usualmente no se enlaza bien pero es activo en ensayo de transfección transiente, presumiblemente debido a la hidrólisis. Los ésteres hidrolizables preferidos son ésteres de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el grupo alquilo puede ser de cadena recta o ramificada. Los ésteres de metilo o etilo son los más preferidos.

Preferentemente X_1 representa O.

Preferentemente uno de R^1 y R^2

representan H y los más preferidos son en donde R^1 y R^2 representan ambos H.

Preferentemente n representa 1.

Preferentemente X_2 representa NH.

5 Preferentemente Z representa N.

Preferentemente R^3 es fenilo, opcionalmente substituido. Preferentemente R^3 es monosubstituido o disubstituido. Preferentemente, cuando R^3 es piridilo el N está en la posición 2. R^3 10 preferentemente está monosubstituido en la posición para y más preferentemente es fenilo. Un substituyente preferido es CF_3 .

Aunque los grupos preferidos para cada variable se han listado en general, anteriormente, 15 de manera separada para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los que varias de cada variable en la Fórmula (I) se seleccionan a partir de los grupos preferidos, más preferidos, o de los más 20 preferidos, para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de los grupos preferidos, más preferidos, y de los más preferidos.

Preferentemente, los compuestos de 25 Fórmula (I) son agonistas del hPPAR alfa. Como se

usan en la presente, se entiende por "agonista" o "compuesto activador" o "activador" o similar, aquellos compuestos que tengan un pK_i de al menos 6.0 para el PPAR relevante, por ejemplo el hPPAR alfa, en el ensayo de enlazamiento descrito posteriormente, y que consigan al menos 50 % de activación del PPAR relevante, con relación al control positivo indicado, apropiado, en el ensayo de transfección descrito posteriormente a concentraciones de 10^{-5} M o menores. De manera más preferente, los compuestos de esta invención consiguen 50 % de activación del PPAR alfa humano, en el ensayo de transfección, a concentraciones de 10^{-7} M o menores.

De la manera más preferente, los compuestos de la Fórmula (I) son agonistas selectivos del hPPAR alfa. Como se usa en la presente, un "agonista selectivo del hPPAR alfa" es un agonista del hPPAR alfa cuya EC_{50} para el PPAR alfa es al menos 10 veces menor que su EC_{50} para el PPAR gamma y PPAR delta. A esos compuestos selectivos se puede hacer referencia como "10 veces selectivos". La EC_{50} se define, en el ensayo de transfección descrito posteriormente y es la concentración a la cual un compuesto consigue el

50 % de su actividad máxima. Los compuestos más preferidos son agonistas del hPPAR alfa más de 100 veces selectivos.

Un compuesto particularmente preferido de la invención es el ácido 2-metil-2-[4-[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-il-carbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico.

El compuesto preferido listado anteriormente, es un agonista selectivo del hPPAR alfa.

Los experimentados en la técnica apreciarán también que los compuestos de la presente invención se pueden utilizar también en la forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) incluyen las sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases, inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, así como las sales de adición de ácido de amonio cuaternario. Ejemplos más específicos de sales de ácido, adecuadas, incluyen las del ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico,

cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico,
fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico,
fumárico, toluensulfónico, metansulfónico,
naftalen-2-sulfónico, bencensulfónico,
5 hidroxinaftoico, hidroyódico, málico, esteroico,
tánico y similares. Otros ácidos tales como
oxálico, aunque como tales no son farmacéuticamente
aceptables, pueden ser útiles en la preparación de
sales útiles como compuestos intermedios para
10 obtener los compuestos de la invención y sus sales
farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más
específicos de sales básicas adecuadas, incluyen
las sales de sodio, litio, potasio, magnesio,
aluminio, calcio, zinc, N,N'-dibenciletilendiamina,
15 cloroprocaína, colina, dietanolamina,
etilendiamina, N-metilglucamina y procaína. Las
referencias posteriores que se hacen en la presente
a un compuesto de acuerdo con la invención,
incluyen tanto los compuestos de Fórmula (I) como
20 sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención y sus
derivados farmacéuticamente aceptables, se
administran convenientemente en la forma de
composiciones farmacéuticas. Esas composiciones se
25 pueden presentar convenientemente para el uso, en

una manera convencional, en mezcla con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención se puedan administrar terapéuticamente como el producto químico en bruto, es preferente presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica. El(los) portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de que sea (n) con los otros ingredientes de la formulación y que no sea(n) dañino(s) para el que reciba el(los) mismo(s).

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para el mismo, y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo la subcutánea, por ejemplo, mediante inyección o mediante tableta de depósito, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo, mediante depósito o intravenosa), rectal

y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual) aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, de la condición y trastorno del paciente que la reciba. Las formulaciones pueden presentarse
5 convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar a través de cualesquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación los compuestos
10 ("ingrediente activo") con el portador que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación, de manera uniforme e íntima, el ingrediente activo con portadores líquidos o
15 portadores finamente divididos, o ambos, y luego si es necesario, dando forma al producto hasta obtener la formulación deseada.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar como
20 unidades discretas tales como cápsulas, saquitos o tabletas (por ejemplo, tabletas masticables en particular para la administración pediátrica) cada una de las cuales contenga una cantidad determinada del ingrediente activo; o como un polvo o gránulos;
25 como una solución o una suspensión en un líquido

acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo puede presentarse también como un bolo, electuario
5 o pasta.

Una tableta se puede fabricar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina
10 adecuada, el ingrediente activo, en una forma que fluya libremente, tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con otros excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol,
15 tragacanto, mucílago de almidón o polivinilpirrolidona), materiales de relleno (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio,
20 ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o almidón glicolato de sodio) o agentes humectantes, tales como el lauril sulfato de sodio. Las tabletas moldeadas se pueden fabricar moldeando, en una
25 máquina adecuada, una mezcla del compuesto en

polvo, humedecida con un diluyente líquido inerte. Las tabletas se pueden recubrir o ranurar opcionalmente y se pueden formular de manera tal que proporcionen una liberación lenta o controlada
5 del ingrediente activo que se encuentre en las mismas. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar a
10 preparaciones líquidas orales tales como por ejemplo suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires. Además las formulaciones que contienen estos compuestos se pueden presentar como un producto seco para su
15 constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Esas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes suspendentes tales como el jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/jarabe de azúcar, gelatina,
20 hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de esterato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsificantes tales como la lecitina, monooleato de sorbitano o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites
25 comestibles) tales como el aceite de almendras,

aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservadores tales como los p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico. Esas preparaciones se
5 pueden formular también como supositorios, por ejemplo, que contengan bases convencionales para supositorio tales como la manteca de cacao u otros glicéridos.

Las formulaciones para la
10 administración parenteral incluyen las soluciones estériles para inyección, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hagan isotónica la formulación con la sangre del paciente recipiente;
15 y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspendentes y agentes espesantes.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de dosis
20 múltiples, por ejemplo ampolletas y frasquitos sellados, y se pueden almacenar en una condición deshidratada por congelación (liofilizada) que requiera únicamente de la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección,
25 inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y

suspensiones para inyección, extemporáneas, se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas, estériles, del tipo descrito previamente.

Las formulaciones para la
5 administración rectal se pueden presentar como un supositorio con los portadores usuales tales como la manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

Las formulaciones para la
administración tópica en la boca, por ejemplo
10 bucalmente o sublingüalmente, incluyen pastillas que contienen el ingrediente activo en una base con saborizante, tal como sucrosa y acacia o tragacanto, y pastillas que contienen el ingrediente activo en una base tal como gelatina y
15 glicerina o sucrosa y acacia.

Los compuestos se pueden formular también como preparaciones de depósito. Esas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo
20 subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite
25 aceptable) o como resinas de intercambio iónico, o

como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Además de los ingredientes mencionados particularmente anteriormente, las formulaciones
5 pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

10 Los experimentados en la técnica apreciarán que la referencia, que se hace en la presente, a tratamiento, se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas bien establecidos. Además se apreciará
15 que la cantidad de un compuesto de la invención, requerida para el uso en el tratamiento, variará dependiendo de la condición que se trate y de la edad y condición del paciente y estará finalmente a la discreción del médico o veterinario que atienda
20 el caso. No obstante, en general, las dosis empleadas para el tratamiento de un humano adulto, se encontrarán típicamente en el intervalo de 0.02 a 5000 miligramos por día, preferentemente de 1 a 1500 miligramos por día. La dosis deseada puede
25 presentarse convenientemente en una dosis única o

como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, dos, tres, cuatro o más dosis secundarias por día. Las formulaciones de conformidad con la invención pueden contener de 0.1 a 99% del ingrediente activo, convenientemente de 30 a 95% para tabletas y cápsulas y de 3 a 50% para preparaciones líquidas.

El compuesto de fórmula (I) para el uso en la presente invención, se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, estatinas y/u otros fármacos reductores de lípidos, por ejemplos los inhibidores MTP y los reguladores ascendentes LDLR. Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con agentes antidiabéticos, por ejemplo, la metformina, sulfonilureas y/o los agonistas gamma PPAR (por ejemplo las tiazolidindionas, tales como por ejemplo la Pioglitazona y la Rosiglitazona). Los compuestos se pueden usar también en combinación con agentes antihipertensivos tales como los antagonistas de los canales de calcio y los inhibidores ACE. La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, el uso de una combinación que contiene un compuesto de fórmula (I) con un agente terapéutico adicional, en el

tratamiento de una enfermedad mediada por el hPPAR alfa.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, 5 los compuestos se pueden administrar ya sea de manera secuencial o simultánea a través de cualquier ruta conveniente.

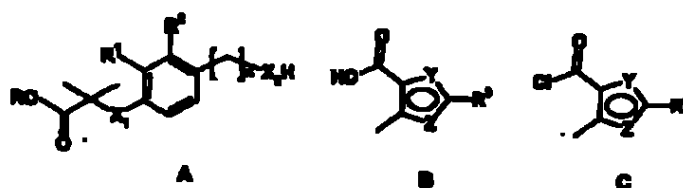
Las combinaciones a las que se hizo referencia anteriormente, se pueden presentar 10 convenientemente para el uso en la forma de una formulación farmacéutica y de esta manera, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como la que se definió anteriormente, de manera óptima junto con un portador o excipiente 15 farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de esas combinaciones se pueden administrar ya sea secuencial o simultáneamente, en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

20 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben de ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación y que se pueden formular para la administración. Cuando se 25 formulan de manera separada se pueden proporcionar

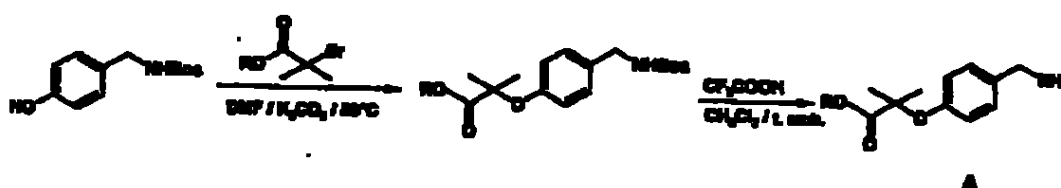
en cualquier formulación conveniente, de manera conveniente en una forma tal como la que se conoce para esos compuestos en la técnica.

Cuando se usa un compuesto de fórmula
5 (I) en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad mediada por el hPPAR, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis cuando se usa el compuesto solo. Las dosis apropiadas podrán ser
10 apreciadas fácilmente por los experimentados en la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse convenientemente a través de un proceso general en donde una porción como (A) se acopla a
15 un ácido (B) usando una reacción de acoplamiento peptídico o mediante alquilación de (A) usando una amina no nucleofílica adecuada, como un cloruro de ácido (C). Preferentemente, R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que se puede hidrolizar para dar
20 un ácido de fórmula (I), o si se puede hidrolizar fácilmente, se puede administrar el éster resultante.

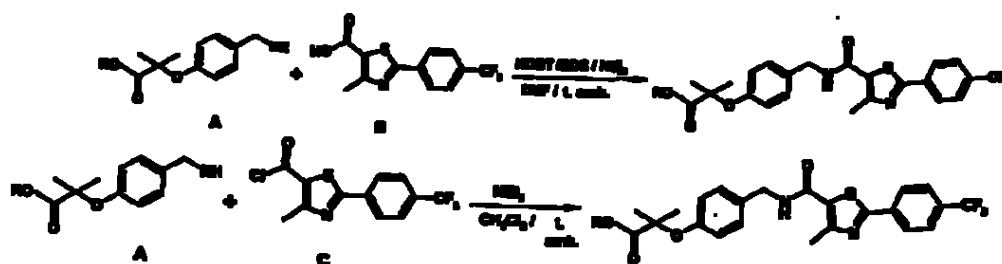


Una síntesis preferida de (A) cuando X_1 es O y X_2 es NH (y R^1 y R^2 son H) es:



5

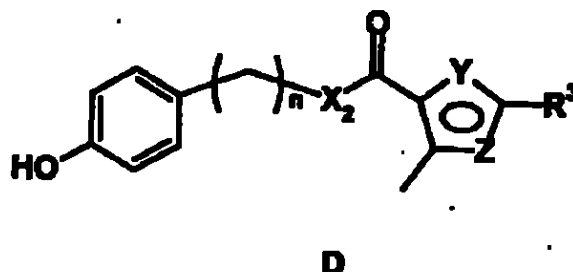
Obsérvese que esta síntesis se lleva a cabo preferentemente con la amina en donde la función alcohol está ya alquilada con la cadena lateral ácido protegida por R. Por ejemplo, cuando n es 1, X_1 es O, X_2 es NH, Y es S, Z es N, R^1 y R^2 son H, y R^3 es 4-FC₃-fenilo:



Algunos de los compuestos intermedios del tipo A se encuentran disponibles comercialmente, mientras que otros se pueden sintetizar a través de técnicas evidentes para una
 5 persona experimentada en la técnica. La síntesis de los compuestos intermedios de tipo B se ilustra posteriormente.

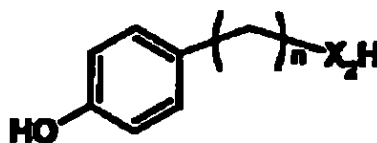
Los compuestos de la invención se pueden producir a través de un método alternativo
 10 en el que los compuestos de fórmula (D) se hacen reaccionar con propionato de etil-2-bromo-2-metilo, para producir el éster etílico del compuesto de fórmula (I) que se puede hidrolizar para producir el ácido libre.

15



Los compuestos de fórmula (D) se pueden preparar a partir de la reacción entre los compuestos de fórmula (B) y los compuestos de
 20 fórmula (E) con HOBT / EDC / NEt₃ cuando X₂ es NH o

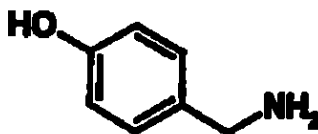
NCH₃ o DIC / DMAP / NEt₃ cuando X₂ es O.



E

La invención se ilustra adicionalmente
5 a través de los siguientes ejemplos que no deberán
considerarse como limitantes de la misma.

Compuesto Intermedio 1:

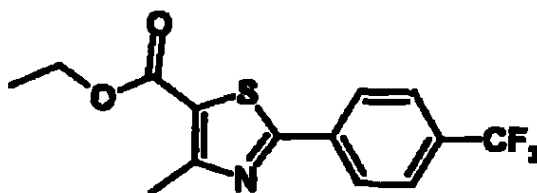


10

El procedimiento es el que se describe
en Stout, D. M. *J. Med. Chem.* 1983, 26(6), 808-13.
A 4-metoxibencilamina (25 g, 0.18 moles; Aldrich)
se adiciona HBr al 46% en H₂O (106 ml, 0.9 moles;
15 Aldrich). La reacción se somete a reflujo durante
toda la noche, luego la reacción se enfría hasta
0°C y se neutraliza hasta pH7 lentamente con KOH(s).
La reacción se deja agitar durante aproximadamente

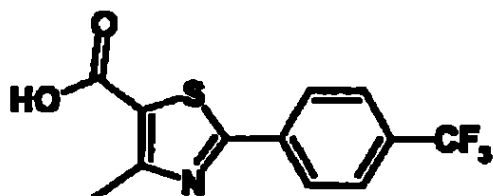
30 minutos, luego el sólido se filtra y se seca. El sólido se vuelve a disolver en MeOH caliente, se filtra y la solución se enfría para proporcionar 19 g (85%) del compuesto intermedio 1. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 8.0 (s. amplio, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (s. amplio, 2H).

Compuesto Intermedio 2:

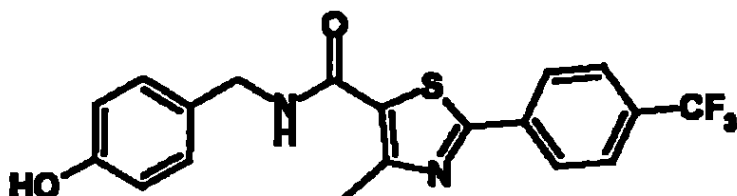


10

Se somete a reflujo, durante toda la noche, una solución de 2-cloroacetoacetato de etilo (35.3 g, 29.7 mL, 0.21 moles) y 4-(trifluorometil)tiobenzamida (44 g, 0.21 moles) en 15 EtOH (300 mL). Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se retira el solvente in vacuo. El producto final (compuesto intermedio 2) se recrystaliza en una cantidad mínima de MeOH para proporcionar 40 g (59%) del producto final como un 20 sólido blanco. RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (cuarteto, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

Compuesto Intermedio 3:

Al compuesto intermedio 2 (1.84 g, 5.8
5 mmoles) en THF se adiciona LiOH 1N (6mL, 6 mmoles) y la
reacción se agita a temperatura ambiente. Después de
aproximadamente 3 horas la reacción se neutraliza con HCl
1N, se extrae con 3 x 100 mL de EtOAc, se seca sobre
Na₂SO₄, se filtra y el solvente se retira bajo vacío para
10 proporcionar 1.5 g (89 %) del compuesto intermedio 3 como
un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 13.55 (s. amplio,
1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H).

Compuesto Intermedio 4:

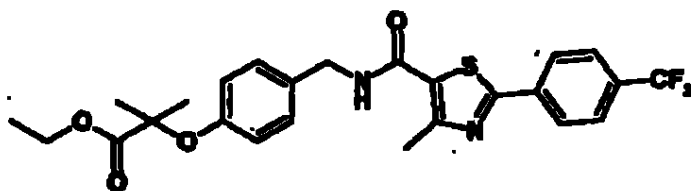
15

Al compuesto intermedio 3 (1 g, 7 mmoles) en
CH₂Cl₂/DMF (1:1) se adiciona HOBT (565 mg, 4.2 mmoles;

Aldrich), EDC (800 mg, 4.2 mmoles; Aldrich) y el compuesto intermedio 1 (860 mg, 7 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se retira in vacuo, se trata con H₂O y se extrae 3 x 100 mL con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con HCl 1N, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan para producir una mezcla (N-substituida y N,O-substituida). La mezcla se disuelve en MeOH y se trata con NaOH 1N. La reacción se agita 18 horas a 50°C. El solvente se retira in vacuo, y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con H₂O y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1) para proporcionar 610 mg (47%) del compuesto intermedio 6 como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9.30(s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.6 (s, 3H).

Ejemplo 1:

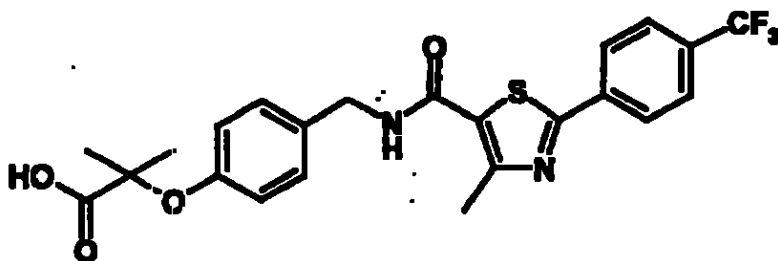
Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
20 {[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxy]propiónico



Al compuesto intermedio 4 (710 mg, 1.81 mmoles) en DMF (50 mL) se adiciona el K_2CO_3 (275 mg, 1.99 mmoles) seguido por 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (280 μ L, 1.91 mmoles; Aldrich) y la reacción se calienta hasta 80 °C. Después de 18 horas la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el solvente se retira in vacuo. El residuo se trata con agua (200 mL), se extrae 3 x 50 mL de CH_2Cl_2 , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el solvente se retira bajo vacío. El residuo se somete a cromatografía ($CH_2Cl_2/MeOH$: 99/1) para proporcionar 680 mg (77%) del ejemplo 1 como un aceite transparente. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7.95(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.15(d, 2H), 6.75(d, 2H), 6.05(t, 1H), 4.45(d, 2H), 4.15(cuarteto, 2H), 2.65(s, 3H), 1.50(s, 6H), 1.20(t, 3H).

Ejemplo 2:

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-ilcarbonil]amino]metil]fenoxi]propiónico.



Al ejemplo 1 (680 mg, 1.39 mmoles) en MeOH, se adiciona NaOH 1N (1.6 mL, 1.6 mmoles) y la reacción se agita a 60 °C. Después de 18 horas, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el
5 solvente se evapora. El residuo se trata con HCl 1N, se extrae 3 x 20 mL con THF y el solvente se retira bajo vacío. 500 mg (75%) GW 590735X se precipitan como un sólido blanco, a partir de un volumen mínimo de CH₂Cl₂ y pentano. Punto de fusión:
10 cambia de forma entre 60 y 70 °C; LC/MS (m/z): 477.22(100%, AP-), 479.12(100%, AP+); anal. C₂₃H₂₁F₃N₂O₄S: C 5.71 (57.73), H 4.56(4.42), N 5.77(5.85), S 6.15(6.70).

Los siguientes Compuestos Intermedios y
15 ligandos se prepararon para los ensayos de enlazamiento y transfección descritos a continuación.

20 Compuesto Intermedio A: ácido 2-(4-(2-(fenilmetiloxycarbonilamino)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico

Una solución de 4-(2-(fenilmetiloxycarbonilamino)etil)fenol (5.74 g; 21.16
25 mmoles) en 2-butanona (17 mL) y cloroformo (6 g) se

adicionó, gota a gota, a una mezcla de hidróxido de sodio (9.0 g; 225 mmoles) y 2-butanona (67 mL) mientras se mantenía la temperatura de reacción debajo de los 30°C. La mezcla se permitió agitar a 30°C por 4 horas. Se adicionó 5 éter (100 mL) y el sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con éter (100 mL). El sólido se disolvió en agua (70 mL) y cualquier residuo de éter se removió por evaporación. Se adicionó ácido clorhídrico 1N para ajustar el pH hasta 1, y el aceite resultante se 10 extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo (3.82 g; 49%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7.26 (s, 5H), 7.09 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.09 (s, 2H), 4.75 (s. amplio, 1H), 3.42- 15 3.44 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.04 (t, 3H, J = 2.6 Hz). Espectrometría de masas ES; m/e (M+H)⁺ = 372.

	<u>Compuesto</u>	<u>Intermedio</u>	<u>B:</u>	<u>2-(4-(2-</u>
20	<u>fenilmetiloxicarbonilamino)etil)fenoxi)-2-metil butirato de metilo</u>			

Una solución del Compuesto Intermedio A (2.0 g;

5.38 mmoles) en dimetilformamida (12 mL) se trató con carbonato de potasio (2.23 g; 16.14 mmoles) y yoduro de metilo (1.54 g; 10.76 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 23°C por 2 horas. La mezcla se filtró y el sólido recolectado se lavó con acetato de etilo (70 mL). El filtrado se lavó con salmuera (4 X 50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexano y luego acetato de etilo-hexano al 33% como eluyente para proporcionar un aceite incoloro (1.27 g; 61%).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7.31 (m, 5H), 7.06 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.68 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.98 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 1.86 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.86 (t, 3H, J = 7.3 Hz). Espectrometría de masas ES⁺, m/e (M+Na)⁺ = 408.

Compuesto Intermedio C: sal acetato de 2-(4-(2-aminoetil)fenoxi)-2-metil butirato de metilo

Una solución del Compuesto Intermedio B (1.27 g; 3.29 mmoles) en metanol (50 mL) y ácido acético (0.4 g) se trató con paladio al 10% sobre carbón y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) por 2 horas. El catalizador

se filtró a través de celita y el solvente se evaporó para proporcionar un aceite amarillo con un rendimiento cuantitativo (1.04 g).

5 RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.06 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.77 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.70 (s. amplio, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (s. amplio, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 0.96 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). Espectrometría de masas ES+, m/e $(\text{M}+\text{H})^+ = 252$.

10

Compuesto Intermedio D: 2-(4-(2-(2,4-dinitrofenilsulfonilamino)etil)fenoxi)-2-metil butirato de metilo

15 Una solución del Compuesto Intermedio C (2 g; 6.42 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 mL) se trató con una solución de bicarbonato de sodio saturada y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se
20 evaporaron para proporcionar la base libre como un aceite amarillo (1.61 g; 100%). Éste se disolvió en CH_2Cl_2 (40 mL) y se trató con piridina (0.45 g; 5.61 mmoles) y cloruro de 2,4-dinitrofenilsulfonilo (1.5 g; 5.61 mmoles), y la mezcla

se dejó agitar a 23°C por 3 horas. Se adicionó agua (60 mL) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 40 mL) y solución de bicarbonato de sodio saturada (40 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó y el residuo se

5 purificó por cromatografía usando EtOAc-Hexano de 15 a 20% como eluyente para proporcionar un sólido amarillo claro (1.38 g; 51%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8.63 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.49 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J' = 2.3 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.54 (d, 2H, J = 8.4 Hz),

10 5.34 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.48 (cuarteto, 2H, J = 8.3 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

	<u>Compuesto</u>	<u>Intermedio</u>	<u>E:</u>	<u>2-(4-(2-((2,4-</u>
15	<u>dinitrofenilsulfonil) (hept-2-en-1-il) amino) etil) fenoxi)-2-</u>			<u>metilbutirato de metilo</u>

Una solución del Compuesto Intermedio D (315 mg; 0.654 mmoles) en THF (15 mL) se trató con trifenilfosfina

20 (343 mg; 1.308 mmoles), hept-2-en-1-ol (150 mg; 1.308 mmoles) y dietilazodicarboxilato (228 mg; 1.308 mmoles) y la mezcla se dejó agitar a 23°C por 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía usando

220
212

EtOAc-hexano al 10-15% como eluyente para proporcionar un semisólido (400 mg; >100%). La TLC y la RMN muestran que el compuesto deseado se presenta junto con 1,2-(dietoxicarbonil)hidrazina.

5

Compuesto Intermedio F: 2-(4-(2-(hept-2-en-1-ilamino)etil)fenoxi)-2-metil butanoato de metilo

La solución del Compuesto Intermedio E (400 mg; 0.654 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 mL) se trató con trietilamina (132 mg; 1.308 mmoles) y ácido mercaptoacético (78 mg; 0.85 mmoles) y la mezcla se dejó agitar a 23°C por 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (3 x 20 mL) y bicarbonato de sodio acuoso (30 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía usando EtOAc-Hexano al 10% y luego EtOAc-Hexano al 50% y luego con MeOH como eluyente para proporcionar un aceite (177 mg; 78% a partir del Compuesto Intermedio 24).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.06 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 5.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.87 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (m, 5H), 0.96 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 0.86 (t, 3H, $J =$

2213

6.9 Hz).

Compuesto Intermedio G: 2-(4-(2-(1-hept-2-enil-3-(2,4-
difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutirato de metilo

5

Una solución del Compuesto Intermedio F (157 mg; 0.452 mmoles) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con 2,4-difluorofenilisocianato (140 mg; 0.904 mmoles) y la mezcla se permitió que reposara a 23°C por 18 horas. El
10 solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo-hexano al 10% y luego al 15% como eluyente, para proporcionar un semisólido amarillo (212 mg; 93%), contaminado con bis-(2,4-difluorofenil)urea que eluyó
15 conjuntamente en la columna.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8.85 (s. amplio, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.77-6.90 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.84 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.55 (s. amplio, 1H), 1.46 (s, 20 3H), 1.25-1.35 (m, 5H), 0.96 (t, 3H; $J = 7.3$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). Espectrometría de masas Cl/AP^+ , m/e $(\text{M}+\text{H})^+ = 503$.

Ácido 2-(4-(2-(1-hept-2-enil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico
(Precursor del Radioligando)

- 5 Una solución del Compuesto Intermedio G (370 mg; 0.736 mmoles) en metanol (15 mL), se trató con NaOH 1N (7.5 mL) y la mezcla se calentó bajo reflujo por 2 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se
- 10 lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo-hexano al 20% y luego acetato de etilo como eluyente para proporcionar un aceite de color marrón (280 mg; 78%).
- 15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7.95-8.09 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 5.66 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 3.56 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.87 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.00 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (m, 6H), 1.03 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.3
- 20 Hz). Espectrometría de masas ES⁻, m/e (M+H)⁺ = 489.

270
215

Radioligando: ácido 2-(4-(2-(2,3-ditritio-1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico

Una solución del precursor de radioligando preparada anteriormente (10 mg) en DMF anhidro (3.5 mL) se transfirió a un recipiente de reacción que contenía Pd al 10%/C (9.8 mg). El recipiente de reacción se evacuó y se desgasificó por medio de un ciclo de congelación-descongelación-evacuación y luego se expuso a gas de tritio (10.1 Ci). Después de 4 horas, la mezcla se filtró a través de celita, se evaporó y el residuo se disolvió en acetonitrilo. Una porción de esta solución (0.8 mL, 26.6 mCi) se purificó por HPLC (Dynamax C8, 25 minutos, gradiente para acetonitrilo:TFA al 0.1% 4:1 hasta acetonitrilo:TFA al 0.1% 9:1, 235 nm). Las fracciones que contienen el material puro se combinan y se evaporan bajo nitrógeno. El residuo se volvió a disolver en acetonitrilo para proporcionar una solución del compuesto del título (82.0 Ci/mmol, pureza radioquímica, 99%).

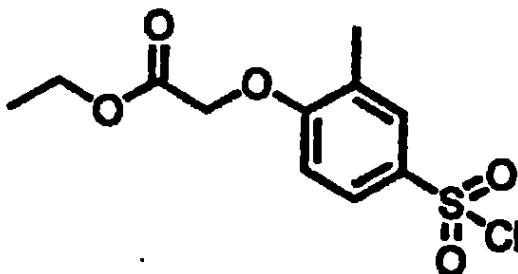
20

Ácido 2-(4-(2-(1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico

La versión no marcada ("fría") del radioligando

anterior se preparó como un control. Una solución del Compuesto Intermedio G (10 mg) en DMF anhidro (3.5 mL) se transfirió a un recipiente de reacción que contenía Pd al 10%/C (9.8 mg). El recipiente de reacción se evacuó y se
5 desgasificó por medio de un ciclo de congelación-descongelación-evacuación y se expuso luego a gas hidrógeno. Después de 4 horas, la mezcla se filtró a través de celita y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía usando MeOH/CH₂Cl₂ al 2% como eluyente para
10 proporcionar una goma (7 mg).

Compuesto Intermedio H

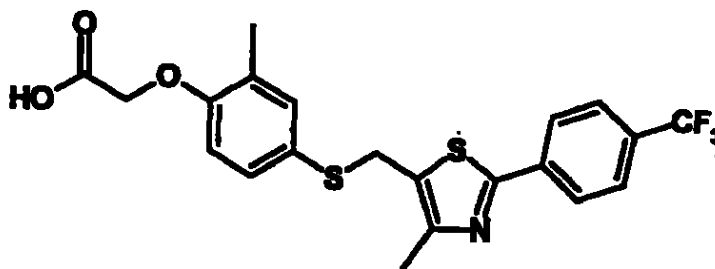


Se enfrió ácido clorosulfónico (15 mL)
15 hasta 0°C, y se adicionaron luego 10.0 g (0.05M) de 2-metilfenoxiacetato de etilo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C por 30 minutos, el baño se removió y la agitación se continuó por 2 horas. La mezcla de reacción se

vació en hielo, formando un sólido blanco que se lavó con agua helada, y se secó bajo alto vacío, proporcionando el compuesto del título (12.846 g, 86%).

5

Ácido 2-{2-metil-4-[[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]metil]sulfanil]fenoxi}acético



10

El Compuesto Intermedio H (4.68 g, 16 mM) se sometió a reflujo con 9.6 g de polvo de estaño en etanol (20 mL) y dioxano/HCl (20 mL). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vació en hielo y CH₂Cl₂ (200 mL) y se filtró. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 X 50 mL CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 3.5 g (97%). Este material estaba listo para formar disulfuros y por lo tanto se usó inmediatamente. Se

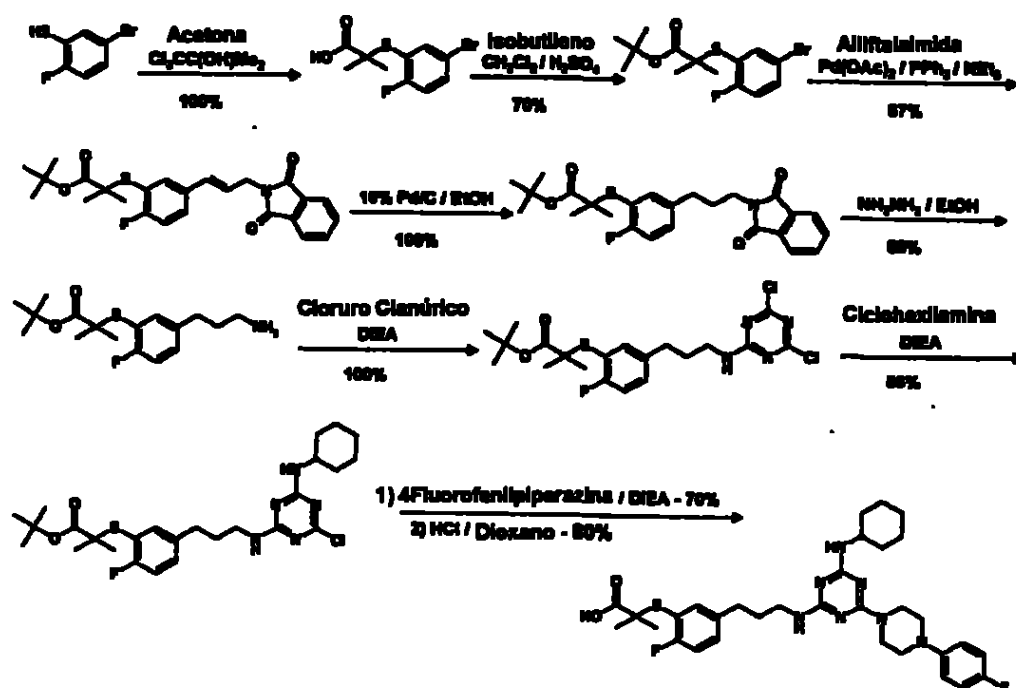
disolvió en acetonitrilo (50 mL) con el Compuesto Intermedio 2 (4.0 g, 14.0 mM) y Cs_2CO_3 (10.1 g, 31.0 mM) y se agitó por 1 hora y luego se diluyó con éter (200 mL) y agua (200 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 2 veces con NaOH 0.1 N (50 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo (6.57 g) el cual se incorporó en forma de pasta líquida con hexano:éter (1:1) y se filtró para proporcionar el Compuesto Intermedio puro 59 (5.0 g, 74%). Este material se hidrolizó luego como se describe a continuación para preparar el compuesto del título. Una solución del éster correspondiente (1 mmol) en THF (10 mL) (en algunos casos se adicionaron algunas gotas de MeOH para auxiliar a la solubilidad), se trató con LiOH 1N en agua (2 mL, 2 mmoles), y se agitó 16 horas a temperatura ambiente (cuando las reacciones fueron lentas, la temperatura se elevó hasta 50°C). La solución se neutralizó con HCl 1N (2 mL; 2 mmoles) y el solvente orgánico se evaporó para proporcionar una solución acuosa con un producto insoluble. Si el producto insoluble era un sólido, éste se filtró y se secó para proporcionar el producto final. Si el producto insoluble era un aceite, éste se extrajo con EtOAc (30 mL). La solución orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 30 mL), se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar el

227
219

producto final.

El ácido 2-(2-metil-3-[3-(3-(4-ciclohexilamino)-[6-(4-fluorofenilpiperazin-1-il)][1,3,5]triazin-2-ilamino)propil]feniltio)-2-metilpropiónico para uso como

5 una referencia PPAR alfa en los ensayos de transfección descritos a continuación, se preparó de conformidad con el siguiente método:



723
220Ensayo de Enlazamiento:

Los compuestos se probaron respecto a su capacidad para enlazarse al hPPAR gamma, hPPAR alfa ó PPAR delta usando un Ensayo de Proximidad de Escintilación (SPA). El dominio de enlazamiento al ligando PPAR (LBD) se expresó en *E. coli* como proteínas de fusión marcadas con poliHis y se purificó. El LBD se marcó luego con biotina y se inmovilizaron en lechos de proximidad de escintilación modificados con estreptavidina. Los lechos se incubaron luego con una cantidad constante del radioligando apropiado (³H-BRL 49653 para PPAR gamma, ácido 2-(4-(2-(2,3-ditritio-1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico radiomarcado, para hPPAR alfa, y GW 2433 marcado, para PPAR delta (ver Brown, P. J y colaboradores. *Chem. Biol.* 1997, 4, 909-918. Para la estructura y síntesis de este ligando)) y concentraciones variables del compuesto de prueba, y después del equilibrio, la radiactividad enlazada a los lechos se midió por un contador de escintilación. La cantidad de enlazado no específico, evaluada mediante los pozos de control que contenían 50 µM del ligando no marcado correspondiente, se sustrajo de cada punto de datos. Para cada compuesto probado, se

construyeron curvas de concentración del ligando contra CPM del radioligando enlazado y los valores de K_i aparente se estimaron a partir de un ajuste por mínimos cuadrados, no lineal, de los datos, asumiendo un enlace competitivo simple. Los detalles de este ensayo se reportan en otra parte (ver, Blanchard, S.G. y colaboradores, Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. *Anal. Biochem.* 1998, 257, 112-119).

10

Ensayo de Transfección:

Los compuestos se clasificaron selectivamente respecto a su potencia funcional en los ensayos de transfección transitorios, en células CV-1, respecto a su capacidad para activar los subtipos PPAR (ensayo de transactivación). Un sistema receptor quimérico establecido previamente se utilizó para permitir la comparación de la actividad transcripcional relativa de los subtipos de receptor en el mismo gen objetivo y para prevenir que la actividad del receptor endógeno complique la interpretación de los resultados. Ver, por ejemplo, Lehmann, J.M.; Moore, L.B.; Smith-Oliver, T.A.; Wilkison, W.O.; Willson, T.M.; Kliewer, S.A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high

15

20

230
222

affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6. Los dominios de enlazamiento del ligando para el PPAR alfa, PPAR gamma, y PPAR delta, de murino y humano, se fusionaron

5 cada uno al dominio de enlace del ADN del factor de transcripción GAL4 de levadura. Las células CV-1 se transfectaron transitoriamente con los vectores de expresión para la respectiva quimera PPAR junto con una construcción reportada conteniendo cinco copias del sitio

10 de enlace del ADN del GAL que maneja la expresión de la fosfatasa alcalina de placenta, secretada (SPAP) y β -galactosidasa. Después de 16 horas, el medio se cambió al medio DME complementado con 10% de suero de becerro fetal al que se le habían eliminado los lípidos y el compuesto de

15 prueba a la concentración apropiada. Después de 24 horas adicionales, se prepararon extractos de células y se ensayaron para la actividad de la fosfatasa alcalina y la β -galactosidasa. La actividad de la fosfata alcalina se corrigió para la eficiencia de la transfección usando la

20 actividad de la β -galactosidasa como un estándar interno (ver, por ejemplo, Kliewer, S.A., y colaboradores, *Cell* 83, 813-819 (1995)). Se usó rosiglitazona (BRL 49653) como un control positivo en el ensayo del hPPAR gamma. El control

223

positivo en los ensayos del hPPAR alfa fue el ácido 2-(2-metil-3-[3-{3-(4-ciclohexilamino)-[6-(4-fluorofenilpiperazin-1-il)][1,3,5]triazin-2-ilamino}propil]feniltio)-2-metilpropiónico. El control

5 positivo para los ensayos del PPAR delta fue ácido 2-(2-metil-4-[[{4-metil-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi}acético.

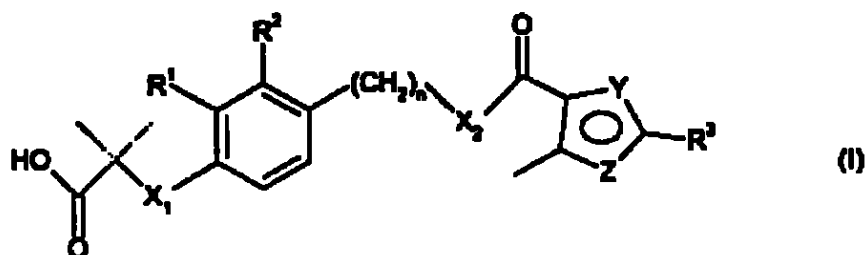
La solicitud de la cual forman parte la descripción y reivindicaciones, se puede usar como

10 una base para prioridad respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de esa solicitud subsecuente pueden estar enfocadas a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente. Estas

15 pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, método o uso, y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación alguna, una o más de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) y sales,
 solvatos y ésteres hidrolizables, farmacéuticamente
 5 aceptables, del mismo



en donde;

X_1 representa O u S;

R^1 y R^2 representan independientemente
 10 halógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$;

n representa 1 o 2;

X_2 representa NH, NCH_3 u O;

uno de Y e Z es N y el otro es O u S;

R^3 representa fenilo o piridilo (en
 15 donde N está en la posición 2 ó 3) y está
 opcionalmente substituido por uno o más halógeno,
 CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de cadena
 recta o ramificada, con la condición de que cuando
 R^3 sea piridilo, el N no esté substituido.

2. Un compuesto de fórmula (I), el cual es un agonista del hPPAR alfa.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, el cual es un agonista selectivo del hPPAR alfa.

4. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-3, en donde X_1 representa O.

10

5. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-4, en donde uno de R^1 y R^2 es H.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde R^1 y R^2 ambos representan H.

15

7. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde n representa 1.

20

8. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde X_2 representa NH.

9. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-8, en donde Z representa N.

10. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R³ está monosustituido.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R³ está monosustituido en la posición para.

12. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones previas, en donde R³ es fenilo.

15

13. El ácido 2-metil-2-[4-[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.

20

14. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en terapia.

15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-13.

5 15. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, que además comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 17. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-13, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición por el hPPAR alfa.

15 18. El uso de conformidad con la reivindicación 17, en donde la enfermedad o condición mediada por el hPPAR alfa es la dislipidemia, síndrome X, paro cardíaco, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad,
20 anorexia bulimia y anorexia nerviosa.

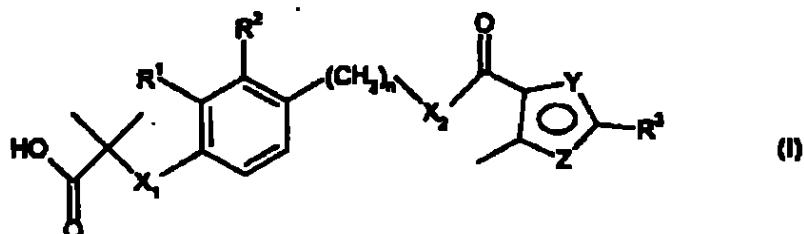
19. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el hPPAR alfa en un paciente, que comprende la administración de una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-13.

20. Un método de conformidad con la
5 reivindicación 19, en donde la enfermedad o condición
mediada por el hPPAR alfa es la dislipidemia, síndrome X,
paro cardíaco, hipercolesteremia, enfermedad
cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I,
resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad,
10 anorexia bulimia y anorexia nerviosa.

RESUMEN

Un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos y ésteres hidrolizables, farmacéuticamente aceptables, del mismo



en donde;

X_1 representa O u S;

10 R^1 y R^2 , independientemente representan halógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$;

n representa 1 ó 2;

X_2 representa NH, NCH_3 u O;

uno de Y e Z es N, y el otro es O u S;

15 R^3 representa fenilo o piridilo (en donde el N está en la posición 2 ó 3) y está opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, con la condición de que cuando R^3 es piridilo, el N no esté sustituido.



**The
Patent
Office**

INVESTOR IN PEOPLE *F23 230*

INVESTOR IN PEOPLE

**The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ**

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed

Answer

Dated

9 November 2000

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry

Patents Act 1977
(Rule 16)



The
Patent
Office

03DEC99 549635-1/301034
201/7700 0.00-3928561.1

1/77

231

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Your Reference **SAL/PF3830**

2. P **9928561.1** **-2 DEC 1999**

3. Full name, name of each applicant (underline all surnames) of **GLAXO GROUP LIMITED**
GLAXO WELLCOME HOUSE
BERKELEY AVENUE
GREENFORD
MIDDLESEX
UB6 0NN, GB

Patents ADP number (if you know it)

If the applicant is a corporate body, give the country/state of its corporation

-73581003

4 Title of the invention **CHEMICAL COMPOUNDS**

5 Name of your agent (if you know one) **STEPHANIE ANNE LEAROYD**
(SEE CONTINUATION SHEET)

"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)

GLAXO WELLCOME PLC
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX
UB6 0NN, GB

Patents ADP number (if you know it)

6931703002

6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of Filing (day / month / year)

7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day / month / year)

8. Is a statement of inventorship and of right to grant a patent required in support of this request? (Answer yes if:
a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or
b) there is an inventor who is not named as an applicant, or
c) any named applicant is a corporate body.

YES

See note (d))

9. Enter the number of sheets for any of the

Patents Form 1/77

following items you are filing with this form.
Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form	1
Description	23
Claim(s)	3
Abstract	1
Drawing(s)	- 11

10. If you are also filing any of the following,
state how many against each item

Priority Documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right
to grant of a patent (*Patents Form 7/77*)

Request for preliminary examination
and search (*Patent Form 9/77*)

Request for substantive examination
(*Patent Form 10/77*)

Any other documents
(*please specify*)

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Stephanie Leary

Signature **STEPHANIE ANNE LEAROYD** Date 1 December 1999
AGENT FOR THE APPLICANTS

12. Name and daytime telephone number of
person to contact in the United Kingdom **Kim Allen**
0181-966 5721

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication of communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the patent Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been received

a) Notes

If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.

b) Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.

c) If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form

If you have answered "Yes" Patents Form 7/77 will need to be filed.

d) Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.

e) For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

240
232

Additional Agents
(See Page 1 No. 5)

NAME(S)

Alan HESKETH
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Christiane Elizabeth FISHER
Peter I. DOLTON
Hugh B. DAWSON
Wendy Anne FILLER
Ruth Elizabeth HACKETT
Audrey HAMMETT
Siân Catherine HOCKLEY
Graham M.H. LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J. TEUTEN
Rachel M. THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

ADDRESS

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Great Britain

Chemical Compounds

The present invention relates to certain novel compounds. In particular, the present invention relates to compounds that activate the alpha subtype of the human peroxisome proliferator activated receptor ("hPPAR alpha"). The present invention also relates to methods for preparing the compounds and methods for prevention or treatment of PPAR alpha mediated diseases or conditions.

Several independent risk factors have been associated with cardiovascular disease. These include hypertension, increased fibrinogen levels, high levels of triglycerides, elevated LDL cholesterol, elevated total cholesterol, and low levels of HDL cholesterol. HMG CoA reductase inhibitors ("statins") are useful for treating conditions characterized by high LDL-c levels. It has been shown that lowering LDL-c is not sufficient for reducing the risk of cardiovascular disease in some patients, particularly those with normal LDL-c levels. This population pool is identified by the independent risk factor of low HDL-c. The increased risk of cardiovascular disease associated with low HDL-c levels has not yet been successfully addressed by drug therapy (i.e., currently there are no drugs on the market that are useful for raising HDL-c >40%). (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70).

Syndrome X (including metabolic syndrome) is loosely defined as a collection of abnormalities including hyperinsulinemia, obesity, elevated levels of triglycerides, uric acid, fibrinogen, small dense LDL-c particles, and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), and decreased levels of HDL-c.

NIDDM is described as insulin resistance which in turn causes anomalous glucose output and a decrease in glucose uptake by skeletal muscle. These factors eventually lead to impaired glucose tolerance (IGT) and hyperinsulinemia.

Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) are orphan receptors belonging to the steroid/retinoid receptor superfamily of ligand-

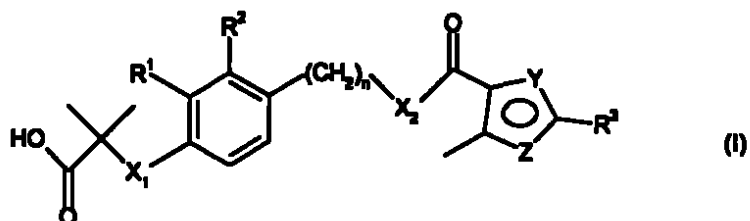
activated transcription factors. See, for example, Willson, T. M. and Wahli, W., Curr. Opin. Chem. Biol., (1997), Vol. 1, pp 235-241.

5 Three mammalian Peroxisome Proliferator-Activated Receptors have been isolated and termed PPAR-alpha, PPAR-gamma, and PPAR-delta (also known as NUC1 or PPAR-beta). These PPARs regulate expression of target genes by binding to DNA sequence elements, termed PPAR response elements (PPRE). To date, PPRE's have been identified in the enhancers of a number of genes encoding proteins that regulate lipid metabolism suggesting that PPARs play a
10 pivotal role in the adipogenic signaling cascade and lipid homeostasis (H. Keller and W. Wahli, *Trends Endocrin. Met* 291-296, 4 (1993)).

Certain compounds that activate or otherwise interact with one or more of the PPARs have been implicated in the regulation of triglyceride and cholesterol
15 levels in animal models. See, for example, U.S. Patents 5,847,008 (Doebber et al.) and 5,859,051 (Adams et al.) and PCT publications WO 97/28149 (Leibowitz et al.) and WO99/04815 (Shimokawa et al.).

Fibrates are a class of drugs which may lower serum triglycerides 20-
20 50%, lower LDL-c 10-15%, shift the LDL particle size from the more atherogenic small dense to normal dense LDL-c, and increase HDL-c 10-15%. Experimental evidence indicates that the effects of fibrates on serum lipids are mediated through activation of PPAR alpha. See, for example, B. Staels et al., *Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3 (1), (1997). Activation of PPAR alpha results in
25 transcription of enzymes that increase fatty acid catabolism and decrease de-novo fatty acid synthesis in the liver resulting in decreased triglyceride synthesis and VLDL-c production/secretion. In addition, PPAR alpha activation decreases production of apoC-III. Reduction in apoC-III, an inhibitor of LPL activity, increases clearance of VLDL-c. See, for example, J. Auwerx et al.,
30 *Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.), S29-S37, 124 (Suppl), (1996). PPAR alpha ligands may be useful for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disorders, see Fruchart, J.C., Duriez, P., and Staels, B., Curr. Opin. Lipidol. (1999), Vol 10, pp 245-257.

According to a first aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof:



wherein;

X_1 represents O or S;

R^1 and R^2 independently represent halogen, $-CH_3$ and $-OCH_3$;

n represents 1 or 2;

X_2 represents NH, NCH_3 or O;

One of Y and Z is N, and the other is O or S;

R^3 represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is optionally substituted by one or more halogen, CF_3 , C_{1-6} straight or branched alkyl, with the provision that when R^3 is pyridyl, the N is unsubstituted.

In another aspect, the present invention discloses a method for prevention or treatment of a human PPAR alpha ("hPPAR alpha") mediated disease or condition comprising administration of a therapeutically effective amount of a compound of this invention. hPPAR alpha mediated diseases or conditions include dyslipidemia including associated diabetic dyslipidemia and mixed dyslipidemia, syndrome X (as defined in this application this embraces metabolic syndrome), heart failure, hypercholesteremia, cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, and regulation of appetite and food intake in subjects suffering from disorders such as obesity, anorexia bulimia, and anorexia nervosa. In particular, the compounds of this invention are useful in the treatment and prevention of cardiovascular diseases and conditions including atherosclerosis, arteriosclerosis, hypertriglyceridemia, and mixed dyslipidaemia.

In another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, preferably in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

5 In another aspect, the present invention provides a compound of the invention for use in therapy, and in particular, in human medicine.

10 In another aspect, the present invention provides the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of a hPPAR alpha mediated disease or condition.

15 In another aspect, the present invention provides a method of treatment of a patient suffering from a hPPAR alpha mediated disease or condition comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound of the invention.

20 As used herein, "a compound of the invention" means a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrolyzable ester thereof.

25 While hydrolyzable esters are included in the scope of this invention, the acids are preferred because the data suggests that while the esters are useful compounds, it may actually be the acids to which they hydrolyze that are the active compounds. Esters that hydrolyze readily can produce the carboxylic acid in the assay conditions or in vivo. Generally the carboxylic acid is active in both the binding and transient transfection assays, while the ester does not usually bind well but is active in the transient transfection assay presumably due to hydrolysis. Preferred hydrolysable esters are C₁₋₄ alkyl esters wherein the alkyl group may be straight chain or branched chain. Methyl or ethyl esters are
30 more preferred.

Preferably X₁ represents O.

35 Preferably one of R¹ and R² represents H with R¹ and R² both representing H being more preferred.

Preferably n represents 1.

Preferably X_2 represents NH.

Preferably Z represents N.

Preferably R^3 is phenyl, optionally substituted. Preferably R^3 is mono or disubstituted. Preferably when R^3 is pyridyl the N is in the 2 position. R^3 preferably is monosubstituted in the para position and is more preferably phenyl. A preferred substituent is CF_3 .

While the preferred groups for each variable have generally been listed above separately for each variable, preferred compounds of this invention include those in which several or each variable in Formula (I) is selected from the preferred, more preferred, or most preferred groups for each variable. Therefore, this invention is intended to include all combinations of preferred, more preferred, and most preferred groups.

Preferably, the compounds of formula (I) are hPPAR alpha agonists. As used herein, by "agonist", or "activating compound", or "activator", or the like, is meant those compounds which have a pK_i of at least 6.0 to the relevant PPAR, for example hPPAR alpha, in the binding assay described below, and which achieve at least 50% activation of the relevant PPAR relative to the appropriate indicated positive control in the transfection assay described below at concentrations of 10^{-5} M or less. More preferably, the compounds of this invention achieve 50% activation of human PPAR alpha in the transfection assay at concentrations of 10^{-7} M or less.

Most preferably, the compounds of formula (I) are selective hPPAR alpha agonists. As used herein, a "selective hPPAR alpha agonist" is a hPPAR alpha agonist whose EC_{50} for PPAR alpha is at least 10 fold lower than its EC_{50} for PPAR gamma and PPAR delta. Such selective compounds may be referred to as "10-fold selective." EC_{50} is defined in the transfection assay described below and is the concentration at which a compound achieves 50% of its maximum

activity. Most preferred compounds are greater than 100-fold selective hPPAR alpha agonists.

A particularly preferred compound of the invention is 2-methyl-2-[4-[[[4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]thiazol-5-yl-carbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid.

The preferred compound listed above is a selective hPPAR alpha agonist.

It will also be appreciated by those skilled in the art that the compounds of the present invention may also be utilized in the form of a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I) include conventional salts formed from pharmaceutically acceptable inorganic or organic acids or bases as well as quaternary ammonium acid addition salts. More specific examples of suitable acid salts include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, nitric, perchloric, fumaric, acetic, propionic, succinic, glycolic, formic, lactic, maleic, tartaric, citric, palmoic, malonic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, naphthalene-2-sulfonic, benzenesulfonic hydroxynaphthoic, hydroiodic, malic, steric, tannic and the like. Other acids such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts. More specific examples of suitable basic salts include sodium, lithium, potassium, magnesium, aluminium, calcium, zinc, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine and procaine salts. References hereinafter to a compound according to the invention include both compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

The compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable derivatives are conveniently administered in the form of pharmaceutical compositions. Such compositions may conveniently be presented for use in conventional manner in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.

While it is possible that compounds of the present invention may be therapeutically administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation. The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

Accordingly, the present invention further provides for a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof together with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefore and, optionally, other therapeutic and/or prophylactic ingredients.

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous e.g. by injection or by depot tablet, intradermal, intrathecal, intramuscular e.g. by depot and intravenous), rectal and topical (including dermal, buccal and sublingual) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association the compounds ("active ingredient") with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets (e.g. chewable tablets in particular for paediatric administration) each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a other conventional excipients such as binding agents, (for example, syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, mucilage of starch or polyvinylpyrrolidone), fillers (for example, lactose, sugar, microcrystalline cellulose, maize-starch, calcium phosphate or sorbitol), lubricants (for example, magnesium stearate, stearic acid, talc, polyethylene glycol or silica), disintegrants (for example, potato starch or sodium starch glycollate) or wetting agents, such as sodium lauryl sulfate. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein. The tablets may be coated according to methods well-known in the art.

Alternatively, the compounds of the present invention may be incorporated into oral liquid preparations such as aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, for example. Moreover, formulations containing these compounds may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents such as sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar syrup, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethyl cellulose, aluminum stearate gel or hydrogenated edible fats; emulsifying agents such as lecithin, sorbitan mono-oleate or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils) such as almond oil, fractionated coconut oil, oily esters, propylene glycol or ethyl alcohol; and preservatives such as methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid. Such preparations may also be formulated as suppositories, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of

the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents.

5 The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of a sterile liquid carrier, for example, water-for-injection, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

10 Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the usual carriers such as cocoa butter, hard fat or polyethylene glycol.

15 Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavoured basis such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a basis such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

20 The compounds may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

25 In addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavouring agents.

30 It will be appreciated by those skilled in the art that reference herein to treatment extends to prophylaxis as well as the treatment of established diseases or symptoms. Moreover, it will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature
35 of the condition being treated and the age and the condition of the patient and

will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. In general, however, doses employed for adult human treatment will typically be in the range of 0.02-5000 mg per day, preferably 1-1500 mg per day. The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example as two, three, four or more sub-doses per day. The formulations according to the invention may contain between 0.1-99% of the active ingredient, conveniently from 30-95% for tablets and capsules and 3-50% for liquid preparations.

The compound of formula (I) for use in the instant invention may be used in combination with other therapeutic agents for example, statins and/or other lipid lowering drugs for example MTP inhibitors and LDLR upregulators. The compounds of the invention may also be used in combination with antidiabetic agents, e.g. metformin, sulfonylureas and/or PPAR gamma agonists (for example thiazolidinediones such as e.g. Pioglitazone and Rosiglitazone). The compounds may also be used in combination with antihypertensive agents such as calcium channel antagonists and ACE inhibitors. The invention thus provides in a further aspect the use of a combination comprising a compound of formula (I) with a further therapeutic agent in the treatment of a hPPAR alpha mediated disease.

When the compounds of formula (I) are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

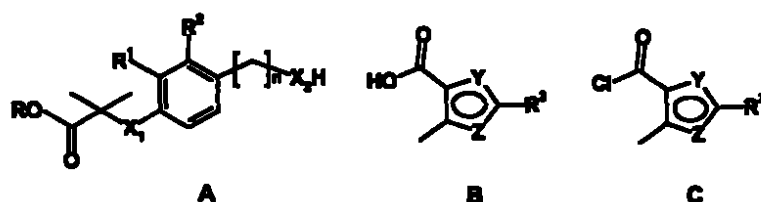
The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above optimally together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other

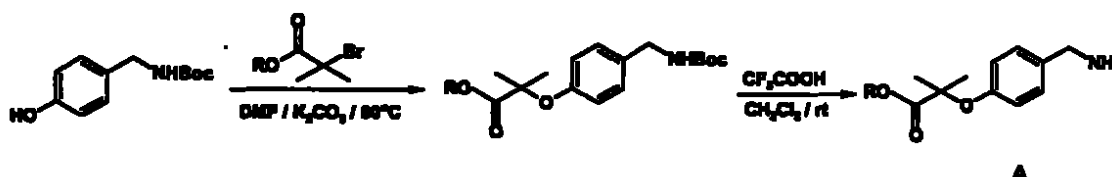
components of the formulation and may be formulated for administration. When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, conveniently in such a manner as are known for such compounds in the art.

When a compound of formula (I) is used in combination with a second therapeutic agent active against the same hPPAR alpha mediated disease, the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

Compounds of this invention may be conveniently prepared by a general process wherein a moiety like (A) is coupled to an acid (B) using a peptide coupling reaction or by alkylation of (A) using a suitable non nucleophilic amine with an acid chloride (C). Preferably, R is 1-6 alkyl which can be hydrolyzed off to give an acid of Formula (I), or if readily hydrolyzable, the resulting ester can be administered.

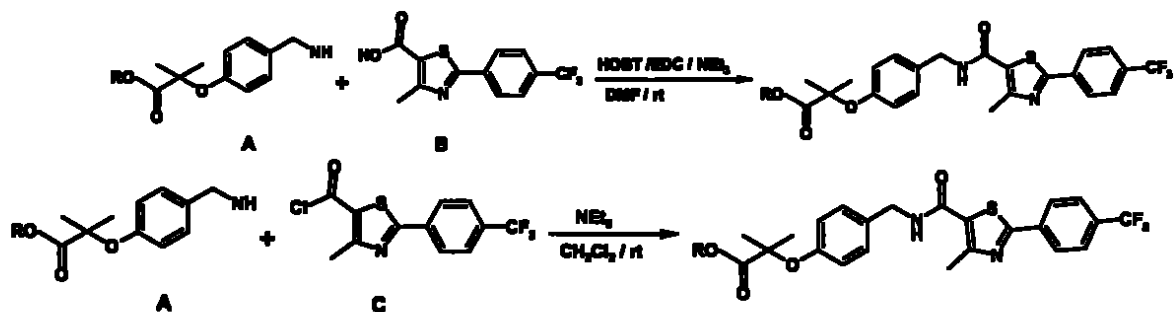


A preferred synthesis of (A) when X_1 is O and X_2 is NH (and R^1 and R^2 are H) is:



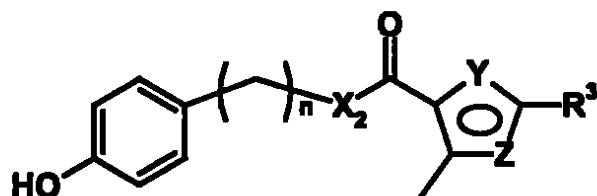
Note that this synthesis is preferably carried out with the amine where the alcohol function is already alkylated with the acid side chain protected by R. For example, when n is 1, X_1 is O, X_2 is NH, Y is S, Z is N, R^1 and R^2 are H, and R^3 is 4-F₃C-phenyl:

12



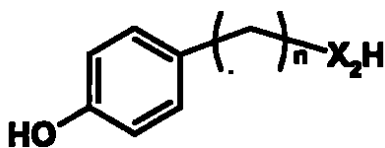
Some of the intermediates of type A are commercially available while others can be synthesized by techniques apparent to a person skilled in the art. The synthesis of intermediates of type B is illustrated below.

Compounds of the invention may be made by an alternative method in which compounds of formula (D) are reacted with ethyl 2-bromo-2 methyl propionate to produce the ethyl ester of the compound of formula (I) which may be hydrolysed to produce the free acid.



D

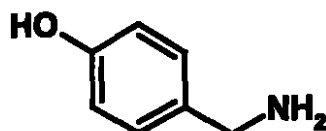
Compounds of formula (D) may be prepared from the reaction between compounds of formula (B) and compounds of formula (E) with HOBT / EDC / NEt₃ when X₂ is NH or NCH₃, or DIC / DMAP / NEt₃ when X₂ is O.



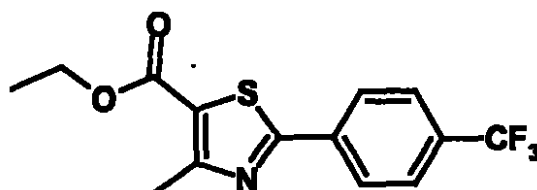
E

The invention is further illustrated by the following examples which should not be construed as constituting a limitation thereto.

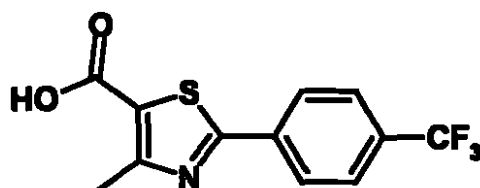
13

**Intermediate 1:**

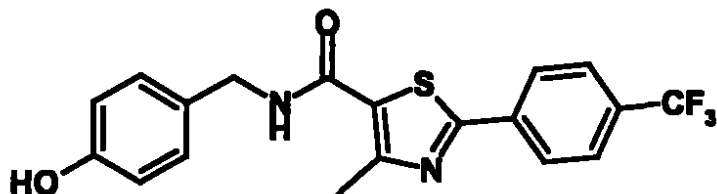
Same procedure as Stout, D. M. *J. Med. Chem.* 1983, 26(6), 808-13. To 4-methoxybenzyl amine (25g, 0.18 mol; Aldrich) was added 46% HBr in H₂O (106ml, 0.9 mol; Aldrich). The reaction was refluxed overnight, then the reaction cooled to 0°C and neutralized to pH7 slowly with KOH_(aq). The reaction is allowed to stir for ~30 min, then the solid filtered and dried. The solid redissolved in hot MeOH, filtered and the solution cooled to afford 19g (85%) intermediate 1. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.0 (bs, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (bs, 2H).

**Intermediate 2:**

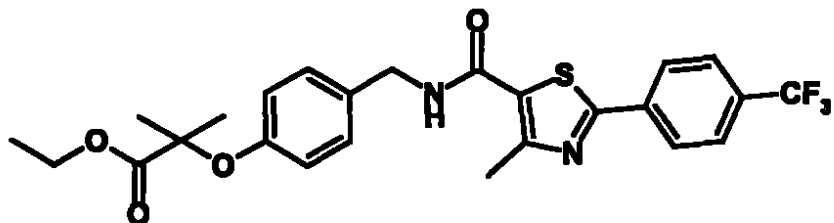
A solution of ethyl 2-chloroacetoacetate (35.3g, 0.21 mol) and 4-(trifluoromethyl)thiobenzamide (44g, 0.21 mol) in EtOH (300mL) was refluxed overnight. After cooling to room temperature the solvent removed in vacuo. The final product (intermediate 2) was recrystallized from a minimum of MeOH to afford 40g (59%) of final product as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

**Intermediate 3:**

To intermediate 2 (1.84g, 5.8 mmol) in THF was added 1N LiOH (6mL, 6 mmol) and the reaction stirred at rt. After ~3h, the reaction neutralized with 1N HCl, extracted 3 x 100 mL EtOAc, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under vacuum to afford 1.5g (89%) intermediate 3 as a white solid. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.55 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H).

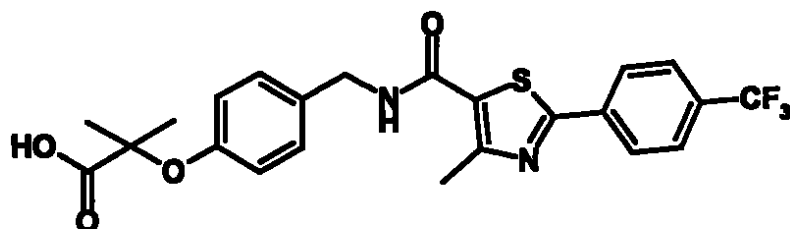
**Intermediate 4:**

To intermediate 3 (1g, 7 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1) was added HOBt (565mg, 4.2 mmol; Aldrich), EDC (800mg, 4.2 mmol; Aldrich) and intermediate 1 (860mg, 7 mmol). The reaction stirred at rt for 18h. The solvent removed *in vacuo*, treated with H_2O and extracted 3x 100mL CH_2Cl_2 . The organic phases combined and washed with 1N HCl, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to afford a mixture (*N*-substituted and *N,O*-substituted). The mixture dissolved in MeOH and treated with 1N NaOH. The reaction stirred 18h at 50°C. The solvent removed *in vacuo*, dissolved in CH_2Cl_2 , washed with H_2O , and dried over Na_2SO_4 . The solvent evaporated the residue chromatographed ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) to afford 610mg (47%) of intermediate 6 as a white solid. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.30 (s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.6 (s, 3H).

**Example 1:**

2-methyl-2-[(4-{(4-methyl-2-[(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]carbonyl)amino)methyl}phenoxy]propanoic acid ethyl ester

To intermediate 4 (710mg, 1.81 mmol) in DMF (50mL) was added the K_2CO_3 (275mg, 1.99 mmol) followed by the ethyl 2-bromo-2-methylpropanoate (280 μL , 1.91 mmol; Aldrich) and the reaction heated to 80°C. After 18h, the reaction cooled to rt and the solvent removed *in vacuo*. The residue treated with water (200 mL), extracted 3 x 50mL CH_2Cl_2 , dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent removed under vacuum. The residue was chromatographed ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1). To afford 680mg (77%) of Example 1 as a clear oil. ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

248
240**Example 2:****2-methyl-2-[4-[[[4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-thiazol-5-yl]carbonyl]amino]methyl]phenoxy]propionic acid**

To Example 1 (680mg, 1.39 mmol) in MeOH was added 1N NaOH (1.6 mL, 1.6 mmol) and the reaction stirred at 60°C. After 18h, the reaction cooled to rt and the solvent evaporated. The residue treated with 1N HCl, extracted 3 x 20 mL THF and the solvent removed under vacuum. 500mg (75%) GW 590735X was precipitated as a white solid from a minimum CH₂Cl₂ and pentane. mp: changes the form between 60-70°C; LC/MS (m/z): 477.22 (100%, AP-), 479.12 (100%, AP+); anal. C₂₃H₂₁F₃N₂O₄S: C 5.71 (57.73), H 4.56 (4.42), N 5.77 (5.85), S 6.15 (6.70).

The following Intermediates and ligands were prepared for the binding and transfection assays described below.

Intermediate A: 2-[4-(2-(Phenylmethyloxycarbonylamino)ethyl)phenoxy]-2-methylbutanoic acid

A solution of 4-(2-(phenylmethyloxycarbonylamino)ethyl)phenol (5.74 g; 21.16 mmole) in 2-butanone (17 mL) and chloroform (6 g) was added dropwise to a mixture of sodium hydroxide (9.0 g; 225 mmole) and 2-butanone (67 mL) whilst keeping the reaction temperature below 30°C. The mixture was allowed to stir at 30°C for 4h. Ether (100 mL) was added and the resultant solid was collected by filtration and washed with ether (100 mL). The solid was dissolved in water (70 mL) and any residual ether removed by evaporation. 1N Hydrochloric acid was added to adjust the pH to 1, and the resulting oil was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated to afford a yellow oil (3.82 g; 49%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.26 (s, 5H), 7.09 (d, 2H, J=7.9 Hz), 6.88 (d, 2H, J=8.4 Hz), 5.09 (s, 2H), 4.75

(br s, 1H), 3.42-3.44 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.04 (t, 3H, J=2.6 Hz). Mass spectrometry ES⁺, m/e (M+H)⁺=372.

Intermediate B: Methyl 2-(4-(2-(phenylmethyloxycarbonylamino)ethyl)phenoxy)-2-methyl butyrate

A solution of Intermediate A (2.0 g; 5.38 mmole) in dimethylformamide (12 mL) was treated with potassium carbonate (2.23 g; 16.14 mmole) and methyl iodide (1.54 g; 10.76 mmole) and the resulting mixture stirred at 23°C for 2h. The mixture was filtered and the solid collected was washed with ethyl acetate (70 mL). The filtrate was washed with brine (4 x 50 mL), dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel using hexane then 33% ethyl acetate-hexane as eluent to afford a colorless oil (1.27 g; 61%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.31 (m, 5H), 7.06 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.68 (d, 2H, J=8.4 Hz), 4.98 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J=7.1 Hz), 1.86 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.86 (t, 3H, J=7.3 Hz). Mass spectrometry ES⁺, m/e (M+Na)⁺ = 408.

Intermediate C: Methyl 2-(4-(2-aminoethyl)phenoxy)-2-methyl butyrate acetate salt

A solution of Intermediate B (1.27 g; 3.29 mmole) in methanol (50 mL) and acetic acid (0.4 g) was treated with 10% palladium on carbon and shaken in a hydrogen atmosphere (50 psi) for 2h. The catalyst was filtered through celite and the solvent was evaporated to afford a yellow oil in quantitative yield (1.04 g).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.06 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.77 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.70 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (br s, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 0.96 (t, 3H, J=7.4 Hz). Mass spectrometry ES⁺, m/e (M+H)⁺=252.

Intermediate D: Methyl 2-(4-(2-(2,4-dinitrophenylsulfonylamino)ethyl)phenoxy)-2-methyl butyrate

A solution of Intermediate C (2 g; 6.42 mmole) in CH₂Cl₂ (40 mL) was treated with saturated sodium bicarbonate solution and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (5 x 50 mL) and the combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and evaporated to afford the free

base as a yellow oil (1.61 g; 100%). This was dissolved in CH_2Cl_2 (40 mL) and treated with pyridine (0.45 g; 5.61 mmole) and 2,4-dinitrophenylsulfonyl chloride (1.5 g; 5.61 mmole), and the mixture was allowed to stir at 23°C for 3h. Water (60 mL) was added and the organic layer separated, washed with water (3 X 40 mL) and saturated sodium bicarbonate (40 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4) and evaporated and the residue purified by chromatography using 15-20% EtOAc-Hexane as eluent to afford a light yellow solid (1.38 g; 51%). ^1H -NMR (CDCl_3): δ 8.63 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 8.49 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz, $J'=2.3$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.54 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 5.34 (t, 1H, $J=5.3$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.48 (q, 2H, $J=8.3$ Hz), 2.75 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.92 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.93 (t, 3H, $J=7.5$ Hz).

Intermediate E: Methyl 2-(4-(2-((2,4-dinitrophenylsulfonyl)(hept-2-en-1-yl))amino)ethyl)phenoxy)-2-methyl butyrate

A solution of Intermediate D (315 mg; 0.654 mmole) in THF (15 mL) was treated with triphenylphosphine (343 mg; 1.308 mmole), hept-2-en-1-ol (150 mg; 1.308 mmole) and diethylazodicarboxylate (228 mg; 1.308 mmole) and the mixture allowed to stir at 23°C for 1h. The solvent was evaporated and the residue purified by chromatography using 10-15% EtOAc-Hexane as eluent to afford a semi-solid (400 mg; >100%). TLC and NMR shows that the desired compound is present along with 1,2-(diethoxycarbonyl)hydrazine.

Intermediate F: Methyl 2-(4-(2-(hept-2-en-1-ylamino)ethyl)phenoxy)-2-methyl butanoate

A solution of Intermediate E (400 mg; 0.654 mmole) in CH_2Cl_2 (5 mL) was treated with triethylamine (132 mg; 1.308 mmole) and mercaptoacetic acid (78 mg; 0.85 mmole) and the mixture was allowed to stir at 23°C for 1h. The mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and washed with water (3 X 20 mL) and aqueous sodium bicarbonate (30 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4), evaporated and the residue purified by chromatography using 10% EtOAc-Hexane then 50% EtOAc-Hexane then MeOH as eluent to afford an oil (177 mg; 78% from intermediate 24).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.06 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 5.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 2.87 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (m, 5H), 0.96 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 0.86 (t, 3H, $J=6.9$ Hz).

Intermediate G: Methyl 2-(4-(2-(1-hept-2-enyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl)phenoxy)-2-methylbutyrate

A solution of Intermediate F (157 mg; 0.452 mmole) in methylene chloride (5 mL) was treated with 2,4-difluorophenylisocyanate (140 mg; 0.904 mmole) and the mixture allowed to stand at 23°C for 18h. The solvent was evaporated and the residue purified by chromatography on silica gel using 10% then 15% ethyl acetate-hexane as eluent to afford a yellow semi-solid (212 mg; 93%). Contaminated with bis-(2,4-difluorophenyl)urea which co-elutes on column.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.85 (br s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.77-6.90 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.84 (t, 2H, J=7.1 Hz), 1.55 (br s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.25-1.35 (m, 5H), 0.96 (t, 3H, J=7.3 Hz), 0.88 (t, 3H, J=7.4 Hz). Mass spectrometry CI/AP⁺, m/e (M+H)⁺=503.

2-(4-(2-(1-Hept-2-enyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl) phenoxy)-2-methylbutanoic acid (Radioligand Precursor)

A solution of Intermediate G (370 mg; 0.736 mmole) in methanol (15 mL) was treated with 1N NaOH (7.5 mL) and the mixture heated under reflux for 2h. The mixture was acidified with 1N HCl and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel using 20% ethyl acetate-hexane then ethyl acetate as eluent to afford a tan oil (280 mg; 78%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.95-8.09 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, J=7.1 Hz), 6.90 (d, 2H, J=7.4 Hz), 6.81 (d, 2H, J=5.2 Hz), 5.66 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 3.56 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.87 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.00 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (m, 6H), 1.03 (t, 3H, J=7.3 Hz), 0.88 (t, 3H, J=7.3 Hz). Mass spectrometry ES⁻, m/e (M+H)⁺ = 489.

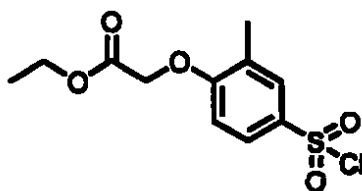
Radioligand: 2-(4-(2-(2,3-Ditritio-1-heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl) phenoxy)-2-methylbutanoic acid

A solution of radioligand precursor prepared above (10 mg) in anhydrous DMF (3.5 mL) was transferred to a reaction vessel containing 10 % Pd/C (9.8 mg). The reaction vessel was evacuated and degassed via one freeze-thaw-evacuation cycle and then exposed to tritium gas (10.1 Ci). After 4h, the mixture

was filtered through celite, evaporated and the residue dissolved in acetonitrile. A portion of this solution (0.8 mL, 26.6 mCi) was purified by HPLC (Dynamax C8, 25 min gradient from 4:1 acetonitrile:0.1%TFA to 9:1 acetonitrile: 0.1% TFA, 235 nm). Fractions containing pure material were combined and evaporated under nitrogen. The residue was redissolved in acetonitrile to provide a solution of the title compound (82.0 Ci/mmol, radiochemical purity, 99%).

2-(4-(2-(1-Heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl) phenoxy)-2-methylbutanoic acid

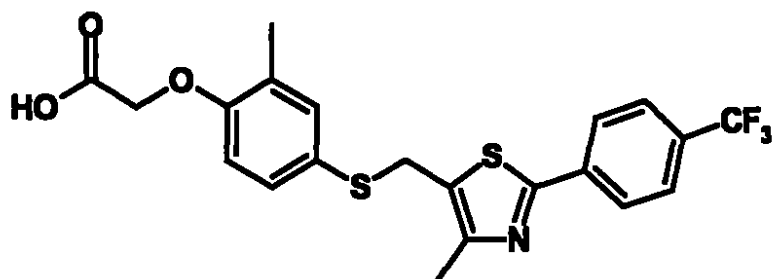
The unlabelled ("cold") version of the above radioligand was prepared as a control. A solution of Intermediate G (10 mg) in anhydrous DMF (3.5 mL) was transferred to a reaction vessel containing 10 % Pd/C (9.8 mg). The reaction vessel was evacuated and degassed via one freeze-thaw-evacuation cycle and then exposed to hydrogen gas. After 4h, the mixture was filtered through celite and evaporated. The residue was purified by chromatography using 2% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford a gum (7mg).



Intermediate H

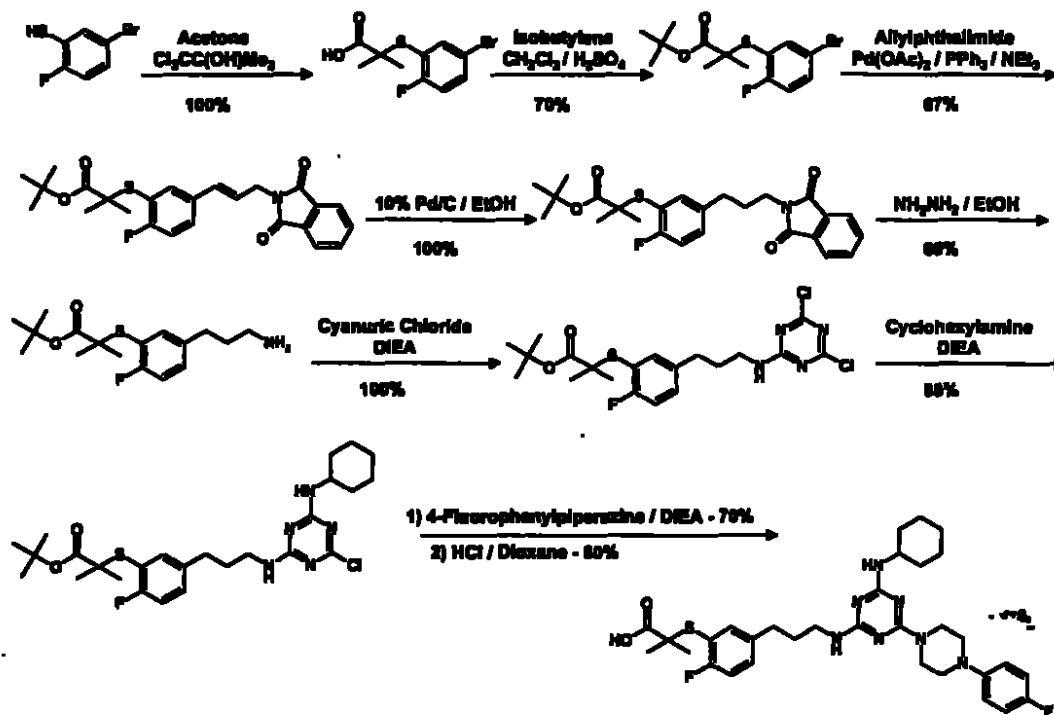
Chlorosulfonic acid (15mL) was cooled to 0°C. then 10.0 g (0.05M) of ethyl (2-methylphenoxyacetate was added over 10 m. The reaction mixture was stirred at 0-5°C for 30m, the bath was removed and stirring continued for 2 h. The reaction mixture was poured into ice, forming a white solid which was washed with ice water and dried under high vacuum affording the title compound (12.846 g ,86%).

2-(2-methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy)acetic acid



Intermediate H (4.68g, 16mM) was refluxed with 9.6 g of tin powder in ethanol (20mL) and dioxane/HCl (20 mL). After 3 h the reaction mixture was poured into ice and CH₂Cl₂ (200mL) and filtered. The phases were separated and the aqueous layer was extracted 2X 50 mL CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated to yield 3.5g (97%). This material readily forms disulfides and therefore was used immediately. It was dissolved in acetonitrile (50mL) with intermediate 2 (4.0 g, 14.0mM) and CaCO₃ (10.1 g, 31.0 mM) and stirred for 1 h then diluted with ether (200mL) and water (200mL). The phases were separated and the organic phase was washed 2X NaOH 0.1N (50mL), dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford crude product (6.57 g,) which was slurried in hexane:ether (1:1) and filtered to yield pure intermediate 59 (5.0g, 74%). This material is then be hydrolyzed as described below to prepare the title compound. A solution of the corresponding ester (1 mmol) in THF (10 mL) (in some cases few drops of MeOH were added to help solubility), was treated with 1N LiOH in water (2 mL, 2 mmol), and stirred 16 h at room temperature (when reactions were slow, the temperature was elevated to 50°C). The solution was neutralized with 1N HCl (2 mL, 2 mmol) and the organic solvent evaporated to afford an aqueous solution with an insoluble product. If the insoluble was a solid, it was filtered and dried to afford the final product. If the insoluble was an oil, it was extracted with EtOAc (30 mL). The organic solution was separated, washed with water (2 x 30 mL), dried, filtered, and evaporated to afford the final product.

2-(2-methyl-3-[3-{3-(4-cyclohexylamino)-[6-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]}[1,3,5]triazin-2-ylamino}propyl]phenylthio)-2-methylpropionic acid for use as PPARalpha reference in the transfection assays described below was prepared according to the following method:



Binding Assay:

Compounds were tested for their ability to bind to hPPAR gamma, hPPAR alpha, or PPAR delta using a Scintillation Proximity Assay (SPA). The PPAR ligand binding domain (LBD) was expressed in *E. coli* as polyHis tagged fusion proteins and purified. The LBD was then labeled with biotin and immobilized on streptavidin-modified scintillation proximity beads. The beads were then incubated with a constant amount of the appropriate radioligand (³H-BRL 49653 for PPAR gamma, radiolabelled 2-(4-(2-(2,3-Difluoro-1-heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl)phenoxy)-2-methylbutanoic acid for hPPAR alpha and labelled GW 2433 (see Brown, P. J et al. *Chem. Biol.* 1997, 4, 909-918. For the structure and synthesis of this ligand) for PPAR delta) and variable concentrations of test compound, and after equilibration the radioactivity bound to the beads was measured by a scintillation counter. The amount of nonspecific binding, as assessed by control wells containing 50 μM of the corresponding unlabeled ligand, was subtracted from each data point. For each compound tested, plots of ligand concentration vs. CPM of radioligand bound were constructed and apparent K_i values were estimated from nonlinear least squares fit of the data assuming simple competitive binding. The details of this assay have been reported elsewhere (see, Blanchard, S. G. et. al. Development

of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. *Anal. Biochem.* 1998, 257, 112-119).

Transfection assay:

Compounds were screened for functional potency in transient transfection assays in CV-1 cells for their ability to activate the PPAR subtypes (transactivation assay). A previously established chimeric receptor system was utilized to allow comparison of the relative transcriptional activity of the receptor subtypes on the same target gene and to prevent endogenous receptor activation from complicating the interpretation of results. See, for example, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6. The ligand binding domains for murine and human PPAR alpha, PPAR gamma, and PPAR delta were each fused to the yeast transcription factor GAL4 DNA binding domain. CV-1 cells were transiently transfected with expression vectors for the respective PPAR chimera along with a reporter construct containing five copies of the GAL4 DNA binding site driving expression of secreted placental alkaline phosphatase (SPAP) and β -galactosidase. After 16 h, the medium was exchanged to DME medium supplemented with 10% delipidated fetal calf serum and the test compound at the appropriate concentration. After an additional 24 h, cell extracts were prepared and assayed for alkaline phosphatase and β -galactosidase activity. Alkaline phosphatase activity was corrected for transfection efficiency using the β -galactosidase activity as an internal standard (see, for example, Kliewer, S. A., et. al. *Cell* 83, 813-819 (1995)). Rosiglitazone (BRL 49653) was used as a positive control in the hPPAR gamma assay. The positive control in the hPPAR alpha assays was 2-(2-methyl-3-[3-{3-(4-cyclohexylamino)-[6-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]}[1,3,5]triazin-2-ylamino}propyl]phenylthio)-2-methylpropionic acid. The positive control for PPAR delta assays was 2-{2-methyl-4-[[{4-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid.

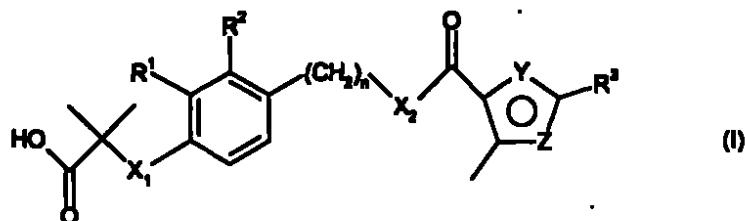
The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any novel feature or combination of features described herein. This may take the form of product,

252
244

composition, process or use claims and may include, by way of example and without limitation, one or more of the following claims.

What is claimed is:

1. A compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof



wherein;

10 X_1 represents O or S;

R^1 and R^2 independently represent halogen, $-CH_3$ and $-OCH_3$;

n represents 1 or 2;

X_2 represents NH, NCH_3 or O;

One of Y and Z is N, and the other is O or S;

15 R^3 represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is optionally substituted by one or more halogen, CF_3 , C_{1-6} straight or branched alkyl with the proviso that when R^3 is pyridyl, the N is unsubstituted.

2. A compound of formula (I) which is a hPPAR alpha agonist.

3. A compound according to claim 2 which is a selective hPPAR alpha agonist.

4. A compound according to claims 1-3 wherein X_1 represents O.

5. A compound according to claims 1-4 wherein one of R^1 and R^2 is H.

6. A compound according to claim 5 wherein R^1 and R^2 both represent H.

7. A compound according to any of claims 1-6 wherein n represents 1.

8. A compound according to any of claims 1-7 wherein X_2 represents NH.

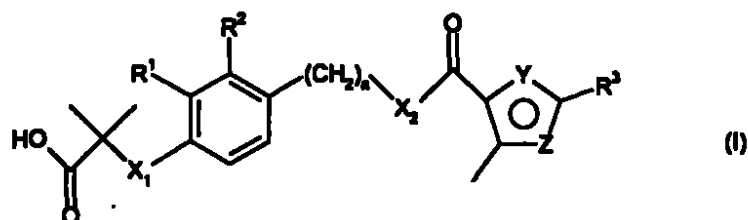
9. A compound according to claims 1-8 wherein Z represents N.
10. A compound according to any of claims 1-9 wherein R³ is monosubstituted.
11. A compound according to claim 10 wherein R³ is monosubstituted in the para position.
12. A compound according to any previous claim wherein R³ is phenyl.
13. 2-methyl-2-[4-[[[4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]thiazol-5-ylcarbonyl]-amino]methyl]phenoxy]propionic acid.
14. A compound according to any of claims 1-13 for use in therapy.
15. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-13.
16. A pharmaceutical composition according to claim 15 further comprising a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
17. Use of a compound according to any of claims 1-13 for the manufacture of a medicament for the treatment of a hPPAR alpha disease or condition.
18. Use according to claim 17 wherein the hPPAR alpha mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure, hypercholesteremia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa.
19. A method of treating a hPPAR alpha mediated disease or condition in a patient comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-13.
20. A method according to claim 19 wherein the hPPAR alpha mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure,



hypercholesteremia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa.

Abstract

A compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof



wherein;

X_1 represents O or S;

R^1 and R^2 independently represent halogen, $-CH_3$ and $-OCH_3$;

n represents 1 or 2;

X_2 represents NH, NCH_3 or O;

One of Y and Z is N, and the other is O or S;

R^3 represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is optionally substituted by one or more halogen, CF_3 , C_{1-6} straight or branched alkyl with the proviso that when R^3 is pyridyl, the N is unsubstituted.

014X073
091 770 247

**La
Oficina de
Patentes**

**La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ**

Yo, el abajo firmante, un funcionario en ejercicio debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) del Acta de Desregulación y Acta de Renuncia por Contrato de 1994 para firmar y otorgar certificados a nombre del Administrador General, por la presente certifico que lo anexo a la misma es una copia verdadera de los documentos que se presentaron originalmente en relación con la solicitud de patente identificada en la misma.

De acuerdo con los Reglamentos de Patente 1982 (Registro de compañías), si una compañía mencionada en este certificado y cualesquiera documentos anexos, tiene re-registro bajo el Acta de Compañías 1980 con el mismo nombre con el cual se registró inmediatamente antes del re-registro inmediatamente antes del re-registro, a excepción de las sustituciones como, o inclusiones como, la última parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Gales, se refieren al nombre de la compañía de este certificado y cualesquiera documentos adjuntos, deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual se re-registró.

De acuerdo con los reglamentos, las palabras "compañía pública limitada" pueden ser reemplazadas por p.l.c., plc. P.L.C., o PLC.

El re-registro bajo el Acta de Compañías no constituye una nueva entidad legal, sino solamente somete a la compañía a ciertas leyes de compañía adicionales.

(SELLO)

Firma: (firma)

Fecha: 15 de Noviembre del 2000

Una Agencia Ejecutiva del Departamento de Comercio e Industria

156
248

**La
Oficina de
Patentes**

1/77

Acta de Patentes de 1977
(Regla 16)

Solicitud para el Otorgamiento de una Patente
(Véanse notas en la parte trasera de esta forma. También se puede obtener un folleto explicativo en la oficina de patentes para ayudarle a presentar esta forma)

LA OFICINA DE PATENTES
6 DE FEBRERO DE 1998
RECIBIDO POR CORREO
(IMPRESIÓN DE LA MAQUINA REGISTRADORA)

La Oficina de Patentes

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Su referencia	SAL/PF3928	
2. Número de solicitud de patente (Esta parte la leerá la oficina de patentes)	0003500.6	15 de Febrero del 2000
3. Nombre completo, dirección y código postal del solicitante o de cada uno de los solicitantes (Subraye todos los apellidos)	GLAXO GROUP LIMITED GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 ONN GB	
Número de patentes ADP (en caso que lo conozca) Si el solicitante es una corporación, proporcione el país/estado de su incorporación	473587003	GB
4. Título de la invención	COMPUESTOS QUÍMICOS	
5. Nombre del Agente (en caso de que exista uno)	STEPHANIE ANNE LEAROYD (VER HOJA DE CONTINUACIÓN)	
"Dirección para servicio" en el Reino Unido a la cual debe enviarse la correspondencia (favor de incluir el código postal) Número ADP de patentes (en caso de conocerse)	GLAXO WELLCOME PLC GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB6 ONN, GB	
6. Si se declara una prioridad a partir de una o más solicitudes para patente anteriores, proporcione el país y fecha de presentación de la solicitud o de cada una de las solicitudes anteriores y (en caso de que se conozca) el número de solicitud o de cada uno de los números de solicitud.	País	Número de Solicitud de Prioridad (si se conoce)
7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de alguna otra manera de una solicitud británica anterior, proporcione el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior	Número de Solicitud Anterior	6931703002 Fecha de presentación (día/mes/año) Fecha de presentación (día/mes/año)
8. ¿Existe una declaración de inventor y de derecho a cesión de una patente requerida en apoyo a esta solicitud?	SI	
a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, o		
b) existe un inventor que no haya sido nombrado como un solicitante, o		

25
249

c) cuando cualquier solicitante mencionado es un cuerpo corporativo;

9. Introduzca el número de hojas para cualquiera de los capítulos siguientes que le presenten con esta forma. No incluya las copias del mismo documento

Hojas que siguen a esta forma	1
Descripción	23
Reivindicación(es)	3
Resumen	1
Dibujo(s)	-

10. Si también se presenta alguno de los siguientes documentos, por favor indíquese la cantidad en el lado derecho de cada artículo.

Documento de prioridad	
Traducción de los documentos de prioridad	
Declaración de inventor y derechos de otorgamiento para una patente (forma de patente 7/77)	
Solicitud para examen preliminar y búsqueda (forma de patentes 9/77)	
Solicitud para examen sustantivo (forma de patentes 10/77)	
Cualquier otro documento (por favor especifique)	

11. Yo/nosotros solicitamos el otorgamiento de una patente en base a esta solicitud

(Rúbrica)

STEPHANIE ANNE LEAROYD

MANDATARIO PARA LAS SOLICITANTES

Fecha: 14 de Febrero del 2000

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para establecer contacto en el Reino Unido Fiona Longstaff
0181-966 8234

Advertencia

Después de que se ha depositado una solicitud para una patente, el controlador de la oficina de patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, bajo la Sección 22 del Acta de Patentes de 1977. En caso necesario, se le informará de prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 del Acta de Patentes de 1977 impide que se apliquen patentes en el extranjero sin solicitar primero un permiso por escrito a la Oficina de Patentes, a menos que se haya depositado una solicitud por lo menos seis semanas anteriores en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y si no se ha proporcionado instrucción para prohibición de publicación o comunicación, o se ha recibido una de esas instrucciones.

a) Notas

Si necesita ayuda para llenar esta forma o si tiene alguna pregunta, favor de contactar a la Oficina de Patentes al 0645 500505.

b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas

258
250

usando tinta negra o puede escribirlas a máquina.

c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles relevantes o cualquier parte de esta forma, favor de continuar en una hoja separada y escribir "ver hoja de continuación" en la(s) parte(s) relevante(s). Cualquier hoja de continuación deberá anexarse a esta forma. Si se ha contestado "Si" se necesitará llenar la Forma de Patentes 7/77.

d) Una vez que llenada la forma debe recordar firmarla y poner la fecha.

e) Para conocer detalles de los derechos y formas de pago, favor de ponerse en contacto con la Oficina de Patentes.

Mandatarios Adicionales
(Ver Página 1 No. 5)

NOMBRE (S)

Alan HESKETH
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I. DOLTON
Hugh B. DAWSON
Wendy Anne FILLER
Christiane Elizabeth FISHER
Ruth Elizabeth HACKETT
Catriona McLeod HAMMER
Audrey HAMMETT
Sian Catherine HOCKLEY
Graham M.H. LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J. TEUTEN
Rachel M. THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

DIRECCIÓN

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Gran Bretaña

COMPUESTOS QUÍMICOS

La presente invención se refiere a ciertos compuestos novedosos. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que activan el subtipo alfa del receptor activado por el proliferador de peroxisomas humano ("hPPAR alfa"). La presente invención se refiere también a métodos para preparar los compuestos y métodos para la prevención o tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por el PPAR alfa.

Varios factores de riesgo independientes han sido asociados con la enfermedad cardiovascular. Estos incluyen la hipertensión, niveles incrementados de fibrinógeno, altos niveles de triglicéridos, colesterol LDL elevado, colesterol total elevado, y bajos niveles de colesterol HDL. Los inhibidores de HMG CoA reductasa ("estatinas") son útiles para el tratamiento de condiciones caracterizadas por altos niveles de colesterol LDL. Se ha demostrado que reducir el colesterol LDL no es suficiente para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en ciertos pacientes, particularmente aquellos con niveles normales de colesterol LDL. Este fondo de

población se identifica por el factor de riesgo independiente de niveles bajos de colesterol HDL. El riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular asociada con bajos niveles de colesterol HDL no ha
5 sido abordado exitosamente mediante la terapia con fármacos (es decir, actualmente no existen fármacos en el mercado que sean útiles para elevar el colesterol HDL por encima de 40%). (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70).

10 El síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico) se define vagamente como una reunión de anormalidades que incluyen la hiperinsulinemia, la obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, pequeñas partículas densas de
15 colesterol LDL y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y niveles reducidos de colesterol HDL.

La NIDDM se describe como la resistencia a la insulina, la cual a su vez causa
20 una producción anómala de glucosa y una disminución en la captación de glucosa por el músculo esquelético. Estos factores conducen eventualmente a una tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT) y a hiperinsulinemia.

25 Los Receptores Activados por el

Proliferador de las Peroxisomas (los PPAR) son receptores huérfanos que pertenecen a la superfamilia de receptores esteroideos/retinoides, de factores de transcripción activados por
5 ligandos. Ver, por ejemplo, Willson, T.M y Wahli, W., Curr. Opin. Chem. Biol., (1997), Vol. 1, pp 2355-241.

Tres receptores activados por el proliferador de peroxisomas, de mamíferos, han sido
10 aislados y denominados PPAR-alfa, PPAR-gama, PPAR-delta (también conocido como NUC1 o PPAR-beta). Estos PPAR regulan la expresión de genes blanco, enlazándose a elementos de la secuencia de ADN, denominados elementos de respuesta PPAR (PPRE).
15 Hasta la fecha los PPRE se han identificados en los intensificadores de cierto número de genes que codifican proteínas que regulan el metabolismo de los lípidos, sugiriendo que los PPAR juegan un papel central en la cascada de señalización
20 adipogénica y en la homeóstasis de lípidos (H. Keller y W. Wahli, *Trends Endocrin. Met* 291-296, 4 (1993)).

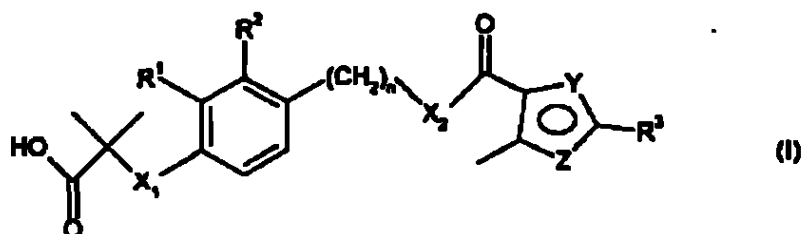
Ciertos compuestos que activan o de otra manera que interactúan con uno o más de los
25 PPAR, han sido implicados en la regulación de los

niveles de triglicéridos y colesterol en modelos animales. Ver, por ejemplo, las Patentes Norteamericanas 5,847,008 (Doebber et al) y 5,859,051 (Adams et al.) y las publicaciones PCT WO 5 97/28149 (Leibowitz et al.) y WO99/04815 (Shimokawa et al).

Los fibratos son una clase de fármacos que pueden reducir los triglicéridos en el suero de 20 a 50 %, reducir el colesterol LDL de 10 a 10 15 %, cambiar el tamaño de partícula del LDL, desde denso pequeño más aterogénico hasta colesterol LDL denso normal, e incrementar el colesterol HDL del 10 al 15 %. Evidencias experimentales indican que los efectos de los fibratos en los lípidos del 15 suero son mediados a través de la activación del PPAR-alfa. Ver, por ejemplo B. Staels et al., Curr. Pharm. Des., 1-14, 3 (1), (1997). La activación del PPAR-alfa da por resultado la transcripción de enzimas lo cual incrementa el 20 catabolismo de ácidos grasos y disminuye de novo la síntesis de ácidos grasos en el hígado, lo cual da por resultado la síntesis reducida de triglicéridos y la producción/secreción de colesterol VLDL. Además, la activación del PPAR 25 alfa disminuye la producción de apoC-III. La

reducción del apoC-III, un inhibidor de la actividad LPL, incrementa la eliminación del colesterol VLDL. Ver, por ejemplo, J. Auwerx et al., *Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.), S29-S37, 5 124 (Suppl), (1996). Los ligandos del PPAR alfa pueden ser útiles para el tratamiento de la lisidipidemia y trastornos cardiovasculares, ver Fruchart, J.C., Duriez, P., y Staels, B., Curr. Opin. Lipidol. (1999), Vol 10, pp 245-257.

10 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), y sales, solvatos y ésteres hidrolizables, farmacéuticamente aceptables, del mismo:



15

en donde

X_1 representa O u S;

R^1 y R^2 representan independientemente halógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$;

20

n representa 1 o 2;

X_2 representa NH, NCH_3 u O;

uno de Y e Z es N y el otro es O u S;

R³ representa fenilo o piridilo (en donde N está en la posición 2 ó 3) y está opcionalmente substituido por uno o más halógeno, 5 CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, con la condición de que cuando R³ sea piridilo, el N no esté substituido.

En otro aspecto, la presente invención describe un método para la prevención o tratamiento 10 de la enfermedad o condición mediada por el PPAR alfa humano ("hPPAR alfa"), el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención. Las enfermedades o condiciones mediadas por el hPPAR 15 alfa incluyen la dislipidemia, incluyendo la dislipidemia diabética asociada y la dislipidemia mixta, el síndrome X (tal como se definió en esta solicitud y abarca el síndrome metabólico), paro cardíaco, hipercolesteremia, enfermedad 20 cardiovascular incluyendo la aterosclerosis, arteriosclerosis y la hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y la regulación del apetito e ingestión de alimentos en 25 sujetos que sufren de trastornos tales como

obesidad, anorexia bulimia y anorexia nerviosa. En particular, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades y condiciones cardiovasculares, que
5 incluyen la aterosclerosis, arterioesclerosis, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención,
10 preferentemente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para el uso en terapia, y en particular en medicina humana.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el hPPAR alfa.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que sufra de una enfermedad o condición mediada por el hPPAR alfa, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un
25 compuesto de la invención.

Como se usa en la presente, "un compuesto de la invención" significa un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o éster hidrolizable, farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Aunque en el alcance de esta invención se incluyen ésteres hidrolizables, se prefieren los ácidos debido a que los datos sugieren que aunque los ésteres son compuestos útiles, realmente pueden ser los ácidos a los cuales se hidrolizan, los que son los compuestos activos. Los ésteres que se hidrolizan fácilmente, pueden producir el ácido carboxílico en condiciones de ensayo o in vivo. Generalmente el ácido carboxílico es activo, tanto en ensayos de enlazamiento como en ensayos de transfección transiente, aunque el éster usualmente no se enlaza bien pero es activo en ensayo de transfección transiente, presumiblemente debido a la hidrólisis. Los ésteres hidrolizables preferidos son ésteres de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el grupo alquilo puede ser de cadena recta o ramificada. Los ésteres de metilo o etilo son los más preferidos.

Preferentemente X_1 representa O.

Preferentemente uno de R^1 y R^2

representan H y los más preferidos son en donde R^1 y R^2 representan ambos H.

Preferentemente n representa 1.

Preferentemente X_2 representa NH.

5 Preferentemente Z representa N.

Preferentemente R^3 es fenilo, opcionalmente substituido. Preferentemente R^3 es monosubstituido o disubstituido. Preferentemente, cuando R^3 es piridilo el N está en la posición 2. R^3 10 preferentemente está monosubstituido en la posición para y más preferentemente es fenilo. Un substituyente preferido es CF_3 .

Aunque los grupos preferidos para cada variable se han listado en general, anteriormente, 15 de manera separada para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los que varias de cada variable en la Fórmula (I) se seleccionan a partir de los grupos preferidos, más preferidos, o de los más 20 preferidos, para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de los grupos preferidos, más preferidos, y de los más preferidos.

Preferentemente, los compuestos de 25 Fórmula (I) son agonistas del hPPAR alfa. Como se

usan en la presente, se entiende por "agonista" o "compuesto activador" o "activador" o similar, aquellos compuestos que tengan un pKi de al menos 6.0 para el PPAR relevante, por ejemplo el hPPAR alfa, en el ensayo de enlazamiento descrito posteriormente, y que consigan al menos 50 % de activación del PPAR relevante, con relación al control positivo indicado, apropiado, en el ensayo de transfección descrito posteriormente a concentraciones de 10^{-5} M o menores. De manera más preferente, los compuestos de esta invención consiguen 50 % de activación del PPAR alfa humano, en el ensayo de transfección, a concentraciones de 10^{-7} M o menores.

De la manera más preferente, los compuestos de la Fórmula (I) son agonistas selectivos del hPPAR alfa. Como se usa en la presente, un "agonista selectivo del hPPAR alfa" es un agonista del hPPAR alfa cuya EC_{50} para el PPAR alfa es al menos 10 veces menor que su EC_{50} para el PPAR gamma y PPAR delta. A esos compuestos selectivos se puede hacer referencia como "10 veces selectivos". La EC_{50} se define, en el ensayo de transfección descrito posteriormente y es la concentración a la cual un compuesto consigue el

50 % de su actividad máxima. Los compuestos más preferidos son agonistas del hPPAR alfa más de 100 veces selectivos.

Un compuesto particularmente preferido de la invención es el ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-il-carbonil)amino]metil]fenoxi]propiónico.

El compuesto preferido listado anteriormente, es un agonista selectivo del hPPAR alfa.

Los experimentados en la técnica apreciarán también que los compuestos de la presente invención se pueden utilizar también en la forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) incluyen las sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases, inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, así como las sales de adición de ácido de amonio cuaternario. Ejemplos más específicos de sales de ácido, adecuadas, incluyen las del ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico,

cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico,
fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico,
fumárico, toluensulfónico, metansulfónico,
naftalen-2-sulfónico, bencensulfónico,
5 hidroxinaftoico, hidroyódico, málico, esteroico,
tánico y similares. Otros ácidos tales como
oxálico, aunque como tales no son farmacéuticamente
aceptables, pueden ser útiles en la preparación de
sales útiles como compuestos intermedios para
10 obtener los compuestos de la invención y sus sales
farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más
específicos de sales básicas adecuadas, incluyen
las sales de sodio, litio, potasio, magnesio,
aluminio, calcio, zinc, N,N'-dibenciletilendiamina,
15 cloroprocaína, colina, dietanolamina,
etilendiamina, N-metilglucamina y procaína. Las
referencias posteriores que se hacen en la presente
a un compuesto de acuerdo con la invención,
incluyen tanto los compuestos de Fórmula (I) como
20 sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención y sus
derivados farmacéuticamente aceptables, se
administran convenientemente en la forma de
composiciones farmacéuticas. Esas composiciones se
25 pueden presentar convenientemente para el uso, en

una manera convencional, en mezcla con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención se puedan administrar terapéuticamente como el producto químico en bruto, es preferente presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica. El(los) portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de que sea(n) compatibles con los otros ingredientes de la formulación y que no sea(n) dañino(s) para el que reciba el(los) mismo(s).

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para el mismo, y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo la subcutánea, por ejemplo, mediante inyección o mediante tableta de depósito, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo, mediante depósito o intravenosa), rectal

y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual) aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, de la condición y trastorno del paciente que la reciba. Las formulaciones pueden presentarse
5 convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar a través de cualesquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación los compuestos
10 ("ingrediente activo") con el portador que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación, de manera uniforme e íntima, el ingrediente activo con portadores líquidos o
15 portadores finamente divididos, o ambos, y luego si es necesario, dando forma al producto hasta obtener la formulación deseada.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar como
20 unidades discretas tales como cápsulas, saquitos o tabletas (por ejemplo, tabletas masticables en particular para la administración pediátrica) cada una de las cuales contenga una cantidad determinada del ingrediente activo; o como un polvo o gránulos;
25 como una solución o una suspensión en un líquido

acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo puede presentarse también como un bolo, electuario
5 o pasta.

Una tableta se puede fabricar mediante compresión ó moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina
10 adecuada, el ingrediente activo, en una forma que fluya libremente, tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con otros excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol,
15 tragacanto, mucílago de almidón o polivinilpirrolidona), materiales de relleno (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio,
20 ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o almidón glicolato de sodio) o agentes humectantes, tales como el lauril sulfato de sodio. Las tabletas moldeadas se pueden fabricar moldeando, en una
25 máquina adecuada, una mezcla del compuesto en

polvo, humedecida con un diluyente líquido inerte. Las tabletas se pueden recubrir o ranurar opcionalmente y se pueden formular de manera tal que proporcionen una liberación lenta o controlada
5 del ingrediente activo que se encuentre en las mismas. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar a
10 preparaciones líquidas orales tales como por ejemplo suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires. Además las formulaciones que contienen estos compuestos se pueden presentar como un producto seco para su
15 constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Esas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes suspendentes tales como el jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/jarabe de azúcar, gelatina,
20 hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de esterato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsificantes tales como la lecitina, monooleato de sorbitano o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites
25 comestibles) tales como el aceite de almendras,

aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservadores tales como los p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico. Esas preparaciones se
5 pueden formular también como supositorios, por ejemplo, que contengan bases convencionales para supositorio tales como la manteca de cacao u otros glicéridos.

Las formulaciones para la
10 administración parenteral incluyen las soluciones estériles para inyección, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hagan isotónica la formulación con la sangre del paciente recipiente;
15 y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspendentes y agentes espesantes. .

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de dosis
20 múltiples, por ejemplo ampollitas y frasquitos sellados, y se pueden almacenar en una condición deshidratada por congelación (liofilizada) que requiera únicamente de la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección,
25 inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y

suspensiones para inyección, extemporáneas, se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas, estériles, del tipo descrito previamente.

Las formulaciones para la
5 administración rectal se pueden presentar como un supositorio con los portadores usuales tales como la manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

Las formulaciones para la
administración tópica en la boca, por ejemplo
10 bucalmente o sublingüalmente, incluyen pastillas que contienen el ingrediente activo en una base con saborizante, tal como sucrosa y acacia o tragacanto, y pastillas que contienen el
ingrediente activo en una base tal como gelatina y
15 glicerina o sucrosa y acacia.

Los compuestos se pueden formular también como preparaciones de depósito. Esas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo
20 subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite
25 aceptable) o como resinas de intercambio iónico, o

como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Además de los ingredientes mencionados particularmente anteriormente, las formulaciones
5 pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

10 Los experimentados en la técnica apreciarán que la referencia, que se hace en la presente, a tratamiento, se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas bien establecidos. Además se apreciará
15 que la cantidad de un compuesto de la invención, requerida para el uso en el tratamiento, variará dependiendo de la condición que se trate y de la edad y condición del paciente y estará finalmente a la discreción del médico o veterinario que atienda
20 el caso. No obstante, en general, las dosis empleadas para el tratamiento de un humano adulto, se encontrarán típicamente en el intervalo de 0.02 a 5000 miligramos por día, preferentemente de 1 a 1500 miligramos por día. La dosis deseada puede
25 presentarse convenientemente en una dosis única o

como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, dos, tres, cuatro o más dosis secundarias por día. Las formulaciones de conformidad con la invención pueden contener de 0.1 a 99% del ingrediente activo, convenientemente de 30 a 95% para tabletas y cápsulas y de 3 a 50% para preparaciones líquidas.

El compuesto de fórmula (I) para el uso en la presente invención, se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, estatinas y/u otros fármacos reductores de lípidos, por ejemplos los inhibidores MTP y los reguladores ascendentes LDLR. Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con agentes antidiabéticos, por ejemplo, la metformina, sulfonilureas y/o los agonistas gamma PPAR (por ejemplo las tiazolidindionas, tales como por ejemplo la Pioglitazona y la Rosiglitazona). Los compuestos se pueden usar también en combinación con agentes antihipertensivos tales como los antagonistas de los canales de calcio y los inhibidores ACE. La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, el uso de una combinación que contiene un compuesto de fórmula (I) con un agente terapéutico adicional, en el

tratamiento de una enfermedad mediada por el hPPAR alfa.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, 5 los compuestos se pueden administrar ya sea de manera secuencial o simultánea a través de cualquier ruta conveniente.

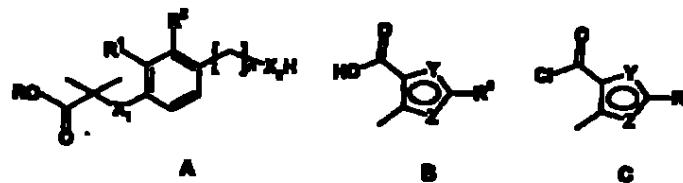
Las combinaciones a las que se hizo referencia anteriormente, se pueden presentar 10 convenientemente para el uso en la forma de una formulación farmacéutica y de esta manera, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como la que se definió anteriormente, de manera óptima junto con un portador o excipiente 15 farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de esas combinaciones se pueden administrar ya sea secuencial o simultáneamente, en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

20 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben de ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación y que se pueden formular para la administración. Cuando se 25 formulan de manera separada se pueden proporcionar

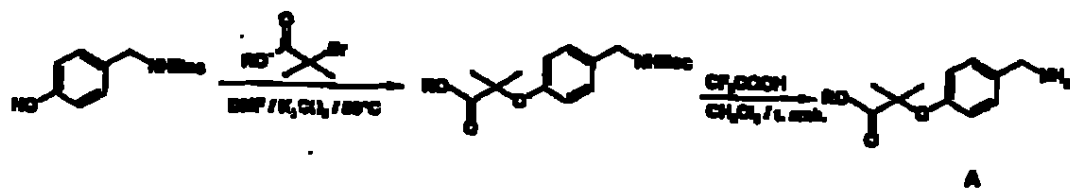
en cualquier formulación conveniente, de manera conveniente en una forma tal como la que se conoce para esos compuestos en la técnica.

5 Cuando se usa un compuesto de fórmula (I) en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad mediada por el hPPAR, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis cuando se usa el compuesto solo. Las dosis apropiadas podrán ser
10 apreciadas fácilmente por los experimentados en la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse convenientemente a través de un proceso general en donde una porción como (A) se acopla a
15 un ácido (B) usando una reacción de acoplamiento peptídico o mediante alquilación de (A) usando una amina no nucleofílica adecuada, con un cloruro de ácido (C). Preferentemente, R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que se puede hidrolizar para dar
20 un ácido de fórmula (I), o si se puede hidrolizar fácilmente, se puede administrar el éster resultante.

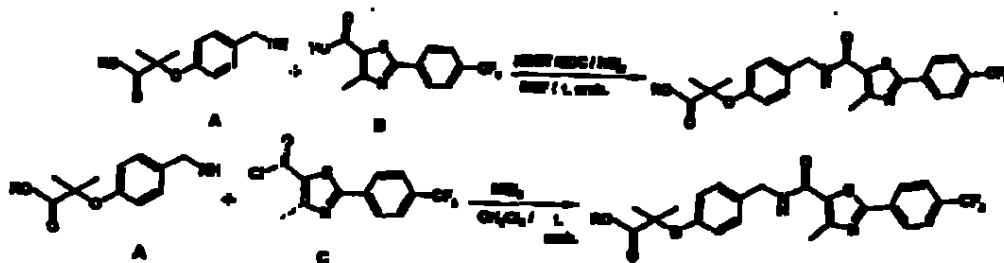


Una síntesis preferida de (A) cuando X_1 es O y X_2 es NH (y R^1 y R^2 son H) es:



5

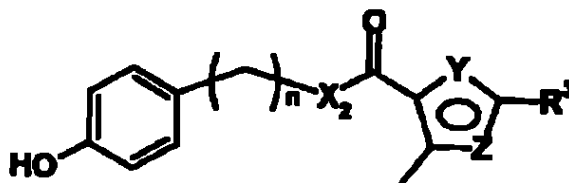
Obsérvese que esta síntesis se lleva a cabo preferentemente con la amina en donde la función alcohol está ya alquilada con la cadena lateral ácido protegida por R. Por ejemplo, cuando n es 1, X_1 es O, X_2 es NH, Y es S, Z es N, R^1 y R^2 son H, y R^3 es 4-FC₃-fenilo:



Algunos de los compuestos intermedios del tipo A se encuentran disponibles comercialmente, mientras que otros se pueden sintetizar a través de técnicas evidentes para una persona experimentada en la técnica. La síntesis de los compuestos intermedios de tipo B se ilustra posteriormente.

Los compuestos de la invención se pueden producir a través de un método alternativo en el que los compuestos de fórmula (D) se hacen reaccionar con propionato de etil-2-bromo-2-metilo, para producir el éster etílico del compuesto de fórmula (I) que se puede hidrolizar para producir el ácido libre.

15

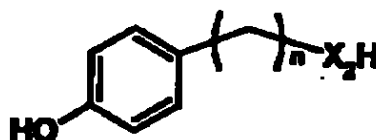


D

Los compuestos de fórmula (D) se pueden preparar a partir de la reacción entre los compuestos de fórmula (B) y los compuestos de fórmula (E) con HOBT / EDC / NEt₃ cuando X₂ es NH o

20

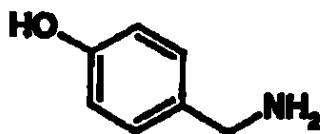
NCH_3 o DIC / DMAP / NEt_3 cuando X_2 es O.



E

La invención se ilustra adicionalmente
5 a través de los siguientes ejemplos que no deberán
considerarse como limitantes de la misma.

Compuesto Intermedio I:

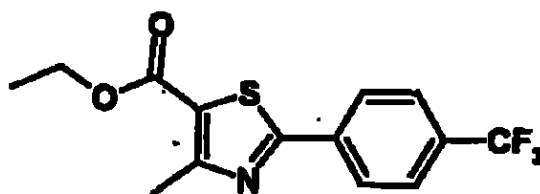


10

El procedimiento es el que se describe
en Stout, D. M. *J. Med. Chem.* 1983, 26(6), 808-13.
A 4-metoxibencilamina (25 g, 0.18 moles; Aldrich)
se adiciona HBr al 46% en H_2O (106 ml, 0.9 moles;
15 Aldrich). La reacción se somete a reflujo durante
toda la noche, luego la reacción se enfría hasta
 0°C y se neutraliza hasta pH7 lentamente con $\text{KOH}_{(s)}$.
La reacción se deja agitar durante aproximadamente

30 minutos, luego el sólido se filtra y se seca. El sólido se vuelve a disolver en MeOH caliente, se filtra y la solución se enfría para proporcionar 19 g (85%) del compuesto intermedio 1. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 8.0 (s. amplio, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (s. amplio, 2H).

Compuesto Intermedio 2:

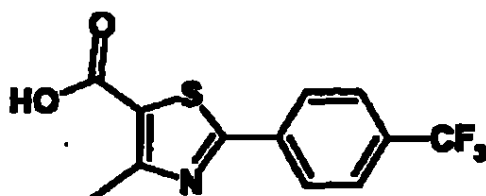


10

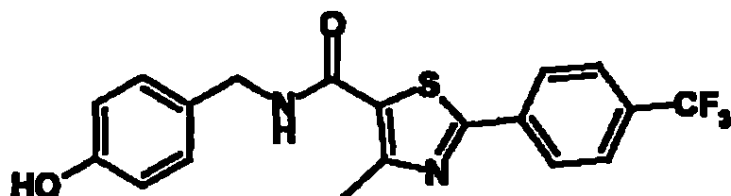
Se somete a reflujo, durante toda la noche, una solución de 2-cloroacetoacetato de etilo (35.3 g, 29.7 mL, 0.21 moles) y 4-(trifluorometil)tiobenzamida (44 g, 0.21 moles) en EtOH (300 mL). Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se retira el solvente in vacuo. El producto final (compuesto intermedio 2) se recrystaliza en una cantidad mínima de MeOH para proporcionar 40 g (59%) del producto final como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (cuarteto, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

15

20

Compuesto Intermedio 3:

El compuesto intermedio 2 (1.84 g, 5.8
5 mmoles) en THF se adiciona LiOH 1N (6mL, 6 mmoles) y la
reacción se agita a temperatura ambiente. Después de
aproximadamente 3 horas la reacción se neutraliza con HCl
1N, se extrae con 3 x 100 mL de EtOAc, se seca sobre
Na₂SO₄, se filtra y el solvente se retira bajo vacío para
10 proporcionar 1.5 g (89 %) del compuesto intermedio 3 como
un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 13.55 (s. amplio,
1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H).

Compuesto Intermedio 4:

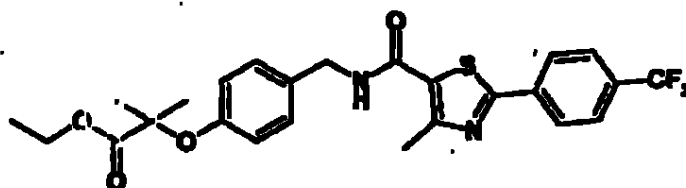
15

Al compuesto intermedio 3 (1 g, 7 mmoles) en
CH₂Cl₂/DMF (1:1) se adiciona HOBT (565 mg, 4.2 mmoles;

Aldrich), EDC (800 mg, 4.2 mmoles; Aldrich) y el compuesto intermedio 1 (860 mg, 7 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se retira in vacuo, se trata con H₂O y se extrae 3 x 100 mL con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con HCL 1N, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan para producir una mezcla (N-substituida y N,O-substituida). La mezcla se disuelve en MeOH y se trata con NaOH 1N. La reacción se agita 18 horas a 50°C. El solvente se retira in vacuo, y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con H₂O y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1) para proporcionar 610 mg (47%) del compuesto intermedio 6 como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9.30(s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.6 (s, 3H).

Ejemplo 1:

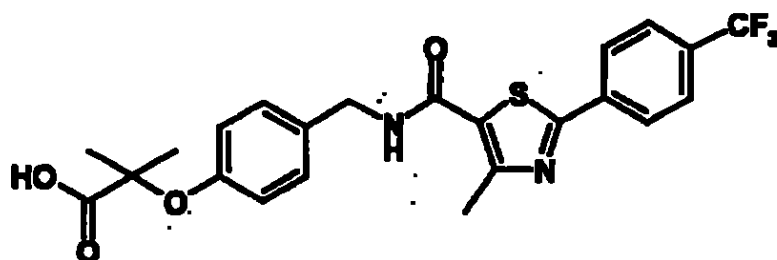
Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-
{[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-
ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico.



Al compuesto intermedio 4 (710 mg, 1.81 mmoles) en DMF (50 mL) se adiciona el K_2CO_3 (275 mg, 1.99 mmoles) seguido por 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (280 μ L, 1.91 mmoles; Aldrich) y la
5 reacción se calienta hasta 80 $^{\circ}C$. Después de 18 horas la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el solvente se retira in vacuo. El residuo se trata con agua (200 mL), se extrae 3 x 50 mL de CH_2Cl_2 , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y
10 el solvente se retira bajo vacío. El residuo se somete a cromatografía ($CH_2Cl_2/MeOH$: 99/1) para proporcionar 680 mg (77%) del ejemplo 1 como un aceite transparente. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7.95(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.15(d, 2H), 6.75(d, 2H), 6.05(t, 1H),
15 4.45(d, 2H), 4.15(cuarteto, 2H), 2.65(s, 3H), 1.50(s, 6H), 1.20(t, 3H).

Ejemplo 2:

20 Ácido 2-metil-2-[4-([4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil)fenoxi]propiónico.



280
281

Al ejemplo 1 (680 mg, 1.39 mmoles) en MeOH, se adiciona NaOH 1N (1.6 mL, 1.6 mmoles) y la reacción se agita a 60 °C. Después de 18 horas, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el solvente se evapora. El residuo se trata con HCl 1N, se extrae 3 x 20 mL con THF y el solvente se retira bajo vacío. 500 mg (75%) GW 590735X se precipita como un sólido blanco, a partir de un volumen mínimo de CH₂Cl₂ y pentano. Punto de fusión: cambia de forma entre 60 y 70 °C; LC/MS (m/z): 477.22(100%, AP-), 479.12(100%, AP+); anal. C₂₃H₂₁F₃N₂O₄S: C 5.71 (57.73), H 4.56(4.42), N 5.77(5.85), S 6.15(6.70).

Los siguientes Compuestos Intermedios y ligandos se prepararon para los ensayos de enlazamiento y transfección descritos a continuación.

20 Compuesto Intermedio A: ácido 2-(4-(2-(fenilmetiloxycarbonilamino)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico

Una solución de 4-(2-(fenilmetiloxycarbonilamino)etil)fenol (5.74 g; 21.16 mmoles) en 2-butanona (17 mL) y cloroformo (6 g) se

282

adicionó, gota a gota, a una mezcla de hidróxido de sodio (9.0 g; 225 mmoles) y 2-butanona (67 mL) mientras se mantenía la temperatura de reacción debajo de los 30°C. La mezcla se permitió agitar a 30°C por 4 horas. Se adicionó 5 éter (100 mL) y el sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con éter (100 mL). El sólido se disolvió en agua (70 mL) y cualquier residuo de éter se removió por evaporación. Se adicionó ácido clorhídrico 1N para ajustar el pH hasta 1, y el aceite resultante se 10 extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo (3.82 g; 49%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.26 (s, 5H), 7.09 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.09 (s, 2H), 4.75 (s. amplio, 1H), 3.42- 15 3.44 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.04 (t, 3H, $J = 2.6$ Hz). Espectrometría de masas ES; m/e ($M+H$) $^+ = 372$.

	Compuesto	Intermedio	B:	2-(4-(2-
20	<u>fenilmetiloxycarbonilamino)etil)fenoxi)-2-metil butirato de metilo</u>			

Una solución del Compuesto Intermedio A (2.0 g;

5.38 mmoles) en dimetilformamida (12 mL) se trató con carbonato de potasio (2.23 g; 16.14 mmoles) y yoduro de metilo (1.54 g; 10.76 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 23°C por 2 horas. La mezcla se filtró y el sólido recolectado se lavó con acetato de etilo (70 mL). El filtrado se lavó con salmuera (4 X 50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexano y luego acetato de etilo-hexano al 33% como eluyente para proporcionar un aceite incoloro (1.27 g; 61%).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7.31 (m, 5H), 7.06 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.68 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.98 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 1.86 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.86 (t, 3H, J = 7.3 Hz). Espectrometría de masas ES⁺, m/e (M+Na)⁺ = 408.

Compuesto Intermedio C: sal acetato de 2-(4-(2-aminoetil)fenoxi)-2-metil butirato de metilo

Una solución del Compuesto Intermedio B (1.27 g; 3.29 mmoles) en metanol (50 mL) y ácido acético (0.4 g) se trató con paladio al 10% sobre carbón y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) por 2 horas. El catalizador

se filtró a través de celita y el solvente se evaporó para proporcionar un aceite amarillo con un rendimiento cuantitativo (1.04 g).

5 RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.06 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.77 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.70 (s. amplio, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (s. amplio, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 0.96 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). Espectrometría de masas ES+, m/e $(\text{M}+\text{H})^+ = 252$.

10

Compuesto Intermedio D: 2-(4-(2-(2,4-dinitrofenilsulfonilamino)etil)fenoxi)-2-metil butirato de metilo

15 Una solución del Compuesto Intermedio C (2 g; 6.42 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 mL) se trató con una solución de bicarbonato de sodio saturada y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se
20 evaporaron para proporcionar la base libre como un aceite amarillo (1.61 g; 100%). Éste se disolvió en CH_2Cl_2 (40 mL) y se trató con piridina (0.45 g; 5.61 mmoles) y cloruro de 2,4-dinitrofenilsulfonilo (1.5 g; 5.61 mmoles), y la mezcla

se dejó agitar a 23°C por 3 horas. Se adicionó agua (60 mL) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 40 mL) y solución de bicarbonato de sodio saturada (40 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó y el residuo se

5 purificó por cromatografía usando EtOAc-Hexano de 15 a 20% como eluyente para proporcionar un sólido amarillo claro (1.38 g; 51%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.63 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.49 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, J' = 2.3 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.54 (d, 2H, J = 8.4 Hz),

10 5.34 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.48 (cuarteto, 2H, J = 8.3 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz).

	<u>Compuesto</u>	<u>Intermedio</u>	<u>E:</u>	<u>2-(4-(2-((2,4-</u>
15	<u>dinitrofenilsulfonil)(hept-2-en-1-il))amino)etil)fenoxi)-2-</u> <u>metilbutirato de metilo</u>			

Una solución del Compuesto Intermedio D (315 mg; 0.654 mmoles) en THF (15 mL) se trató con trifenilfosfina

20 (343 mg; 1.308 mmoles), hept-2-en-1-ol (150 mg; 1.308 mmoles) y dietilazodicarboxilato (228 mg; 1.308 mmoles) y la mezcla se dejó agitar a 23°C por 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía usando

EtOAc-hexano al 10-15% como eluyente para proporcionar un semisólido (400 mg; >100%). La TLC y la RMN muestran que el compuesto deseado se presenta junto con 1,2-(dietoxicarbonil)hidrazina.

5

Compuesto Intermedio F: 2-(4-(2-(hept-2-en-1-ilamino)etil)fenoxi)-2-metil butanoato de metilo

La solución del Compuesto Intermedio E (400 mg; 0.654 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) se trató con trietilamina (132 mg; 1.308 mmoles) y ácido mercaptoacético (78 mg; 0.85 mmoles) y la mezcla se dejó agitar a 23°C por 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (3 x 20 mL) y bicarbonato de sodio acuoso (30 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía usando EtOAc-Hexano al 10% y luego EtOAc-Hexano al 50% y luego con MeOH como eluyente para proporcionar un aceite (177 mg; 78% a partir del Compuesto Intermedio 24).

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7.06 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 6.75 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 5.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 2.87 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (m, 5H), 0.96 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 0.86 (t, 3H, J =

6.9 Hz).

Compuesto Intermedio G: 2-(4-(2-(1-hept-2-enil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutirato de metilo

5

Una solución del Compuesto Intermedio F (157 mg; 0.452 mmoles) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con 2,4-difluorofenilisocianato (140 mg; 0.904 mmoles) y la mezcla se permitió que reposara a 23°C por 18 horas. El
10 solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo-hexano al 10% y luego al 15% como eluyente, para proporcionar un semisólido amarillo (212 mg; 93%), contaminado con bis-(2,4-difluorofenil)urea que eluyó
15 conjuntamente en la columna.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8.85 (s. amplio, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.77-6.90 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.84 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.55 (s. amplio, 1H), 1.46 (s, 20 3H), 1.25-1.35 (m, 5H), 0.96 (t, 3H; $J = 7.3$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). Espectrometría de masas Cl/AP^+ , m/e $(\text{M}+\text{H})^+ = 503$.

Ácido 2-(4-(2-(1-hept-2-enil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico
(Precursor del Radioligando).

- 5 Una solución del Compuesto Intermedio G (370 mg; 0.736 mmoles) en metanol (15 mL), se trató con NaOH 1N (7.5 mL) y la mezcla se calentó bajo reflujo por 2 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se
- 10 lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo-hexano al 20% y luego acetato de etilo como eluyente para proporcionar un aceite de color marrón (280 mg; 78%).
- 15 RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.95-8.09 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 5.66 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 3.56 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.87 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.00 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (m, 6H), 1.03 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$
- 20 Hz). Espectrometría de masas ES^- , m/e $(\text{M}+\text{H})^+ = 489$.

Radioligando: ácido 2-(4-(2-(2,3-ditritio-1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico

Una solución del precursor de radioligando preparada anteriormente (10 mg) en DMF anhidro (3.5 mL) se transfirió a un recipiente de reacción que contenía Pd al 10%/C (9.8 mg). El recipiente de reacción se evacuó y se desgasificó por medio de un ciclo de congelación-descongelación-evacuación y luego se expuso a gas de tritio (10.1 Ci). Después de 4 horas, la mezcla se filtró a través de celita, se evaporó y el residuo se disolvió en acetonitrilo. Una porción de esta solución (0.8 mL, 26.6 mCi) se purificó por HPLC (Dynamax C8, 25 minutos, gradiente para acetonitrilo:TFA al 0.1% 4:1 hasta acetonitrilo:TFA al 0.1% 9:1, 235 nm). Las fracciones que contienen el material puro se combinan y se evaporan bajo nitrógeno. El residuo se volvió a disolver en acetonitrilo para proporcionar una solución del compuesto del título (82.0 Ci/mmol, pureza radioquímica, 99%).

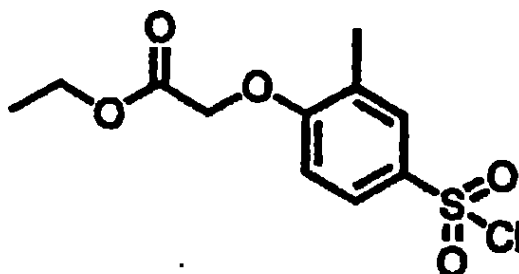
20

Ácido 2-(4-(2-(1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico.

La versión no marcada ("fría") del radioligando

anterior se preparó como un control. Una solución del
Compuesto Intermedio G (10 mg) en DMF anhidro (3.5 mL) se
transfirió a un recipiente de reacción que contenía Pd al
10%/C (9.8 mg). La vasiija de reacción se evacuó y se
5 desgasificó por medio de un ciclo de congelación-
descongelación-evacuación y se expuso luego a gas
hidrógeno. Después de 4 horas, la mezcla se filtró a través
de celita y se evaporó. El residuo se purificó por
cromatografía usando MeOH/CH₂Cl₂ al 2% como eluyente para
10 proporcionar una goma (7 mg).

Compuesto Intermedio H

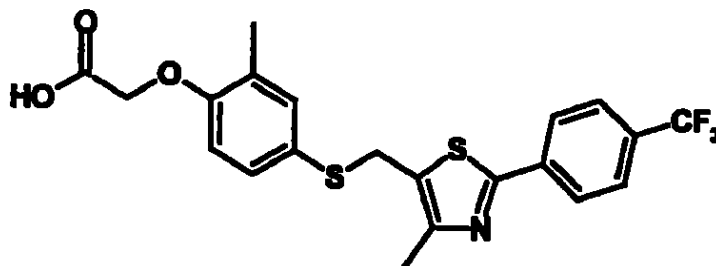


Se enfrió ácido clorosulfónico (15 mL)
15 hasta 0°C, y se adicionaron luego 10.0 g (0.05M) de
2-metilfenoxiacetato de etilo durante 10 minutos.
La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C por 30
minutos, el baño se removi6 y la agitación se
continuó por 2 horas. La mezcla de reacción se

vació en hielo, formando un sólido blanco que se lavó con agua helada, y se secó bajo alto vacío, proporcionando el compuesto del título (12.846 g, 86%).

5

Ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenoxi}acético



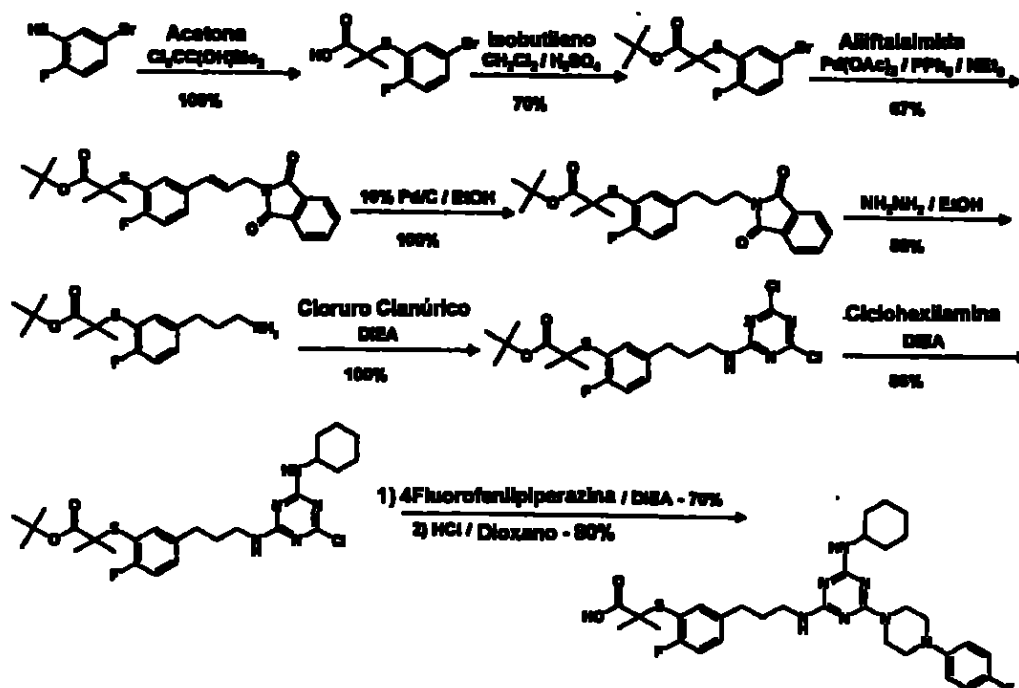
10

El Compuesto Intermedio H (4.68 g, 16 mM) se sometió a reflujo con 9.6 g de un polvo de estaño en etanol (20 mL) y dioxano/HCl (20 mL). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vació en hielo y CH₂Cl₂ (200 mL) y se filtró. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 X 50 mL CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 3.5 g (97%). Este material estaba listo para formar disulfuros y por lo tanto se usó inmediatamente. Se

disolvió en acetonitrilo (50 mL) con el Compuesto Intermedio 2 (4.0 g, 14.0 mM) y Cs_2CO_3 (10.1 g, 31.0 mM) y se agitó por 1 hora y luego se diluyó con éter (200 mL) y agua (200 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 2 veces con NaOH 0.1 N (50 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo (6.57 g) el cual se incorporó en forma de pasta líquida con hexano:éter (1:1) y se filtró para proporcionar el Compuesto Intermedio puro 59 (5.0 g, 74%). Este material se hidrolizó luego como se describe a continuación para preparar el compuesto del título. Una solución del correspondiente éster (1 mmol) en THF (10 mL) (en algunos casos se adicionaron algunas gotas de MeOH para auxiliar a la solubilidad), se trató con LiOH 1N en agua (2 mL, 2 mmoles), y se agitó 16 horas a temperatura ambiente (cuando las reacciones fueron lentas, la temperatura se elevó hasta 50°C). La solución se neutralizó con HCl 1N (2 mL; 2 mmoles) y el solvente orgánico se evaporó para proporcionar una solución acuosa con un producto insoluble. Si el producto insoluble era un sólido, éste se filtró y se secó para proporcionar el producto final. Si el producto insoluble era un aceite, éste se extrajo con EtOAc (30 mL). La solución orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 30 mL), se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar el producto final.

El ácido 2-(2-metil-3-[3-{3-(4-ciclohexilamino)-[6-(4-fluorofenilpiperazin-1-il)] [1,3,5]triazin-2-ilamino}propil]feniltio)-2-metilpropiónico para uso como una referencia PPAR alfa en los ensayos de transfección

5 descritos a continuación, se preparó de conformidad con el siguiente método:



Ensayo de Enlazamiento:

Los compuestos se probaron respecto a su capacidad para enlazarse al hPPAR gamma, hPPAR alfa ó PPAR delta usando un Ensayo de Proximidad de Escintilación (SPA). El dominio de enlazamiento al ligando PPAR (LBD) se expresó en *E. coli* como proteínas de fusión marcadas con poliHis y se purificó. El LBD se marcó luego con biotina y se inmovilizaron en lechos de proximidad de escintilación modificados con estreptavidina. Los lechos se incubaron luego con una cantidad constante del radioligando apropiado (³H-BRL 49653 para PPAR gamma, ácido 2-(4-(2-(2,3-ditritio-1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico radiomarcado, para hPPAR alfa, y GW 2433 marcado, para PPAR delta (ver Brown, P. J y colaboradores. *Chem. Biol.* 1997, 4, 909-918. Para la estructura y síntesis de este ligando)) y concentraciones variables del compuesto de prueba, y después del equilibrio, la radiactividad enlazada a los lechos se midió por un contador de escintilación. La cantidad de enlazado no específico, evaluada mediante los pozos de control que contenían 50 µM del ligando no marcado correspondiente, se sustrajo de cada punto de datos. Para cada compuesto probado, se

construyeron curvas de concentración del ligando contra CPM del radioligando enlazado y los valores de K_i aparente se estimaron a partir de un ajuste por mínimos cuadrados, no lineal, de los datos, asumiendo un enlace competitivo simple. Los detalles de este ensayo se reportan en otra parte (ver, Blanchard, S.G. y colaboradores, Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. *Anal. Biochem.* 1998, 257, 112-119).

10

Ensayo de Transfección:

Los compuestos se clasificaron selectivamente respecto a su potencia funcional en los ensayos de transfección transitorios, en células CV-1, respecto a su capacidad para activar los subtipos PPAR (ensayo de transactivación). Un sistema receptor quimérico establecido previamente se utilizó para permitir la comparación de la actividad transcripcional relativa de los subtipos de receptor en el mismo gen objetivo y para prevenir que la actividad del receptor endógeno complique la interpretación de los resultados. Ver, por ejemplo, Lehmann, J.M.; Moore, L.B.; Smith-Oliver, T.A.; Wilkison, W.O.; Willson, T.M.; Kliewer, S.A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high

15
20

affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6. Los dominios de enlazamiento del ligando para el PPAR alfa, PPAR gamma, y PPAR delta, de murino y humano, se fusionaron

5 cada uno al dominio de enlace del ADN del factor de transcripción GAL4 de levadura. Las células CV-1 se transfectaron transitoriamente con los vectores de expresión para la respectiva quimera PPAR junto con una construcción reportada conteniendo cinco copias del sitio

10 de enlace del ADN del GAL que maneja la expresión de la fosfatasa alcalina de placenta, secretada (SPAP) y β -galactosidasa. Después de 16 horas, el medio se cambió al medio DME complementado con 10% de suero de becerro fetal al que se le habían eliminado los lípidos y el compuesto de

15 prueba a la concentración apropiada. Después de 24 horas adicionales, se prepararon extractos de células y se ensayaron para la actividad de la fosfatasa alcalina y la β -galactosidasa. La actividad de la fosfata alcalina se corrigió para la eficiencia de la transfección usando la

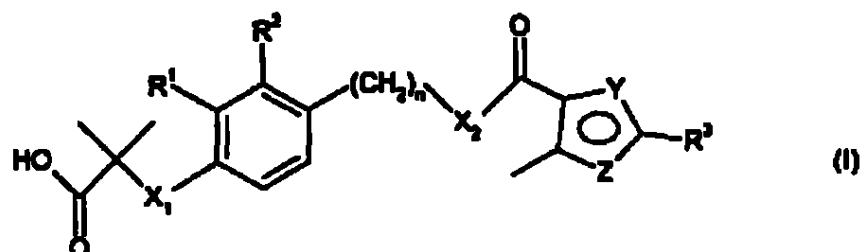
20 actividad de la β -galactosidasa como un estándar interno (ver, por ejemplo, Kliewer, S.A., y colaboradores, *Cell* 83, 813-819 (1995)). Se usó rosiglitazona (BRL 49653) como un control positivo en el ensayo del hPPAR gamma. El control

positivo en los ensayos del hPPAR alfa fue el ácido 2-(2-metil-3-[3-(3-(4-ciclohexilamino)-[6-(4-fluorofenilpiperazin-1-il)][1,3,5]triazin-2-ilamino}propil]feniltio)-2-metilpropiónico. El control
5 positivo para los ensayos del PPAR delta fue ácido 2-{2-metil-4-[[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]metil)sulfaril]fenoxi}acético.

La solicitud de la cual forman parte la descripción y reivindicaciones, se puede usar como
10 una base para prioridad respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de esa solicitud subsecuente pueden estar enfocadas a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente. Estas
15 pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, método o uso, y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación alguna, una o más de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) y sales,
 solvatos y ésteres hidrolizables, farmacéuticamente
 5 aceptables, del mismo



en donde;

X_1 representa O u S;

R^1 y R^2 representan independientemente
 10 halógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$;

n representa 1 o 2;

X_2 representa NH, NCH_3 u O;

uno de Y e Z es N y el otro es O u S;

R^3 representa fenilo o piridilo (en
 15 donde N está en la posición 2 ó 3) y está
 opcionalmente substituido por uno o más halógeno,
 CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de cadena
 recta o ramificada, con la condición de que cuando
 R^3 sea piridilo, el N no esté substituido.

2. Un compuesto de fórmula (I), el cual es un agonista del hPPAR alfa.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, el cual es un agonista selectivo del hPPAR alfa.

4. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-3, en donde X_1 representa O.

10

5. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-4, en donde uno de R^1 y R^2 es H.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde R^1 y R^2 ambos representan H.

15

7. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde n representa 1.

20

8. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde X_2 representa NH.

9. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-8, en donde Z representa N.

10. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^3 está monosustituido.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R^3 está monosustituido en la posición para.

12. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones previas, en donde R^3 es fenilo.

15

13. El ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico.

20

14. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en terapia.

15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-13.

5 16. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, que además comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 17. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-13 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición por el hPPAR alfa.

15 18. El uso de conformidad con la reivindicación 17, en donde la enfermedad o condición mediada por el hPPAR alfa es la dislipidemia, síndrome X, paro cardíaco, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad,
20 anorexia bulimia y anorexia nerviosa.

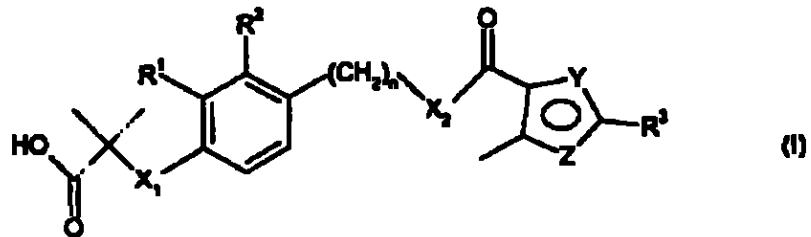
19. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el hPPAR alfa en un paciente, que comprende la administración de una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-13.

20. Un método de conformidad con la
5 reivindicación 19, en donde la enfermedad o condición mediada por el hPPAR alfa es la dislipidemia, síndrome X, paro cardíaco, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad,
10 anorexia bulimia y anorexia nerviosa.

RESUMEN

Un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos y ésteres hidrolizables, farmacéuticamente aceptables, del mismo



en donde;

X_1 representa O u S;

10 R^1 y R^2 , independientemente representan halógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$;

n representa 1 ó 2;

X_2 representa NH , NCH_3 u O;

uno de Y e Z es H, y el otro es O u S;

15 R^3 representa fenilo o piridilo (en donde el N está en la posición 2 ó 3) y está opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, con la condición de que cuando R^3 es piridilo, el N no esté sustituido.



318 304

INVESTOR IN PEOPLE

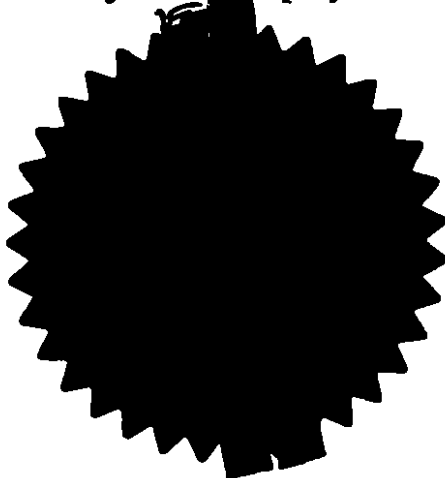
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or Plc.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed

Andrew

Dated

15 November 2000

Patents Act 1977
(Rule 16)

The
Patent
Office



16FEB00 E51343-1 701030
PG1/7700 0.00-0003500.6

313
305
1/77

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Your Reference SAL/PF3928

2. Patent application number
(The Patent office will fill in this part) 0003500.6

3. Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)
GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE
BERKELEY AVENUE
GREENFORD
MIDDLESEX
UB6 0NN
GB

Patents ADP number (if you know it)

If the applicant is a corporate body, give the country/state of its corporation

473587003

GB

4 Title of the invention CHEMICAL COMPOUNDS

5 Name of your agent (if you know one) STEPHANIE ANNE LEAROYD
(SEE CONTINUATION SHEET)

"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)

GLAXO WELLCOME PLC
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX
UB6 0NN, GB

Patents ADP number (if you know it)

6931703002

6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number

Country	Priority application number (if you know it)	Date of Filing (day / month / year)

7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application

Number of earlier application	Date of filing (day / month / year)

8. Is a statement of inventorship and of right to grant a patent required in support of this request? (Answer yes if:
a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or
b) there is an inventor who is not named as an applicant, or
c) any named applicant is a corporate body.

See note (d))

134

Patents Form 1/77

Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form.
Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form	1
Description	23
Claim(s)	3
Abstract	1
Drawing(s)	-

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item

Priority Documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patent Form 9/77)

Request for substantive examination (Patent Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Stephanie Anne Learoyd

Signature **STEPHANIE ANNE LEAROYD** Date 14 February 2000
AGENT FOR THE APPLICANTS

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Fiona Longstaff
0181-966 8234

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication of communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the patent Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been received

a) Notes

If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.

b) Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.

c) If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form
If you have answered "Yes" Patents Form 7/77 will need to be filed.

d) Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.

e) For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Patents Form 1/77

Additional Agents
(See Page 1 No. 5)

NAME(S)

Alan HESKETH
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Peter I. DOLTON
Hugh B. DAWSON
Wendy Anne FILLER
Christiane Elizabeth FISHER
Ruth Elizabeth HACKETT
Audrey HAMMETT
Siân Catherine HOCKLEY
Graham M.H. LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J. TEUTEN
Rachel M. THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

ADDRESS

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Great Britain

Chemical Compounds

The present invention relates to certain novel compounds. In particular, the present invention relates to compounds that activate the alpha subtype of the human peroxisome proliferator activated receptor ("hPPAR alpha"). The present invention also relates to methods for preparing the compounds and methods for prevention or treatment of PPAR alpha mediated diseases or conditions.

Several independent risk factors have been associated with cardiovascular disease. These include hypertension, increased fibrinogen levels, high levels of triglycerides, elevated LDL cholesterol, elevated total cholesterol, and low levels of HDL cholesterol. HMG CoA reductase inhibitors ("statins") are useful for treating conditions characterized by high LDL-c levels. It has been shown that lowering LDL-c is not sufficient for reducing the risk of cardiovascular disease in some patients, particularly those with normal LDL-c levels. This population pool is identified by the independent risk factor of low HDL-c. The increased risk of cardiovascular disease associated with low HDL-c levels has not yet been successfully addressed by drug therapy (i.e., currently there are no drugs on the market that are useful for raising HDL-c >40%). (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70).

Syndrome X (including metabolic syndrome) is loosely defined as a collection of abnormalities including hyperinsulinemia, obesity, elevated levels of triglycerides, uric acid, fibrinogen, small dense LDL-c particles, and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), and decreased levels of HDL-c.

NIDDM is described as insulin resistance which in turn causes anomalous glucose output and a decrease in glucose uptake by skeletal muscle. These factors eventually lead to impaired glucose tolerance (IGT) and hyperinsulinemia.

Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) are orphan receptors belonging to the steroid/retinoid receptor superfamily of ligand-

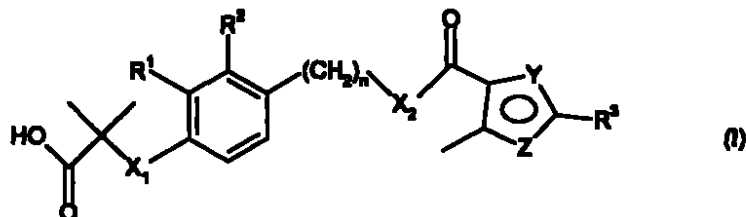
activated transcription factors. See, for example, Willson, T. M. and Wahli, W., Curr. Opin. Chem. Biol., (1997), Vol. 1, pp 235-241.

5 Three mammalian Peroxisome Proliferator-Activated Receptors have been isolated and termed PPAR-alpha, PPAR-gamma, and PPAR-delta (also known as NUC1 or PPAR-beta). These PPARs regulate expression of target genes by binding to DNA sequence elements, termed PPAR response elements (PPRE). To date, PPRE's have been identified in the enhancers of a number of genes encoding proteins that regulate lipid metabolism suggesting that PPARs play a
10 pivotal role in the adipogenic signaling cascade and lipid homeostasis (H. Keller and W. Wahli, *Trends Endocrin. Met* 291-296, 4 (1993)).

Certain compounds that activate or otherwise interact with one or more of the PPARs have been implicated in the regulation of triglyceride and cholesterol
15 levels in animal models. See, for example, U.S. Patents 5,847,008 (Doebber et al.) and 5,859,051 (Adams et al.) and PCT publications WO 97/28149 (Leibowitz et al.) and WO99/04815 (Shimokawa et al.).

Fibrates are a class of drugs which may lower serum triglycerides 20-
20 50%, lower LDL-c 10-15%, shift the LDL particle size from the more atherogenic small dense to normal dense LDL-c, and increase HDL-c 10-15%. Experimental evidence indicates that the effects of fibrates on serum lipids are mediated through activation of PPAR alpha. See, for example, B. Staels et al., *Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3 (1), (1997). Activation of PPAR alpha results in
25 transcription of enzymes that increase fatty acid catabolism and decrease de-novo fatty acid synthesis in the liver resulting in decreased triglyceride synthesis and VLDL-c production/secretion. In addition, PPAR alpha activation decreases production of apoC-III. Reduction in apoC-III, an inhibitor of LPL activity, increases clearance of VLDL-c. See, for example, J. Auwerx et al.,
30 *Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.), S29-S37, 124 (Suppl), (1996). PPAR alpha ligands may be useful for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disorders, see Fruchart, J.C., Duriez, P., and Staels, B., Curr. Opin. Lipidol. (1999), Vol 10, pp 245-257.

According to a first aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof:



wherein;

X_1 represents O or S;

R^1 and R^2 independently represent H, halogen, $-CH_3$ and $-OCH_3$;

n represents 1 or 2;

X_2 represents NH, NCH_3 or O;

One of Y and Z is N, and the other is O or S;

R^3 represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is optionally substituted by one or more halogen, CF_3 , C_{1-6} straight or branched alkyl, with the provision that when R^3 is pyridyl, the N is unsubstituted.

In another aspect, the present invention discloses a method for prevention or treatment of a human PPAR alpha ("hPPAR alpha") mediated disease or condition comprising administration of a therapeutically effective amount of a compound of this invention. hPPAR alpha mediated diseases or conditions include dyslipidemia including associated diabetic dyslipidemia and mixed dyslipidemia, syndrome X (as defined in this application this embraces metabolic syndrome), heart failure, hypercholesteremia, cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, and regulation of appetite and food intake in subjects suffering from disorders such as obesity, anorexia bulimia, and anorexia nervosa. In particular, the compounds of this invention are useful in the treatment and prevention of cardiovascular diseases and conditions including atherosclerosis, arteriosclerosis, hypertriglyceridemia, and mixed dyslipidaemia.

In another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, preferably in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

5 In another aspect, the present invention provides a compound of the invention for use in therapy, and in particular, in human medicine.

10 In another aspect, the present invention provides the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of a hPPAR alpha mediated disease or condition.

15 In another aspect, the present invention provides a method of treatment of a patient suffering from a hPPAR alpha mediated disease or condition comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound of the invention.

20 As used herein, "a compound of the invention" means a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrolyzable ester thereof.

25 While hydrolyzable esters are included in the scope of this invention, the acids are preferred because the data suggests that while the esters are useful compounds, it may actually be the acids to which they hydrolyze that are the active compounds. Esters that hydrolyze readily can produce the carboxylic acid in the assay conditions or in vivo. Generally the carboxylic acid is active in both the binding and transient transfection assays, while the ester does not usually bind well but is active in the transient transfection assay presumably due to hydrolysis. Preferred hydrolysable esters are C₁₋₆ alkyl esters wherein the alkyl group may be straight chain or branched chain. Methyl or ethyl esters are
30 more preferred.

Preferably X₁ represents O.

35 Preferably one of R¹ and R² represents H with R¹ and R² both representing H being more preferred.

Preferably n represents 1.

Preferably X_2 represents NH.

Preferably Z represents N.

Preferably R^3 is phenyl, optionally substituted. Preferably R^3 is mono or disubstituted. Preferably when R^3 is pyridyl the N is in the 2 position. R^3 preferably is monosubstituted in the para position and is more preferably phenyl. A preferred substituent is CF_3 .

While the preferred groups for each variable have generally been listed above separately for each variable, preferred compounds of this invention include those in which several or each variable in Formula (I) is selected from the preferred, more preferred, or most preferred groups for each variable. Therefore, this invention is intended to include all combinations of preferred, more preferred, and most preferred groups.

Preferably, the compounds of formula (I) are hPPAR alpha agonists. As used herein, by "agonist", or "activating compound", or "activator", or the like, is meant those compounds which have a pK_i of at least 6.0 to the relevant PPAR, for example hPPAR alpha, in the binding assay described below, and which achieve at least 50% activation of the relevant PPAR relative to the appropriate indicated positive control in the transfection assay described below at concentrations of 10^{-5} M or less. More preferably, the compounds of this invention achieve 50% activation of human PPAR alpha in the transfection assay at concentrations of 10^{-7} M or less.

Most preferably, the compounds of formula (I) are selective hPPAR alpha agonists. As used herein, a "selective hPPAR alpha agonist" is a hPPAR alpha agonist whose EC_{50} for PPAR alpha is at least 10 fold lower than its EC_{50} for PPAR gamma and PPAR delta. Such selective compounds may be referred to as "10-fold selective." EC_{50} is defined in the transfection assay described below and is the concentration at which a compound achieves 50% of its maximum

activity. Most preferred compounds are greater than 100-fold selective hPPAR alpha agonists.

5 A particularly preferred compound of the invention is 2-methyl-2-[4-[(4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]thiazol-5-yl-carbonyl)amino]methyl]phenoxy] propionic acid.

The preferred compound listed above is a selective hPPAR alpha agonist.

10 It will also be appreciated by those skilled in the art that the compounds of the present invention may also be utilized in the form of a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I) include conventional salts formed from
15 pharmaceutically acceptable inorganic or organic acids or bases as well as quaternary ammonium acid addition salts. More specific examples of suitable acid salts include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, nitric, perchloric, fumaric, acetic, propionic, succinic, glycolic, formic, lactic, maleic, tartaric, citric, palmoic, malonic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, naphthalene-2-sulfonic,
20 benzenesulfonic hydroxynaphthoic, hydroiodic, malic, steric, tannic and the like. Other acids such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts. More specific examples of suitable basic salts include sodium, lithium,
25 potassium, magnesium, aluminium, calcium, zinc, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine and procaine salts. References hereinafter to a compound according to the invention include both compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

30 The compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable derivatives are conveniently administered in the form of pharmaceutical compositions. Such compositions may conveniently be presented for use in conventional manner in admixture with one or more physiologically acceptable
35 carriers or excipients.

While it is possible that compounds of the present invention may be therapeutically administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation. The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

Accordingly, the present invention further provides for a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof together with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefore and, optionally, other therapeutic and/or prophylactic ingredients.

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous e.g. by injection or by depot tablet, intradermal, intrathecal, intramuscular e.g. by depot and intravenous), rectal and topical (including dermal, buccal and sublingual) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association the compounds ("active ingredient") with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets (e.g. chewable tablets in particular for paediatric administration) each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a other conventional excipients such as binding agents, (for example, syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, mucilage of starch or polyvinylpyrrolidone), fillers (for example, lactose, sugar, microcrystalline cellulose, maize-starch, calcium phosphate or sorbitol), lubricants (for example, magnesium stearate, stearic acid, talc, polyethylene glycol or silica), disintegrants (for example, potato starch or sodium starch glycollate) or wetting agents, such as sodium lauryl sulfate. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein. The tablets may be coated according to methods well-known in the art.

Alternatively, the compounds of the present invention may be incorporated into oral liquid preparations such as aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, for example. Moreover, formulations containing these compounds may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents such as sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar syrup, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethyl cellulose, aluminum stearate gel or hydrogenated edible fats; emulsifying agents such as lecithin, sorbitan mono-oleate or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils) such as almond oil, fractionated coconut oil, oily esters, propylene glycol or ethyl alcohol; and preservatives such as methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid. Such preparations may also be formulated as suppositories, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of

the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents.

The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of a sterile liquid carrier, for example, water-for-injection, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the usual carriers such as cocoa butter, hard fat or polyethylene glycol.

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavoured basis such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a basis such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

The compounds may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

In addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavouring agents.

It will be appreciated by those skilled in the art that reference herein to treatment extends to prophylaxis as well as the treatment of established diseases or symptoms. Moreover, it will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and

will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. In general, however, doses employed for adult human treatment will typically be in the range of 0.02-5000 mg per day, preferably 1-1500 mg per day. The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example as two, three, four or more sub-doses per day. The formulations according to the invention may contain between 0.1-99% of the active ingredient, conveniently from 30-95% for tablets and capsules and 3-50% for liquid preparations.

The compound of formula (I) for use in the instant invention may be used in combination with other therapeutic agents for example, statins and/or other lipid lowering drugs for example MTP inhibitors and LDLR upregulators. The compounds of the invention may also be used in combination with antidiabetic agents, e.g. metformin, sulfonylureas and/or PPAR gamma agonists (for example thiazolidinediones such as e.g. Pioglitazone and Rosiglitazone). The compounds may also be used in combination with antihypertensive agents such as calcium channel antagonists and ACE inhibitors. The invention thus provides in a further aspect the use of a combination comprising a compound of formula (I) with a further therapeutic agent in the treatment of a hPPAR alpha mediated disease.

When the compounds of formula (I) are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

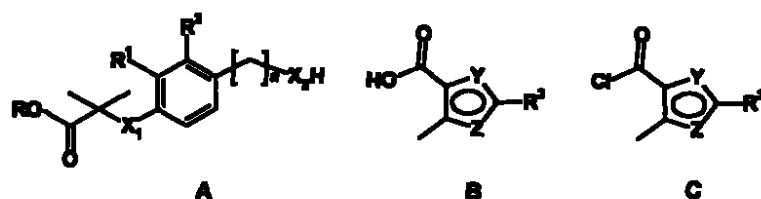
The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above optimally together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other

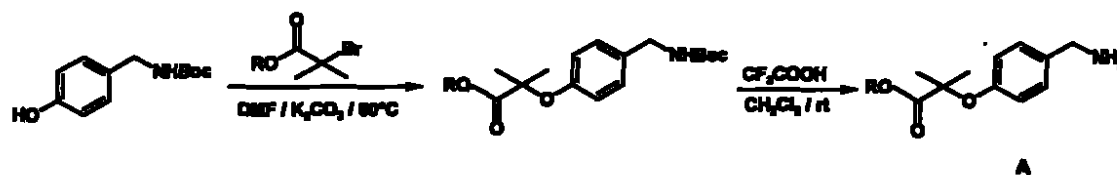
components of the formulation and may be formulated for administration. When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, conveniently in such a manner as are known for such compounds in the art.

5 When a compound of formula (I) is used in combination with a second therapeutic agent active against the same hPPAR alpha mediated disease, the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

10 Compounds of this invention may be conveniently prepared by a general process wherein a moiety like (A) is coupled to an acid (B) using a peptide coupling reaction or by alkylation of (A) using a suitable non nucleophilic amine with an acid chloride (C). Preferably, R is 1-6 alkyl which can be hydrolyzed off to give an acid of Formula (I), or if readily hydrolyzable, the resulting ester can be administered.

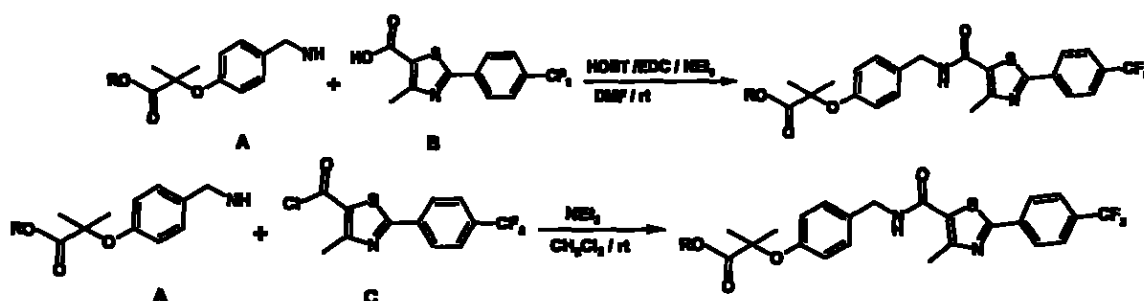


A preferred synthesis of (A) when X₁ is O and X₂ is NH (and R¹ and R² are H) is:



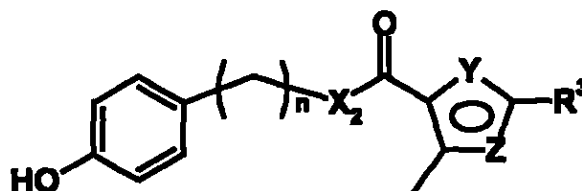
Note that this synthesis is preferably carried out with the amine where the alcohol function is already alkylated with the acid side chain protected by R. For example, when n is 1, X₁ is O, X₂ is NH, Y is S, Z is N, R¹ and R² are H, and R³ is 4-F₃C-phenyl:

12



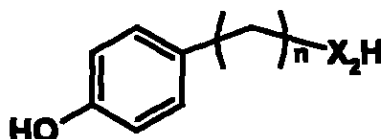
Some of the intermediates of type A are commercially available while others can be synthesized by techniques apparent to a person skilled in the art. The synthesis of intermediates of type B is illustrated below.

Compounds of the invention may be made by an alternative method in which compounds of formula (D) are reacted with ethyl 2-bromo-2 methyl propionate to produce the ethyl ester of the compound of formula (I) which may be hydrolysed to produce the free acid.



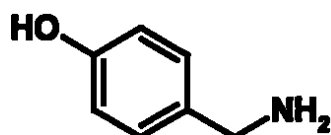
D

Compounds of formula (D) may be prepared from the reaction between compounds of formula (B) and compounds of formula (E) with HOBT / EDC / NEt₃ when X_2 is NH or NCH₃, or DIC / DMAP / NEt₃ when X_2 is O.

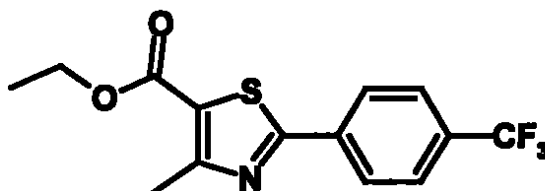


E

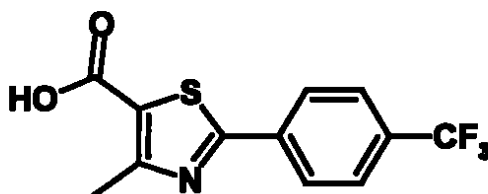
The invention is further illustrated by the following examples which should not be construed as constituting a limitation thereto.

**Intermediate 1:**

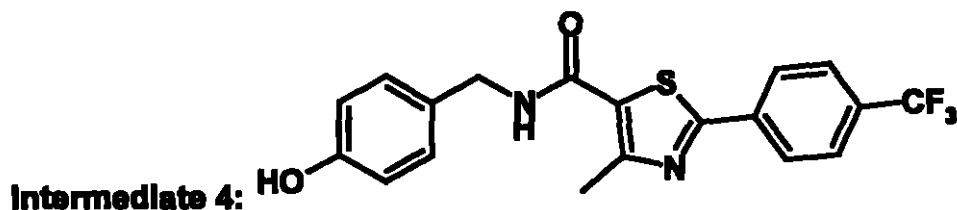
Same procedure as Stout, D. M. *J. Med. Chem.* 1983, 26(6), 808-13. To 4-methoxybenzyl amine (25g, 0.18 mol; Aldrich) was added 46% HBr in H₂O (106ml, 0.9 mol; Aldrich). The reaction was refluxed overnight, then the reaction cooled to 0°C and neutralized to pH7 slowly with KOH_(aq). The reaction is allowed to stir for ~30 min, then the solid filtered and dried. The solid redissolved in hot MeOH, filtered and the solution cooled to afford 19g (85%) intermediate 1. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.0 (bs, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (bs, 2H).

**Intermediate 2:**

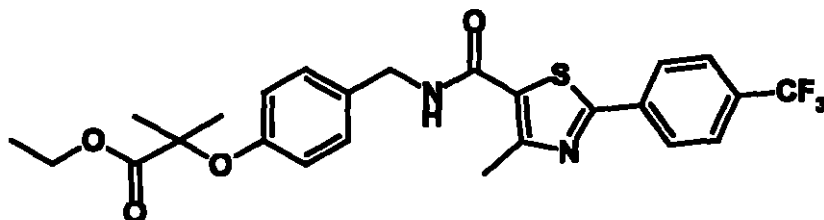
A solution of ethyl 2-chloroacetoacetate (35.3g, 0.21 mol) and 4-(trifluoromethyl)thiobenzamide (44g, 0.21 mol) in EtOH (300mL) was refluxed overnight. After cooling to room temperature the solvent removed in vacuo. The final product (intermediate 2) was recrystallized from a minimum of MeOH to afford 40g (59%) of final product as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

**Intermediate 3:**

To intermediate 2 (1.84g, 5.8 mmol) in THF was added 1N LiOH (6mL, 6 mmol) and the reaction stirred at rt. After ~3h, the reaction neutralized with 1N HCl, extracted 3 x 100 mL EtOAc, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under vacuum to afford 1.5g (89%) intermediate 3 as a white solid. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.55 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H).

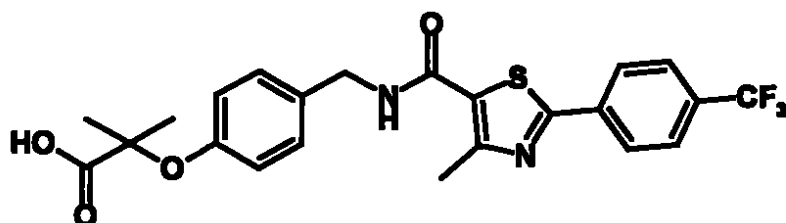
**Intermediate 4:**

To intermediate 3 (1g, 7 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1) was added HOBt (565mg, 4.2 mmol; Aldrich), EDC (800mg, 4.2 mmol; Aldrich) and intermediate 1 (860mg, 7 mmol). The reaction stirred at rt for 18h. The solvent removed *in vacuo*, treated with H_2O and extracted 3x 100mL CH_2Cl_2 . The organic phases combined and washed with 1N HCl, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to afford a mixture (*N*-substituted and *N,O*-substituted). The mixture dissolved in MeOH and treated with 1N NaOH. The reaction stirred 18h at 50°C. The solvent removed in *vacuo*, dissolved in CH_2Cl_2 , washed with H_2O , and dried over Na_2SO_4 . The solvent evaporated the residue chromatographed ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) to afford 610mg (47%) of intermediate 6 as a white solid. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.30 (s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.6 (s, 3H).

**Example 1:**

2-methyl-2-[(4-{(4-methyl-2-[(4-trifluoromethylphenyl]thiazol-5-ylcarbonyl)amino)methyl}phenoxy)propionic acid ethyl ester]

To intermediate 4 (710mg, 1.81 mmol) in DMF (50mL) was added the K_2CO_3 (275mg, 1.99 mmol) followed by the ethyl 2-bromo-2-methylpropanoate (280 μL , 1.91 mmol; Aldrich) and the reaction heated to 80°C. After 18h, the reaction cooled to rt and the solvent removed *in vacuo*. The residue treated with water (200 mL), extracted 3 x 50mL CH_2Cl_2 , dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent removed under vacuum. The residue was chromatographed ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1). To afford 680mg (77%) of Example 1 as a clear oil. ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

**Example 2:****2-methyl-2-[4-[[4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl]amino]methyl]phenoxy]propanoic acid**

To Example 1 (680mg, 1.39 mmol) in MeOH was added 1N NaOH (1.6 mL, 1.6 mmol) and the reaction stirred at 60°C. After 18h, the reaction cooled to rt and the solvent evaporated. The residue treated with 1N HCl, extracted 3 x 20 mL THF and the solvent removed under vacuum. 500mg (75%) GW 590735X was precipitated as a white solid from a minimum CH₂Cl₂ and pentane. mp: changes the form between 60-70°C; LC/MS (m/z): 477.22 (100%, AP-), 479.12 (100%, AP+); anal. C₂₂H₂₁F₃N₂O₄S: C 57.71 (57.73), H 4.56 (4.42), N 5.77 (5.85), S 6.15 (6.70).

The following Intermediates and ligands were prepared for the binding and transfection assays described below.

Intermediate A: 2-(4-(2-(Phenylmethyloxycarbonylamino)ethyl)phenoxy)-2-methylbutanoic acid

A solution of 4-(2-(phenylmethyloxycarbonylamino)ethyl)phenol (5.74 g; 21.16 mmole) in 2-butanone (17 mL) and chloroform (6 g) was added dropwise to a mixture of sodium hydroxide (9.0 g; 225 mmole) and 2-butanone (67 mL) whilst keeping the reaction temperature below 30°C. The mixture was allowed to stir at 30°C for 4h. Ether (100 mL) was added and the resultant solid was collected by filtration and washed with ether (100 mL). The solid was dissolved in water (70 mL) and any residual ether removed by evaporation. 1N Hydrochloric acid was added to adjust the pH to 1, and the resulting oil was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated to afford a yellow oil (3.82 g; 49%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.26 (s, 5H), 7.09 (d, 2H, J=7.9 Hz), 6.88 (d, 2H, J=8.4 Hz), 5.09 (s, 2H), 4.75

(br s, 1H), 3.42-3.44 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.04 (t, 3H, $J=2.6$ Hz). Mass spectrometry ES^+ , m/e $(M+H)^+=372$.

Intermediate B: Methyl 2-(4-(2-(phenylmethyloxycarbonylamino)ethyl)phenoxy)-2-methyl butyrate

A solution of Intermediate A (2.0 g; 5.38 mmole) in dimethylformamide (12 mL) was treated with potassium carbonate (2.23 g; 16.14 mmole) and methyl iodide (1.54 g; 10.76 mmole) and the resulting mixture stirred at 23°C for 2h. The mixture was filtered and the solid collected was washed with ethyl acetate (70 mL). The filtrate was washed with brine (4 x 50 mL), dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel using hexane then 33% ethyl acetate-hexane as eluent to afford a colorless oil (1.27 g; 61%).

^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 7.31 (m, 5H), 7.06 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.68 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 4.98 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 1.86 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.86 (t, 3H, $J=7.3$ Hz). Mass spectrometry ES^+ , m/e $(M+Na)^+=408$.

Intermediate C: Methyl 2-(4-(2-aminoethyl)phenoxy)-2-methyl butyrate acetate salt

A solution of Intermediate B (1.27 g; 3.29 mmole) in methanol (50 mL) and acetic acid (0.4 g) was treated with 10% palladium on carbon and shaken in a hydrogen atmosphere (50 psi) for 2h. The catalyst was filtered through celite and the solvent was evaporated to afford a yellow oil in quantitative yield (1.04 g).

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7.06 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.77 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.70 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (br s, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 0.96 (t, 3H, $J=7.4$ Hz). Mass spectrometry ES^+ , m/e $(M+H)^+=252$.

Intermediate D: Methyl 2-(4-(2-(2,4-dinitrophenylsulfonylamino)ethyl)phenoxy)-2-methyl butyrate

A solution of Intermediate C (2 g; 6.42 mmole) in CH_2Cl_2 (40 mL) was treated with saturated sodium bicarbonate solution and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (5 x 50 mL) and the combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and evaporated to afford the free

base as a yellow oil (1.61 g; 100%). This was dissolved in CH_2Cl_2 (40 mL) and treated with pyridine (0.45 g; 5.61 mmole) and 2,4-dinitrophenylsulfonyl chloride (1.5 g; 5.61 mmole), and the mixture was allowed to stir at 23°C for 3h. Water (60 mL) was added and the organic layer separated, washed with water (3 X 40 mL) and saturated sodium bicarbonate (40 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4) and evaporated and the residue purified by chromatography using 15-20% EtOAc-Hexane as eluent to afford a light yellow solid (1.38 g; 51%). ^1H -NMR (CDCl_3): δ 8.63 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 8.49 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz, $J'=2.3$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.54 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 5.34 (t, 1H, $J=5.3$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.48 (q, 2H, $J=8.3$ Hz), 2.75 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.92 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.93 (t, 3H, $J=7.5$ Hz).

Intermediate E: Methyl 2-(4-(2-((2,4-dinitrophenylsulfonyl)(hept-2-en-1-yl))amino)ethyl)phenoxy)-2-methyl butyrate

A solution of Intermediate D (315 mg; 0.654 mmole) in THF (15 mL) was treated with triphenylphosphine (343 mg; 1.308 mmole), hept-2-en-1-ol (150 mg; 1.308 mmole) and diethylazodicarboxylate (228 mg; 1.308 mmole) and the mixture allowed to stir at 23°C for 1h. The solvent was evaporated and the residue purified by chromatography using 10-15% EtOAc-Hexane as eluent to afford a semi-solid (400 mg; >100%). TLC and NMR shows that the desired compound is present along with 1,2-(diethoxycarbonyl)hydrazine.

Intermediate F: Methyl 2-(4-(2-(hept-2-en-1-ylamino)ethyl)phenoxy)-2-methyl butanoate

A solution of Intermediate E (400 mg; 0.654 mmole) in CH_2Cl_2 (5 mL) was treated with triethylamine (132 mg; 1.308 mmole) and mercaptoacetic acid (78 mg; 0.85 mmole) and the mixture was allowed to stir at 23°C for 1h. The mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and washed with water (3 X 20 mL) and aqueous sodium bicarbonate (30 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4), evaporated and the residue purified by chromatography using 10% EtOAc-Hexane then 50% EtOAc-Hexane then MeOH as eluent to afford an oil (177 mg; 78% from intermediate 24).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.06 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 5.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 2.87 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (m, 5H), 0.96 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 0.86 (t, 3H, $J=6.9$ Hz).

Intermediate G: Methyl 2-(4-(2-(1-hept-2-enyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl)phenoxy)-2-methylbutyrate

A solution of Intermediate F (157 mg; 0.452 mmole) in methylene chloride (5 mL) was treated with 2,4-difluorophenylisocyanate (140 mg; 0.904 mmole) and the mixture allowed to stand at 23°C for 18h. The solvent was evaporated and the residue purified by chromatography on silica gel using 10% then 15% ethyl acetate-hexane as eluent to afford a yellow semi-solid (212 mg; 93%). Contaminated with bis-(2,4-difluorophenyl)urea which co-elutes on column.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.85 (br s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.77-6.90 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.84 (t, 2H, J=7.1 Hz), 1.55 (br s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.25-1.35 (m, 5H), 0.96 (t, 3H, J=7.3 Hz), 0.88 (t, 3H, J=7.4 Hz). Mass spectrometry CI/AP⁺, m/e (M+H)⁺=503.

2-(4-(2-(1-Hept-2-enyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl) phenoxy)-2-methylbutanoic acid (Radioligand Precursor)

A solution of Intermediate G (370 mg; 0.736 mmole) in methanol (15 mL) was treated with 1N NaOH (7.5 mL) and the mixture heated under reflux for 2h. The mixture was acidified with 1N HCl and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel using 20% ethyl acetate-hexane then ethyl acetate as eluent to afford a tan oil (280 mg; 78%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.95-8.09 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, J=7.1 Hz), 6.90 (d, 2H, J=7.4 Hz), 6.81 (d, 2H, J=5.2 Hz), 5.66 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 3.56 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.87 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.00 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (m, 6H), 1.03 (t, 3H, J=7.3 Hz), 0.88 (t, 3H, J=7.3 Hz). Mass spectrometry ES⁻, m/e (M+H)⁺ = 489.

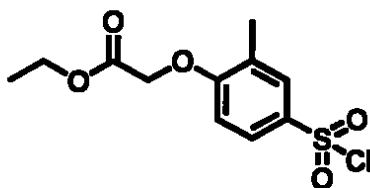
Radioligand: 2-(4-(2-(2,3-Ditritio-1-heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl) phenoxy)-2-methylbutanoic acid

A solution of radioligand precursor prepared above (10 mg) in anhydrous DMF (3.5 mL) was transferred to a reaction vessel containing 10 % Pd/C (9.8 mg). The reaction vessel was evacuated and degassed via one freeze-thaw-evacuation cycle and then exposed to tritium gas (10.1 Ci). After 4h, the mixture

was filtered through celite, evaporated and the residue dissolved in acetonitrile. A portion of this solution (0.8 mL, 26.6 mCi) was purified by HPLC (Dynamax C8, 25 min gradient from 4:1 acetonitrile:0.1%TFA to 9:1 acetonitrile: 0.1% TFA, 235 nm). Fractions containing pure material were combined and evaporated under nitrogen. The residue was redissolved in acetonitrile to provide a solution of the title compound (82.0 Ci/mmol, radiochemical purity, 99%).

2-(4-(2-(1-Heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl) phenoxy)-2-methylbutanoic acid

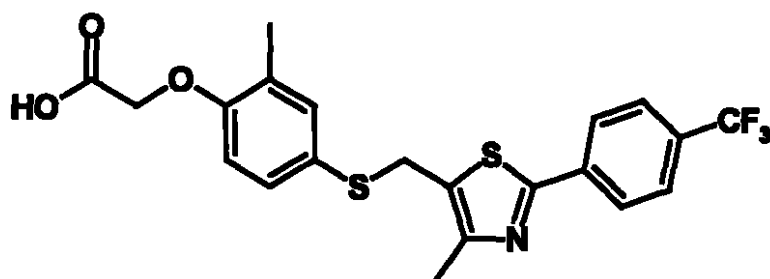
The unlabelled ("cold") version of the above radioligand was prepared as a control. A solution of Intermediate G (10 mg) in anhydrous DMF (3.5 mL) was transferred to a reaction vessel containing 10 % Pd/C (9.8 mg). The reaction vessel was evacuated and degassed via one freeze-thaw-evacuation cycle and then exposed to hydrogen gas. After 4h, the mixture was filtered through celite and evaporated. The residue was purified by chromatography using 2% MeOH/CH₂Cl₂ as eluent to afford a gum (7mg).



Intermediate H

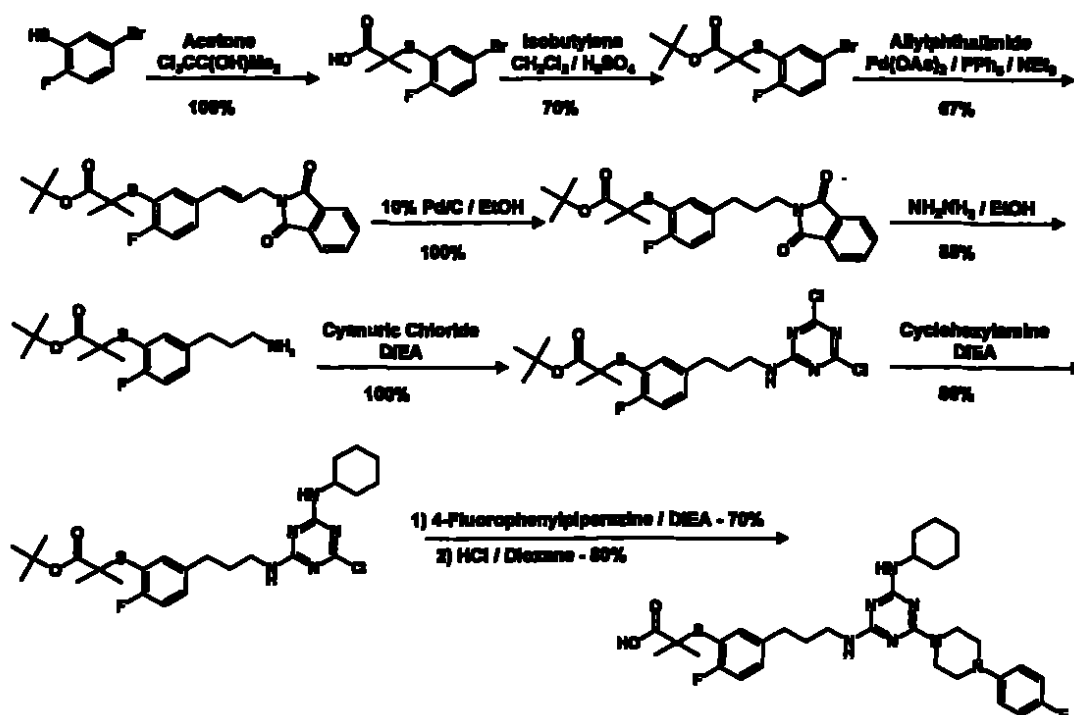
Chlorosulfonic acid (15mL) was cooled to 0°C. then 10.0 g (0.05M) of ethyl (2-methylphenoxy)acetate was added over 10 m. The reaction mixture was stirred at 0-5°C for 30m, the bath was removed and stirring continued for 2 h. The reaction mixture was poured into ice, forming a white solid which was washed with ice water and dried under high vacuum affording the title compound (12.846 g ,86%).

2-(2-methyl-4-(((4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfany]phenoxy)acetic acid



Intermediate H (4.68g, 16mM) was refluxed with 9.6 g of tin powder in ethanol (20mL) and dioxane/HCl (20 mL). After 3 h the reaction mixture was poured into ice and CH₂Cl₂ (200mL) and filtered. The phases were separated and the aqueous layer was extracted 2X 50 mL CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated to yield 3.5g (97%). This material readily forms disulfides and therefore was used immediately. It was dissolved in acetonitrile (50mL) with intermediate 2 (4.0 g, 14.0mM) and Ca₂CO₃ (10.1 g, 31.0 mM) and stirred for 1 h then diluted with ether (200mL) and water (200mL). The phases were separated and the organic phase was washed 2X NaOH 0.1N (50mL), dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford crude product (6.57 g,) which was slurried in hexane:ether (1:1) and filtered to yield pure intermediate 59 (5.0g, 74%). This material is then be hydrolyzed as described below to prepare the title compound. A solution of the corresponding ester (1 mmol) in THF (10 mL) (in some cases few drops of MeOH were added to help solubility), was treated with 1N LiOH in water (2 mL, 2 mmol), and stirred 16 h at room temperature (when reactions were slow, the temperature was elevated to 50°C). The solution was neutralized with 1N HCl (2 mL, 2 mmol) and the organic solvent evaporated to afford an aqueous solution with an insoluble product. If the insoluble was a solid, it was filtered and dried to afford the final product. If the insoluble was an oil, it was extracted with EtOAc (30 mL). The organic solution was separated, washed with water (2 x 30 mL), dried, filtered, and evaporated to afford the final product.

2-(2-methyl-3-((3-(4-cyclohexylamino)-6-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl))-[1,3,5]triazin-2-ylamino)propyl]phenylthio)-2-methylpropionic acid for use as a PPARalpha reference in the transfection assays described below was prepared according to the following method:



Binding Assay:

Compounds were tested for their ability to bind to hPPAR gamma hPPAR alpha, or PPAR delta using a Scintillation Proximity Assay (SPA). The PPAR ligand binding domain (LBD) was expressed in *E. coli* as polyHis tagged fusion proteins and purified. The LBD was then labeled with biotin and immobilized on streptavidin-modified scintillation proximity beads. The beads were then incubated with a constant amount of the appropriate radioligand (³H-BRL 49653 for PPAR gamma, radiolabelled 2-(4-(2-(2,3-Ditritio-1-heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl)phenoxy)-2-methylbutanoic acid for hPPAR alpha and labelled GW 2433 (see Brown, P. J et al . *Chem. Biol.* 1997, 4, 909-918. For the structure and synthesis of this ligand) for PPAR delta) and variable concentrations of test compound, and after equilibration the radioactivity bound to the beads was measured by a scintillation counter. The amount of nonspecific binding, as assessed by control wells containing 50 μM of the corresponding unlabeled ligand, was subtracted from each data point. For each compound tested, plots of ligand concentration vs. CPM of radioligand bound were constructed and apparent K_i values were estimated from nonlinear least squares fit of the data assuming simple competitive binding. The details of this assay have been reported elsewhere (see, Blanchard, S. G. et. al. Development

of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. *Anal. Biochem.* 1998, 257, 112-119).

Transfection assay:

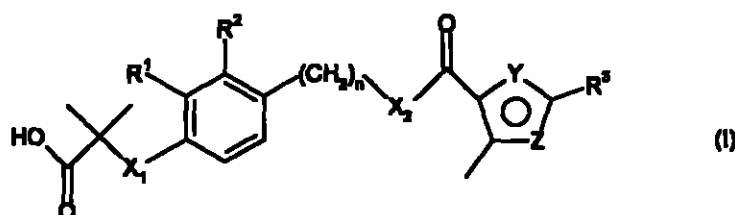
Compounds were screened for functional potency in transient transfection assays in CV-1 cells for their ability to activate the PPAR subtypes (transactivation assay). A previously established chimeric receptor system was utilized to allow comparison of the relative transcriptional activity of the receptor subtypes on the same target gene and to prevent endogenous receptor activation from complicating the interpretation of results. See, for example, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6. The ligand binding domains for murine and human PPAR alpha, PPAR gamma, and PPAR delta were each fused to the yeast transcription factor GAL4 DNA binding domain. CV-1 cells were transiently transfected with expression vectors for the respective PPAR chimera along with a reporter construct containing five copies of the GAL4 DNA binding site driving expression of secreted placental alkaline phosphatase (SPAP) and β -galactosidase. After 16 h, the medium was exchanged to DME medium supplemented with 10% delipidated fetal calf serum and the test compound at the appropriate concentration. After an additional 24 h, cell extracts were prepared and assayed for alkaline phosphatase and β -galactosidase activity. Alkaline phosphatase activity was corrected for transfection efficiency using the β -galactosidase activity as an internal standard (see, for example, Kliewer, S. A., et. al. *Cell* 83, 813-819 (1995)). Rosiglitazone (BRL 49653) was used as a positive control in the hPPAR gamma assay. The positive control in the hPPAR alpha assays was 2-(2-methyl-3-[3-{3-(4-cyclohexylamino)-[6-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]}[1,3,5]triazin-2-ylamino}propyl]phenylthio)-2-methylpropionic acid. The positive control for PPAR delta assays was 2-{2-methyl-4-[(4-methyl-2-{trifluoromethyl}phenyl)-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyl]phenoxy}acetic acid.

The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any novel feature or combination of features described herein. This may take the form of product,

composition, process or use claims and may include, by way of example and without limitation, one or more of the following claims.

What is claimed is:

1. A compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof



wherein;

10 X_1 represents O or S;

R^1 and R^2 independently represent H, halogen, $-CH_3$ and $-OCH_3$;

n represents 1 or 2;

X_2 represents NH, NCH_3 or O;

One of Y and Z is N, and the other is O or S;

15 R^3 represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is optionally substituted by one or more halogen, CF_3 , C_{1-6} straight or branched alkyl with the proviso that when R^3 is pyridyl, the N is unsubstituted.

2. A compound of formula (I) which is a hPPAR alpha agonist.

3. A compound according to claim 2 which is a selective hPPAR alpha agonist.

4. A compound according to claims 1-3 wherein X_1 represents O.

5. A compound according to claims 1-4 wherein one of R^1 and R^2 is H.

6. A compound according to claim 5 wherein R^1 and R^2 both represent H.

7. A compound according to any of claims 1-6 wherein n represents 1.

8. A compound according to any of claims 1-7 wherein X_2 represents NH.

9. A compound according to claims 1-8 wherein Z represents N.
10. A compound according to any of claims 1-9 wherein R³ is monosubstituted.
11. A compound according to claim 10 wherein R³ is monosubstituted in the para position.
12. A compound according to any previous claim wherein R³ is phenyl.
13. 2-methyl-2-[4-[[[4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]thiazol-5-ylcarbonyl)-amino]methyl]phenoxy]propionic acid.
14. A compound according to any of claims 1-13 for use in therapy.
15. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-13.
16. A pharmaceutical composition according to claim 15 further comprising a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
17. Use of a compound according to any of claims 1-13 for the manufacture of a medicament for the treatment of a hPPAR alpha disease or condition.
18. Use according to claim 17 wherein the hPPAR alpha mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure, hypercholesterolemia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa
19. A method of treating a hPPAR alpha mediated disease or condition in a patient comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-13.
20. A method according to claim 19 wherein the hPPAR alpha mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure,

hypercholesteremia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa.