

PETITORIO

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA



01 11989

Superintendencia de Industria y Comercio  
Asesoría Jurídica y Patentes  
Fecha Ingreso: 09-02-13 10:01:33  
Trámite: REG. INVENTOS L. 1712/1993 art. 411 y 412  
Dependencia: 2000 DIVISIÓN DE TRÁMITE ESPECIAL

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE.**  
2000-3

|                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <p>① <b>SOLICITUD DE</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad</p>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |                                                   |
| <p>② <b>SOLICITANTE</b><br/>(71)</p>                                                                                                                                                                                        | <p>Nombre Merck &amp; Co Inc. Sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de New Jersey Estados Unidos de América</p> <p>Dirección P O Box 2000 Rahway NJ 07065-0907 New Jersey Estados Unidos de América</p> <p>Teléfono 3 264270 Fax 2 126426</p> <p>E mail jlcco@lloredacamacho.com</p> <p>Domicilio Rahway New Jersey Estados Unidos de América</p> | <p><b>IDENTIFICACION</b></p> <p>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/></p> <p>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> <p>Número _____</p>                           |                                                   |
| <p>③ <b>REPRESENTANTE O APODERADO</b><br/>(74)</p>                                                                                                                                                                          | <p>Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA</p> <p>Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, Colombia</p> <p>Teléfono: 3 264270 Fax: 2126426</p> <p>E-mail: jlcco@lloredacamacho.com</p>                                                                                                                                                                                          | <p><b>IDENTIFICACION</b></p> <p>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/></p> <p>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> <p>Número 17.159.881 TP 10.784</p> |                                                   |
| <p>④ <b>INVENTOR(ES)</b><br/>(72)</p>                                                                                                                                                                                       | <p>Nombre Kun Liu Libo Xu Phleng Silphalvanh A. Brian Jones</p> <p>Dirección 126 East Lincoln Avenue Rahway NJ 07065 Estados Unidos de América</p> <p>Teléfono 3 264270 Fax 2 126426</p> <p>E-mail jlcco@lloredacamacho.com</p> <p>Domicilio Rahway NJ 07065 Estados Unidos de América</p>                                                                               | <p><b>IDENTIFICACION</b></p> <p>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/></p> <p>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> <p>Número _____</p>                           |                                                   |
| <p>⑤ <b>TÍTULO (54)</b> <u>ACIDOS ARILOXIACETICO PARA LA DIABETES Y DESORDENES DE LIPIDOS</u></p>                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |                                                   |
| <p>⑥ <b>Clasificación Internacional (51)</b> <u>A61K 31/423 // C07D 263/54</u></p>                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |                                                   |
| <p>⑦ <b>Prioridad</b></p> <p>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>D 486</p>                                                                                                            | <p>(33) País de Origen</p> <p>US</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>(32) Fecha</p> <p>18-02-00</p>                                                                                                                                                                               | <p>(31) Número de Solicitud</p> <p>60/183 593</p> |
| <p>⑧ <b>Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los</b></p> <p>6 meses <input type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> 18 meses <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |                                                   |
| <p>⑨ <b>Comprobante de pago No.</b> <u>7.734 y 7.730</u> <b>Fecha</b> <u>09-02-01</u></p>                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |                                                   |

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Representación legal si fuere el caso 11.276
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.687

T.P. 10.784

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.



2

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 - 7 730  
FECHA FEBRERO 9 DE 2001

SUPERINTENDENCIA Y OFICINA  
Radicación: 01011349  
Fecha (ORD): 2001-02-15  
Trámite: DE PATENTES D  
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCA Y DISEÑO

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110 6 | 2495317  | 09/02/2001 | 5,131,160.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1    | 30005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 356,640.00     |
|      |                         | TOTAL :                             | 356,640.00     |

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10  
Conmutador 382 0840  
Fax 350 5220  
e-mail info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá D C Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 7,734  
FECHA FEBRERO 9 DE 2001

Superintendencia de Industria y Comercio  
Radicación: 81041989 00000000 Folio: 69  
Fecha (HORA): 2001-02-09 16:01:51  
Trámite: 002 PRIENTES D 1 REGISTRO 411 PRESUNTO  
Dependencia: 0000 INVOCACION DE AGENCIAS CONCERNIDAS

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No      | PAGO       | FECHA PGO    | Vr PAGO |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|---------|------------|--------------|---------|
| LLOREDA Y CIA S A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 2495517 | 09/02/2001 | 5 131 160 00 |         |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT | RENTISTICO  | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|------|-------------|--------------------------------------|----------------|
| 1    | 50005-01 01 | SOLICITUDES                          |                |
|      |             | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU | 100 000 00     |
|      |             | TOTAL                                | \$ 100 000 00  |

SON CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10  
Conmutador 382 0840  
Fax 350 5220  
e-mail info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá D C Colombia

## **ANEXO**

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

## **ACIDOS ARILOXIACETICO PARA LA DIABETES Y DESORDENES DE LIPIDOS**

### **RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

*La clase de los ácidos ariloxiacético comprende compuestos los cuales son potentes agonistas de los PPAR alfa y/o gama, y son por lo tanto útiles en el tratamiento, control ó prevención de la diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), hiperglicemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, obesidad, restenosis vascular, inflamación, y otras enfermedades, desórdenes y condiciones mediadas por los PPAR alfa y/o gama.*

# **ACIDOS ARILOXIACETICO PARA LA DIABETES Y DESORDENES DE LIPIDOS**

## **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a ácidos ariloxiacético y a sales y precursores de drogas farmacéuticamente aceptables de éstos, los cuales son útiles como compuestos terapéuticos, particularmente en el tratamiento de la diabetes mellitus Tipo 2, con frecuencia referida como diabetes no insulino dependiente (NIDDM), como también de condiciones con frecuencia asociadas con esta enfermedad, y de desórdenes de lípidos.

## **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La diabetes se define como un proceso patológico derivado de múltiples factores causantes, caracterizada por los elevados niveles de glucosa plasmática ó hiperglicemia en condiciones de ayuno ó después de la administración de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. La hiperglicemia persistente ó no controlada se encuentra asociada con una incrementada y prematura morbilidad/mortalidad. Con frecuencia la homeóstasis anormal de los niveles de glucosa está asociada tanto directa como indirectamente con alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas y con otras enfermedades metabólicas e hemodinámicas. Por consiguiente, los pacientes con diabetes mellitus de Tipo 2 se encuentran especialmente bajo un riesgo incrementado de sufrir complicaciones macrovasculares y microvasculares, entre las cuales se incluye la enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, y retinopatía. Por consiguiente, el control terapéutico de la homeóstasis de la glucosa, del metabolismo de los lípidos y de la hipertensión son crucialmente importantes en el manejo y tratamiento clínicos de la diabetes mellitus.

6  
7

Existen generalmente dos formas reconocidas de diabetes. En la diabetes de Tipo I, ó diabetes mellitus insulino dependiente (DDM), los pacientes no producen insulina, o producen muy poca insulina, la hormona que regula la utilización de la glucosa. En la diabetes de Tipo 2, ó diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), los pacientes con frecuencia presentan niveles plasmáticos de insulina similares o incluso elevados en comparación con individuos no diabéticos; sin embargo, estos pacientes han desarrollado resistencia al efecto estimulante de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, entre los cuales se mencionan el tejido muscular, el tejido hepático y los tejidos adiposos, y los niveles plasmáticos de la insulina, así sean elevados, son insuficientes para solucionar la pronunciada resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina no se debe fundamentalmente al número disminuido de receptores de la insulina, sino a un defecto post-ligamiento al receptor de la insulina, defecto no aclarado hasta el momento. Tal resistencia a la capacidad de respuesta de la insulina da como resultado una insuficiente activación por parte de la insulina de la captación de la glucosa, su insuficiente oxidación y almacenamiento en el músculo y a una inadecuada represión por parte de la insulina de la lipólisis en el tejido adiposo y de la producción de glucosa y su secreción en el hígado.

Los tratamientos disponibles para la diabetes de tipo 2, los cuales no han cambiado sustancialmente en muchos años, presentan algunas limitaciones bien conocidas. Si bien el ejercicio físico y la reducción en la ingesta de calorías en la dieta mejoran dramáticamente la condición diabética, el grado de cumplimiento o seguimiento de este tratamiento es muy deficiente debido a los estilos de vida sedentarios bien arraigados y al consumo excesivo de comida, especialmente de alimentos que contienen altas cantidades de grasas saturadas. El incremento de los niveles plasmáticos de insulina logrado mediante la administración de sulfonilúreas (v.g., tolbutamida y glipizide), las cuales estimulan a las

7  
8

células  $\beta$  pancreáticas para que secreten más insulina, y/o por inyección de insulina después de que falle la respuesta a las sulfonilúreas, dará como resultado concentraciones de insulina suficientemente altas como para estimular los tejidos muy resistentes a la insulina. Sin embargo, pueden resultar de estos dos últimos tratamientos niveles de glucosa plasmática peligrosamente bajos, a la vez que un incremento en la resistencia a la insulina, debido a que pueden presentarse niveles plasmáticos de insulina aún más elevados. Las biguanidas incrementan la sensibilidad a la insulina dando lugar a algún grado de corrección de la hiperglicemia. Sin embargo, las dos biguanidas conocidas, fenformina y metformina, pueden inducir acidosis láctica y náuseas/diarrea, respectivamente.

Las glitazonas (v.g., 5-benciltiazolidina-2,4-dionas) corresponden a una clase de compuestos más recientemente descrita, con potencial para exhibir un novedoso modo de acción en cuanto que producen mejoría de muchos síntomas de la diabetes de tipo 2. Estos agentes incrementan sustancialmente la sensibilidad a la insulina en el músculo, el hígado y en el tejido adiposo según estudios realizados en varios modelos animales de diabetes de tipo 2, dando como resultado una corrección parcial o completa de los niveles plasmáticos elevados de glucosa sin ocurrencia de hipoglicemia.

Dentro de los desórdenes de metabolismo de los lípidos ó dislipidemias, se incluyen todas aquellas diversas condiciones caracterizadas por concentraciones anormales de uno ó más lípidos (v.g., colesterol y triglicéridos), y/o apolipoproteínas (v.g., apolipoproteínas A, B, C y E), y/o lipoproteínas (v.g., los complejos macromoleculares formados por el lípido y la apolipoproteína, los cuales permiten que los lípidos circulen por la sangre, tales como LDL, VLDL e IDL). El colesterol es transportado principalmente en forma de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL, sigla en Inglés de: Low Density Lipoproteins), y este componente es comúnmente conocido como el colesterol "malo" debido a que se ha

8  
9

demostrado que las elevaciones en el colesterol LDL se correlacionan estrechamente con un riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. Un componente más pequeño del colesterol es el transportado en forma de Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL) y comúnmente se le conoce como el colesterol "bueno". De hecho, se sabe que la función primaria del HDL es la de tomar (captar) el colesterol depositado en la pared arterial y transportarlo de regreso al hígado para efectos de su desecho a través del intestino. Si bien es aconsejable reducir los niveles elevados de colesterol LDL, también resulta deseable incrementar los niveles de colesterol HDL. Generalmente, se ha encontrado que los niveles incrementados de HDL se encuentran asociados con un riesgo más bajo de desarrollar enfermedad coronaria (CHD = coronary heart disease). Véase, por ejemplo, Gordon, et al., *Am. J. Med.*, 62, 707-714 (1977); Stampfer, et al., *N. England J. Med.*, 325, 373-381 (1991); y Kannel, et al., *Ann. Internal Med.*, 90, 85-91 (1979). Un ejemplo de un agente que incrementa el HDL es el ácido nicotínico, una droga con limitada utilidad debido a que las dosis que logran una elevación del HDL están asociadas con ciertos efectos indeseables, tales como la congestión (acaloramiento).

Las dislipidemias fueron originalmente clasificadas por Fredrickson según la combinación de alteraciones antes mencionada. La clasificación de Fredrickson comprende 6 fenotipos (v.g., I, IIa, IIb, III, IV y V), siendo la más común la hipercolesterolemia aislada (ó tipo IIa) la cual va usualmente acompañada por concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol LDL. El tratamiento inicial de la hipercolesterolemia consiste con frecuencia en modificar la dieta a una con bajo consumo de grasas y colesterol, dieta acompañada con un apropiado ejercicio físico, a lo cual sigue un tratamiento con drogas en caso de que no se logren las metas de reducción de LDL con solo la dieta y el ejercicio.

Una segunda forma común de dislipidemia es la hiperlipidemia mezclada ó combinada ó de tipo IIb y III de la clasificación de Fredrickson. Esta dislipidemia es con frecuencia prevalente en pacientes con diabetes de

tipo 2, obesidad y en pacientes con síndrome metabólico. En esta dislipidemia, se presentan modestas elevaciones de colesterol LDL, acompañadas por elevaciones más pronunciadas de partículas de colesterol LDL de pequeña densidad, VLDL y/o IDL (v.g., lipoproteínas ricas en triglicéridos), y de triglicéridos totales. Por otra parte, las concentraciones de HDL son con frecuencia bajas.

Los proliferadores de peroxisomas corresponden a un grupo de compuestos con diversidad estructural, los cuales cuando se administran a roedores producen incrementos dramáticos en el tamaño y número de los peroxisomas hepáticos y renales, así como también dan lugar a incrementos concomitantes en la capacidad de los peroxisomas de metabolizar los ácidos grasos vía una expresión incrementada de las enzimas del ciclo de la beta-oxidación. Entre los compuestos de este grupo se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, la clase de los fibratos de drogas moduladoras de los lípidos, los herbicidas y los agentes plastificantes. La proliferación de los peroxisomas también se activa por factores dietéticos o fisiológicos tales como una dieta rica en grasas y la aclimatación al frío.

Se han descubierto y descrito tres sub-tipos de receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Ellos son: el receptor activado por proliferadores de peroxisomas, alfa (PPAR $\alpha$ ); el receptor activado por proliferadores de peroxisomas, gama (PPAR $\gamma$ ) y el receptor activado por proliferadores de peroxisomas, delta (PPAR $\delta$ ). La identificación del PPAR $\alpha$ , un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas activados por proliferadores de peroxisomas, ha facilitado el análisis del mecanismo mediante el cual los proliferadores de peroxisomas ejercen sus efectos pleiotrópicos. El PPAR $\alpha$  es activado por un cierto número de ácidos grasos de cadena larga y mediana, y se encuentra involucrado en la estimulación de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. El PPAR $\alpha$  también está asociado con la actividad de los fibratos y ácidos grasos en roedores y humanos. Los derivados del ácido fibríco

10  
11

tales como el clofibrato, fenofibrato, benzafibrato, ciprofibrato, beclofibrato y etofibrato, así como también el gemfibrozil, cada uno de los cuales son ligandos y/o activadores del PPAR $\alpha$ , producen una sustancial reducción en los triglicéridos plasmáticos así como también cierto incremento de las HDL. Los efectos sobre el colesterol LDL son inconsistentes y podrían depender del compuesto que en particular se utilice y/o del fenotipo dislipidémico. Por estas razones, esta clase de compuestos ha sido fundamentalmente usada en el tratamiento de la hipertrigliceridemia (v.g., Fredrickson Tipo IV y V) y/o hiperlipidemia mezclada.

Los subtipos del receptor PPAR $\gamma$  se encuentran involucrados en la activación del programa de diferenciación de los adipocitos y no están involucrados en la estimulación de la proliferación de los peroxisomas en el hígado. Existen dos isoformas proteínicas conocidas de PPAR $\gamma$ : PPAR $\gamma$ 1 y PPAR $\gamma$ 2, las cuales difieren solamente en que el PPAR $\gamma$ 2 contiene 28 aminoácidos más en la terminal amino. Las secuencias de ADN pertinentes a los isotipos humanos se describen en Elbrecht, et al., BBRC 224;431-437 (1996). En ratones, el PPAR $\gamma$ 2 se expresa específicamente en células grasas. Tontonoz *et al.*, *Cell* 79:1147-1156 (1994) suministró la evidencia con la cual se demuestra que un papel fisiológico del PPAR $\gamma$ 2 es la inducción de la diferenciación de los adipocitos. Tal como sucede con otros miembros de la superfamilia de receptores nucleares de las hormonas, el PPAR $\gamma$ 2 regula la expresión de los genes a través de una interacción con otras proteínas y el ligamiento a los elementos de respuesta de las hormonas, por ejemplo en las regiones de flanco 5' de los genes respondedores. Un ejemplo de un gen respondedor al PPAR $\gamma$ 2 es el gen P2 de los adipocitos específicos de los tejidos. Aunque los proliferadores de peroxisomas, entre los que se incluyen los fibratos y los ácidos grasos, activan la actividad transcripciones de los Paras, solamente los derivados de la prostaglandina J<sub>2</sub> se han identificado como potenciales ligandos naturales del subtipo PPAR $\gamma$ , los cuales también se ligan, con alta afinidad, a los agentes antidiabéticos del tipo de las tiazolidinodionas.

El gen del receptor nuclear humano PPAR $\delta$  (hPPAR $\delta$ ) ha sido clonado a partir de una biblioteca de ADNc proveniente de células del osteosarcoma humano y fue descrito por completo por A. Schmidt et al., *Molecular Endocrinology*, 6:1634-1641 (1992). Debe aclararse que el PPAR $\delta$  también se encuentra referido en la literatura como PPAR $\beta$  y como NUC1, y que cada uno de estos nombres se refieren al mismo receptor. En Schmidt *et al.* el receptor se denomina NUC1.

En la patente WO96/01430 se revela un subtipo de PPAR humano, el hNUC1B. La secuencia de aminoácidos del hNUC1B difiere de la del PPAR $\delta$  humano (allí referida como hNUC1) por un solo aminoácido, v.g., alanina en la posición 292. Con base en los experimentos *in vivo* descritos en dicha patente, los autores sugieren que la proteína del hNUC1B reprime el hPPAR $\alpha$  y la actividad de la proteína del receptor de la hormona tiroidea.

Se ha revelado en la patente WO97/28149 que los agonistas del PPAR $\delta$  son útiles en cuanto que elevan los niveles plasmáticos de HDL. Las patentes WO97/27857, 97/28115, 97/28137 y 97/27847 revelan compuestos que son útiles como agentes antidiabéticos, anti-obesidad, anti-aterosclerosis y anti-hiperlipidémicos, y los cuales pueden ejercer su efecto a través de la activación de los PPARs.

Generalmente se cree que las glitazonas ejercen sus efectos a través del ligamiento a la familia de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), controlando de esta manera ciertos elementos de transcripción que tienen que ver con las entidades biológicas listadas anteriormente. Véase, Hulin et al., *Current Pharm. Design* (1996) 2, 85-102.

Son varias las glitazonas agonistas de los PPARs que han sido aprobadas para uso en el tratamiento de la diabetes. Entre estas se incluyen la troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona, todas las cuales son

12  
13

fundamentalmente ó exclusivamente agonistas de los receptores PPAR $\gamma$ . Muchos de los agonistas de los PPARs más recientes que se encuentran actualmente en desarrollo ó que están en la fase de estudios clínicos exhiben actividad dual: agonistas de los PPAR $\alpha$  y de los  $\gamma$ . Se espera que estos mejoren tanto la sensibilidad a la insulina como el perfil de los lípidos en pacientes con NIDDM.

Aunque las glitazonas resultan benéficas en el tratamiento de la NIDDM, se han observado algunos eventos adversos serios asociados con el uso de tales compuestos. Entre los más serios se encuentra la toxicidad hepática, la cual ha conducido a desenlaces fatales. Los problemas más serios han ocurrido con el uso de la troglitazona. Debido a los problemas reportados con las glitazonas, los investigadores en varios laboratorios han estado investigando agonistas de los PPARs diferentes a las glitazonas y que no contengan porciones moleculares 1,3-tiazolidinodiona.

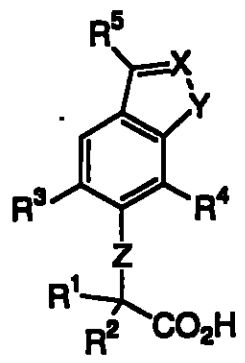
Se espera que tales compuestos diferentes a las glitazonas pero que sean agonistas de los sub-tipos de PPARs puedan ser útiles en el tratamiento de la diabetes y de las condiciones asociadas. Los agonistas de los PPAR $\alpha$  deberán mejorar el perfil de los lípidos y aliviar las dislipidemias mediante la reducción de los elevados niveles de LDL y de los niveles de elevados triglicéridos y/o incrementando los niveles de HDL. Los agonistas de los PPAR $\gamma$  deberán mejorar la sensibilidad a la insulina, reduciendo así la necesidad de las inyecciones de insulina en pacientes con NIDDM. El papel del PPAR $\delta$  se encuentra menos definido.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

La clase de compuestos descrita en el presente documento es una nueva clase de agonistas de los PPARs los cuales no portan una porción molecular 1,3-tiazolidinodiona y por lo tanto no son glitazonas. La clase de compuestos incluye compuestos que son fundamentalmente agonistas de los PPAR $\alpha$  y compuestos que son agonistas mezclados PPAR $\alpha$ / $\gamma$ .

Estos compuestos son útiles en el tratamiento, control y/o prevención de la diabetes, hiperglicemia, dislipidemia diabética o mezclada, y otros desórdenes en los lípidos (incluyendo la hipercolesterolemia aislada manifestada por elevaciones en el colesterol LDL y/o en el colesterol no HDL y/o hiperapobliproteínoemia, hipertrigliceridemia y/o en un incremento en las lipoproteínas ricas en triglicéridos, ó en un incremento de las concentraciones bajas de colesterol HDL), aterosclerosis, obesidad, restenosis vascular, condiciones inflamatorias, condiciones neoplásicas y otras enfermedades, desórdenes y condiciones mediadas por los PPAR $\alpha$  y/o  $\gamma$ .

La presente invención proporciona compuestos que tienen la estructura definida por la Fórmula I, incluyendo también las sales farmacéuticamente aceptables y los precursores de drogas de estos compuestos:



En los compuestos de Fórmula I:

$R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo conformado por H, F, alquil  $C_{1-5}$ , alquenil  $C_{2-5}$ , y alquinil  $C_{2-5}$ , en donde dichos sustituyentes alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-3 átomos de halógeno; u opcionalmente  $R^1$  y  $R^2$  juntos forman un cicloalquil  $C_{3-6}$ ;

$R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo

conformado por alquil  $C_{1-5}$ , alquenil  $C_{2-5}$ , alquinil  $C_{2-5}$ , y cloro, a condición de que  $R^3$  y  $R^4$  no sean ambos cloro, en donde dichos grupos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor;

X es N ó CR;

Y es O, S, ó NR;

Z es O ó S;

Cada R es independientemente seleccionado del grupo conformado por H, alquil  $C_{1-5}$ , alquenil  $C_{2-5}$ , y alquinil  $C_{2-5}$ , en donde dichos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor y/o con un grupo -O-alquil  $C_{1-3}$ , en donde dicho grupo -O-alquil  $C_{1-3}$  se encuentra opcionalmente sustituido con 1-7 átomos de flúor; y

$R^5$  se selecciona del grupo conformado por H, alquil  $C_{1-6}$ , alquenil  $C_{2-6}$ , alquinil  $C_{2-6}$ , Aril  $C_{6-10}$ , -O-alquil  $C_{1-6}$ , -O-alquenil  $C_{2-6}$ , -O-alquinil  $C_{2-6}$ , -O-Aril  $C_{6-10}$ , Cicloalquil  $C_{3-6}$ , Heterociclil de 5-6 miembros, Heteroaril de 5-6 miembros, -O-Cicloalquil  $C_{3-6}$ , -O-Heterociclil de 5-6 miembros, -O-Heteroaril de 5-6 miembros, y un grupo alquil  $C_{1-4}$  el cual comprende en una posición que interrumpe la cadena, ó al final de la cadena, un grupo seleccionado entre Aril  $C_{6-10}$ , Cicloalquil  $C_{3-6}$ , Heterociclil de 5-6 miembros, y Heteroaril de 5-6 miembros, en donde cada uno de dichos grupos alquil, alquenil, alquinil, -O-alquil, -O-alquenil, y -O-alquinil es lineal o ramificado y va opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de flúor y/o con un grupo -OCH<sub>3</sub> ó -OCF<sub>3</sub>, y cada uno de dichos grupos Aril, Cicloalquil, Heteroaril, Heterociclil, -O-Aril, -O-Cicloalquil, -O-Heteroaril, y -O-Heterociclil va opcionalmente sustituido con 1-7 átomos de halógeno y/o con un grupo -OCH<sub>3</sub> ó -OCF<sub>3</sub>.

Estos compuestos son eficaces para reducir la glucosa, los lípidos, y la insulina en animales diabéticos. Se espera que los compuestos sean eficaces en el tratamiento, control y/o prevención de la diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM) en humanos y en el tratamiento, control, y/o prevención de condiciones asociadas con la NIDDM, entre las que se incluyen la hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, condiciones inflamatorias, condiciones neoplásicas, y otras enfermedades, desórdenes y condiciones mediadas por los receptores PPAR $\alpha$  y/o  $\gamma$ .

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención tiene numerosas prácticas. Comprende varios subconjuntos de compuestos que tienen anillos heterocíclicos diferentes, a saber:

Compuestos de Fórmula I, en los cuales X es N y Y es O;

Compuestos de Fórmula I, en los cuales X es N y Y es S;

Compuestos de Fórmula I, en los cuales X es N y Y es NR;

Compuestos de Fórmula I, en los cuales X es CR y Y es O;

Compuestos de Fórmula I, en los cuales X es CR y Y es S; y

Compuestos de Fórmula I, en los cuales X es CR y Y es NR.

En los subconjuntos de compuestos de Fórmula I antes descritos, en los cuales los compuestos de Fórmula I tienen heterociclos diferentes fusionados al anillo aromático (v.g., valores diferentes para X e Y), R<sup>5</sup> se selecciona del grupo conformado por H, alquil C<sub>1-5</sub>, alquenil C<sub>2-5</sub>, alquinil C<sub>2-5</sub>, O-alquil C<sub>1-5</sub>, O-alquenil C<sub>2-5</sub>, O-alquinil C<sub>2-5</sub>, y fenil; en

estos compuestos, los grupos alquil, alquenil, alquinil, -O-alquil, -O-alquenil, y -O-alquinil van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor, y el fenil va opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos. En una subconjunto de compuestos preferidos,  $R^5$  se selecciona del grupo conformado por H, alquil  $C_{1-5}$ , alquenil  $C_{2-5}$ , alquinil  $C_{2-5}$ , O-alquil  $C_{1-5}$ , O-alquenil  $C_{2-5}$ , y O-alquinil  $C_{2-5}$ , en donde alquil, alquenil, alquinil, -O-alquil, -O-alquenil, y -O-alquinil van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor.

En compuestos preferidos,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno H ó alquil  $C_{1-3}$ , y el número de átomos de carbono en  $R^1$  y  $R^2$  unidos va desde 0-5.

En prácticas preferidas,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente alquil  $C_{1-5}$ . En prácticas preferidas adicionales, uno entre  $R^3$  y  $R^4$  es alquil  $C_{2-5}$ , y el otro entre  $R^3$  y  $R^4$  es alquil  $C_{1-5}$ . En otras prácticas preferidas, tanto  $R^3$  como  $R^4$  son alquil  $C_{2-5}$ . En otros compuestos preferidos, uno entre  $R^3$  y  $R^4$  es Cl ó alquil  $C_{1-5}$ , y el otro entre  $R^3$  y  $R^4$  es alquil  $C_{2-5}$ . En general, los grupos alquil pueden ser lineales ó ramificados. En los compuestos más preferidos  $R^3$  y  $R^4$  son lineales cuando sean alquilos.

En compuestos preferidos,  $R^5$  se selecciona entre alquil  $C_{1-5}$  y -O-alquil  $C_{1-5}$ , en donde los grupos alquil y -O-alquil van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor.

En prácticas preferidas, Z es O.

En otras prácticas preferidas, X es N y Y es O, así que los compuestos son benzisoxazoles.

En prácticas altamente preferidas de los grupos de compuestos anteriores,  $R^5$  es alquil  $C_{1-3}$ , -O-alquil  $C_{1-3}$ ,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $-OCF_3$  ó  $-OC_2F_5$ ; y  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno n-propil.

**Ejemplos específicos de compuestos de la presente invención son los suministrados en los Ejemplos 1-29.**

**La invención incluye adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos antes descritos y un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.**

**Los compuestos tales como los anteriormente definidos son útiles en los siguientes métodos de tratamiento, control, y prevención de enfermedades, así como también de otras enfermedades que no aparecen listadas más adelante;**

**(1) un método para el tratamiento, control o prevención de la diabetes mellitus, y particularmente de la diabetes mellitus no insulino dependiente, en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, método que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I;**

**(2) un método para el tratamiento, control, o prevención de la hiperglicemia en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, el cual comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I;**

**(3) un método para el tratamiento, control, o prevención de desórdenes de lípidos, hiperlipidemia, o de los niveles bajos de HDL en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, método que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I;**

**(4) un método para el tratamiento, control, o prevención de la obesidad en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, método que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I;**

(5) un método para el tratamiento, control, ó prevención de la hipercolesterolemia en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, método que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I,

(6) un método para el tratamiento, control, ó prevención de la hipertrigliceridemia en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, método que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I;

(7) un método para el tratamiento, control, o prevención de la dislipidemia, incluyendo los bajos niveles de colesterol HDL, en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, método que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I;

(8) un método para el tratamiento, control, o prevención de la aterosclerosis en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, método que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. Se entiende que las secuelas de la aterosclerosis (angina, claudicación, ataque cardíaco, accidentes cerebrovasculares, etc.) son susceptibles por lo tanto a este tratamiento.

### Definiciones

El término "Ac" se refiere a acetil, el cual es  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ .

"Alquil", así como también otros grupos que tengan el prefijo "alc", tales como alcoxi ó alcanoil, se refiere a cadenas carbonadas las cuales pueden ser lineales ó ramificadas ó combinaciones de éstas, a menos que la cadena de carbonos se encuentre definida de otra manera. Entre los ejemplos de grupos alquil se incluyen metil, etil, propil, isopropil, butil, sec- y tert-butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil, y similares.

El término "alquenil" se refiere a cadenas carbonadas las cuales contienen por lo menos un doble enlace carbono-carbono, y las cuales pueden ser lineales o ramificadas ó combinaciones de éstas. Entre los ejemplos de alquenil se incluyen vinil, alil, isopropenil, pentenil, hexenil, heptenil, 1-propenil, 2-butenil, 2-metil-2-butenil, y similares.

El término "alquinil" se refiere a cadenas carbonadas las cuales contienen por lo menos un triple enlace carbono-carbono, y las cuales pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de éstas. Entre los ejemplos de alquinil se incluyen etinil, propargil, 3-metil-1-pentinil, 2-heptinil y similares.

El término "cicloalquil" se refiere a anillos carbocíclicos mono- ó bicíclicos saturados, cada uno con 3 a 10 átomos de carbono. El término también abarca un anillo monocíclico fusionado a un grupo aril en los cuales el punto de unión se encuentra en la porción no-aromática. Entre los ejemplos de cicloalquil se incluyen ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, y similares.

El término "aril" (y "arileno") se refiere a anillos aromáticos mono- ó bicíclicos que contienen solamente átomos de carbono en el anillo. El término también abarca un grupo aril fusionado a un grupo heterocíclico monocíclico ó a un grupo cicloalquilico monocíclico en los cuales el ó los puntos de ligamiento se encuentran en la porción aromática. El aril preferido es el fenil. El término "Heterociclo" ó "heterocíclico" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico ó tricíclico completa ó parcialmente saturado que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, en donde cada uno de dichos anillos tiene de 3 a 10 átomos. Entre los ejemplos de aril se incluyen fenil, naftil, indanil, indenil, y tetrahidronaftil. Entre los ejemplos de aril fusionado a grupos heterocíclico se incluyen el 2,3-dihidrobenzofuranil, benzopiranil, 1,4-benzodioxanil, y similares. Ejemplos de heterociclos son tetrahidrofurano, piperazina, y morfolina.

El término "Heteroaril" (y heteroarileno) se refiere a anillos aromáticos mono-, bi- ó tricíclicos que contienen por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N, O y S (including SO y SO<sub>2</sub>), en donde cada anillo contiene 5 - 6 átomos. Entre los ejemplos de heteroaril se incluyen pirrolil, isoxazolil, isotiazolil, pirazolil, piridil, oxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, furanil, triazinil, tienil, pirimidil, piridazinil, pirazinil, benzisoxazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, bencimidazolil, benzofuranil, benzotiofenil (incluyendo S-óxido y dióxido), furo(2,3-b)piridil, quinolil, indolil, isoquinolil, dibenzofurano y similares.

El término "Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Con el término "composición," como en la expresión composición farmacéutica, se pretende abarcar un producto que comprende el ó los ingrediente activos, y los ingredientes inertes que conforman el vehículo portador, así como también todo producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación ó agregación de dos ó más de los ingredientes, ó de la disociación de uno ó más de los ingredientes, ó de otros tipos de reacciones ó interacciones de uno ó más de los ingredientes. En consecuencia las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan toda composición elaborada a través de la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

#### Isómeros Opticos - Diastereómeros - Isómeros Geométricos - Tautómeros

Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno ó más centros asimétricos y pueden por lo tanto presentarse a manera de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereómericas y diastereómeros individuales. Se pretende que la presente invención abarque todos las formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos, y a menos que se especifique lo contrario, se entiende que quedan incluidos tanto los isómeros geométricos E y Z.

Ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferente puntos de ligamiento del hidrógeno, conocidos como tantómeros. Un ejemplo puede ser una cetona y su forma enol, conocida como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como también las mezclas de éstos quedan abarcados dentro de los compuestos de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I pueden separarse de pares diaestereoisómericos de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada a partir de un apropiado solvente, por ejemplo metanol ó acetato de etilo ó una mezcla de éstos. El par de enantiómeros así obtenido puede separarse en estereoisómeros individual por medios convencionales, por ejemplo mediante el uso de un ácido ó de una base ópticamente activo a manera de un agente de resolución.

Alternativamente, todo enantiómero de un compuesto de Fórmula general I ó Ia puede obtenerse por síntesis estereoespecífica utilizando materiales de partida ópticamente puros ó reactivos de configuración conocida.

### Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases ó ácidos farmacéuticamente aceptables, no toxicos, entre las que se incluyen las bases inorgánicas u orgánicas y los ácidos inorgánicos u orgánicos. Entre las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc, y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y de sodio. Las sales en la forma de

sólidos pueden existir en más de una estructura cristalina, y pueden también encontrarse en la forma de hidratos. Entre las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables no tóxicas se incluyen las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias; las aminas sustituidas entre las que se incluyen las aminas sustituidas que se presentan normalmente en la naturaleza, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es de naturaleza básica, sus sales pueden prepararse a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Entre tales ácidos se incluyen los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. Particularmente preferidos son los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

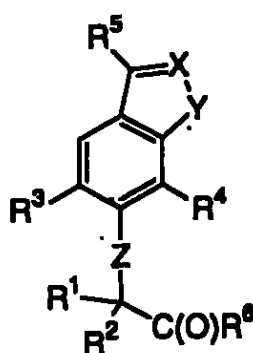
Debe entenderse que caen dentro del alcance de la presente invención todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos acordes con la invención.

#### **Metabolitos - Precursores de drogas**

Caen también dentro del alcance de la presente invención los metabolitos de los compuestos de la presente invención que sean terapéuticamente

activos. Los precursores de drogas, los cuales son compuestos que se convierten en los compuestos reivindicados al momento de su administración a un paciente ó después de hayan sido administrados a un paciente, caen igualmente dentro del alcance del compuesto activo reivindicado. Un ejemplo no exclusivo de un precursor de droga de los ácidos carboxílicos de la presente invención podría ser un éster del grupo ácido carboxílico, por ejemplo un éster C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el cual puede ser lineal ó ramificado, ó un éster el cual tenga un grupo funcional que lo haga más fácilmente hidrolizable después de su administración a un paciente.

Los precursores de drogas de esta clase de compuestos pueden describirse como compuestos de Fórmula Ia:



Ia

en donde R<sup>6</sup> es un grupo que es fácilmente removido bajo condiciones fisiológicas normales durante ó después de la administración a un paciente mamífero con lo cual se obtiene un compuesto de Fórmula I, ó el anión carboxilato de éste (en solución), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X, Y, Z, y R corresponden a lo previamente definido para los compuestos de Fórmula I.

Entre los ejemplos de precursores de drogas de Fórmula Ia se incluyen aquellos compuestos en los cuales R<sup>6</sup> se selecciona del grupo conformado por -OR<sup>7</sup>, -OCH<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OR<sup>7</sup>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>7</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OC(O)R<sup>7</sup>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>7</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OC(O)OR<sup>7</sup>, -

$\text{NR}^5\text{R}^8$ , y  $-\text{ONR}^5\text{R}^8$ ; en donde cada  $\text{R}^7$  es independientemente seleccionado entre alquil  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno ó dos grupos seleccionados entre  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OAc}$ ,  $\text{NHAc}$ , y fenil; y cada  $\text{R}^8$  es independientemente seleccionado entre H y  $\text{R}^7$ . Los compuestos de Fórmula Ia, en donde  $\text{R}^6$  tiene la estructura antes descritas, son descritos como precursores de drogas. Sin embargo, independientemente de si son activos como precursores de drogas, de si dan lugar a compuestos ó a sales de Fórmula I, ó de si tienen un modo diferente de exhibir su actividad farmacéutica, los compuestos de Fórmula Ia quedan abarcados dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son reivindicados en el presente documento, sin importar el mecanismo que conduce a su actividad.

La descripción de la utilidad, de las composiciones farmacéuticas, de las terapias de combinación, la administración, dosificación, y aspectos similares se realiza en términos de los compuestos de Fórmula I. Estas descripciones de la utilidad, etc. también se aplican a los compuestos de Fórmula Ia.

### Utilidades

Los compuestos de la presente invención son potentes agonistas de los diversos subtipos de receptores activados por proliferadores de peroxisomas, particularmente de los receptores  $\text{PPAR}\alpha$  y/o  $\text{PPAR}\gamma$ . Los compuestos de la presente invención pueden ser agonistas selectivos de un subtipo específico de receptores, v.g., agonistas de los  $\text{PPAR}\gamma$  ó de los  $\text{PPAR}\alpha$ , ó pueden ser agonistas de más de un subtipo de receptores, v.g., agonistas duales  $\text{PPAR}\alpha/\gamma$ . Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, control o prevención de enfermedades, desórdenes ó condiciones, en donde el tratamiento sea mediado por la activación de un subtipo individual de los PPARs ( $\alpha$  ó  $\gamma$ ), ó por una combinación de subtipos de PPARs (v.g.,  $\alpha/\gamma$ ). Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es el que proporciona un método para el

tratamiento, control o prevención de tales enfermedades, desórdenes, ó condiciones en un mamífero, método que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. Entre las enfermedades, desórdenes ó condiciones para las cuales los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, control ó prevención se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstas, (1) diabetes mellitus, y especialmente la diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), (2) hiperglicemia, (3) baja tolerancia a la glucosa, (4) resistencia a la insulina, (5) obesidad, (6) desórdenes de lípidos, (7) dislipidemia, (8) hiperlipidemia, (9) hipertrigliceridemia, (10) hipercolesterolemia, (II) bajos niveles de HDL, (12) altos niveles de LDL, (13) aterosclerosis y sus secuelas, (14) restenosis vascular, (IS) síndrome de intestino irritable, (16) enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, (17) otras condiciones inflamatorias, (18) pancreatitis, (19) obesidad abdominal, (20) enfermedad neurodegenerativa, (21) retinopatía, (22) condiciones neoplásicas, (23) tumores de células adiposas, (24) carcinomas de células adiposas, tales como liposarcoma, (25) cáncer de próstata y otros cánceres, incluyendo los cánceres gástricos, de seno, de vejiga y de colon, (26) angiogénesis, (27) enfermedad de Alzheimer, (28) psoriasis, (29) presión sanguínea alta, (30) Síndrome X, (31) hiperandrogenismo ovárico (síndrome policístico ovárico), y otros desórdenes en donde la resistencia a la insulina sea un componente causal.

Otro aspecto de la invención es el que proporciona un método para el tratamiento, control, ó prevención de la hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, y/o dislipidemia, método que comprende la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de los PPAR $\alpha$  y/o PPAR $\gamma$  ó de un agonista dual PPAR $\alpha/\gamma$ . El agonista de los PPARs puede usarse solo ó ventajosamente pueden administrarse con un

inhibidor de la biosíntesis del colesterol, particularmente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa tales como la lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, ó ZD-4522. El agonista de los PPARs puede también usarse ventajosamente en combinación con otras drogas reductoras de lípidos tales como los inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo los ésteres estanol, glicósidos esterólicos tales como el tiqueside, y las azetidinonas tales como el ezetimibe), los inhibidores de la ACAT (tales como el avasimibe), y conjuntamente con niacina, secuestrantes de los ácidos biliares, inhibidores del transporte de triglicéridos microsomales, y los inhibidores de la recaptación de los ácidos biliares. Tales tratamientos de combinación pueden también ser eficaces en el tratamiento, control o prevención de uno o más de las condiciones relacionadas, seleccionadas del grupo conformado por hipercolesterolemia, aterosclerosis, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, altos niveles de LDL, y bajos niveles de HDL.

Otro aspecto de la invención es el que proporciona un método de tratamiento de condiciones inflamatorias, entre las que se incluyen la enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerativa, método consistente en la administración de una cantidad eficaz de un agonista de los PPARs, el cual puede tratarse de un agonista de los PPAR $\alpha$ , un agonista de los PPAR $\gamma$ , ó un agonista dual PPAR $\alpha/\gamma$ . Entre las enfermedades inflamatorias adicionales que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención se incluyen la gota, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, asma, ARDS, psoriasis, vasculitis, isquemia/lesión por reperfusión, necrosis por frío, y enfermedades relacionadas.

#### Administración y Rangos de Dosificación

Puede emplearse cualquier ruta apropiada de administración con el fin de suministrar a un mamífero, especialmente un humano, una dosis eficaz de

un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, pueden usarse las rutas oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Entre las formas de dosificación se incluyen las tabletas, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles, y similares. Preferiblemente, los compuestos de Fórmula I se administran por vía oral.

La dosificación eficaz del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto que en particular se utilice, el modo de administración, la condición a ser tratada y la severidad de la condición. Tal dosificación puede ser calculada fácilmente por parte de un experto en este campo de la ciencia.

Cuando se trata o previene la diabetes mellitus y/o hiperglicemia ó la hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las cuales los compuestos de Fórmula I resulten indicados, se obtienen resultados generalmente satisfactorios al administrar compuestos de la presente invención a una dosificación diaria situada entre aprox. 0,1 miligramos y aprox. 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente, suministrados a manera de una dosis única diaria ó en dosis divididas de dos a seis veces al día, ó en formas de liberación sostenida. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosificación total diaria oscila entre aprox. 1,0 miligramos y aprox. 1 000 miligramos, preferiblemente, desde aprox. 1 miligramo hasta aprox. 50 miligramos. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis total diaria generalmente oscilará desde aprox. 7 miligramos hasta aprox. 350 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse a fin de obtener la respuesta terapéutica óptima.

#### Composiciones Farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención es el que proporciona composiciones farmacéuticas las cuales comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo portador farmacéuticamente aceptable. Las

composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I ó una sal ó precursor de droga farmacéuticamente aceptables de éste a manera de ingrediente activo, como también un vehículo portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases ó ácidos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, incluyendo las bases y ácidos inorgánicos y orgánicos.

Dentro de las composiciones se incluyen aquellas composiciones apropiadas para uso oral, rectal, tópico, parenteral (incluyendo aquí las de uso subcutáneo, intramuscular, e intravenoso), ocular (oftálmico), pulmonar (nasal ó por inhalación bucal), ó por administración nasal, aunque la ruta más apropiada en un caso dado dependerá de la naturaleza y severidad de las condiciones a tratar y de la naturaleza del ingrediente activo. Tales composiciones pueden convenientemente presentarse en formas de dosificación unitaria y prepararse utilizando cualquiera de los métodos bien conocidos en el campo de la farmacia.

En la práctica, los compuestos de Fórmula I, como el ingrediente activo, pueden combinarse en una mezcla íntima con un vehículo portador farmacéutico empleando las técnicas farmacéuticas convencionales para su procesamiento. El vehículo portador pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, v.g., oral ó parenteral (incluyendo la intravenosa). Al preparar las composiciones para una forma de dosificación oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutica usual, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservativos, agentes colorantes y similares, en el caso de las formulaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, las suspensiones, elixires y soluciones; ó vehículos portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de las

preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas de gelatina dura y blanda, y las tabletas, siendo las preparaciones orales sólidas las preferidas frente a las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma oral de dosificación unitaria más ventajosa, en cuyo caso los vehículos portadores farmacéuticos sólidos son obviamente empleados. Si se desea, las tabletas pueden revestirse mediante técnicas estándares acuosas ó no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deberán contener por lo menos 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, modificarse y puede convenientemente constituir entre aprox. 2 por ciento y aprox. 60 por ciento el peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles deberá ser tal que pueda obtenerse una dosificación eficaz. Los compuestos activos pueden también administrarse por vía intranasal a manera de, por ejemplo, gotas líquidas ó de un spray.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, y similares pueden también contener un agente aglutinante tal como goma tragacanto, goma acacia, almidón de maíz ó gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante agente tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico; un lubricante tal como el estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como la sacarosa, lactosa ó sacarina. En caso de la forma de dosificación unitaria sea una cápsula, está puede contener, además de los materiales del tipo antes mencionado, un vehículo portador líquido tal como un aceite graso.

Diversos materiales diferentes pueden estar presentes como revestimientos ó para modificar la forma física de la dosificación unitaria. Por ejemplo, las tabletas pueden ir revestidas con goma shellac, azúcar ó con ambos. Un jarabe ó un elixir pueden contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y

propilparabenos como preservativos, un colorante y un saborizante tal como el sabor de cereza y el sabor de naranja.

Los compuestos de Fórmula I pueden también administrarse parenteralmente. Las soluciones o suspensiones de los presentes compuestos activos pueden prepararse en agua apropiadamente mezclados con un tensioactivo tal como la hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden también prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de éstos en aceites. Bajo las condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo a fin de prevenir el crecimiento de microorganismos.

Entre las formas farmacéuticas apropiadas para uso inyectable se incluyen las soluciones ó dispersiones acuosas estériles y los polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma deberá ser estéril y deberá ser lo suficientemente fluida como para permitir su fácil aplicación con jeringa. Deberá ser estable bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento y deberá estar preservada contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo portador puede ser un medio solvente ó de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (v.g., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas apropiadas de éstos, y aceites vegetales.

#### Terapia de Combinación

Los compuestos de Fórmula I pueden usarse en combinación con otras drogas que puedan también ser útiles en el tratamiento, prevención, supresión ó alivio de enfermedades ó condiciones para las cuales son útiles los compuestos de Fórmula I. Tales otras drogas pueden administrarse, a través de una ruta y en una cantidad comúnmente usadas para éstas, contemporánea o secuencialmente con un compuesto de

31  
32

**Fórmula I.** Cuando un compuesto de Fórmula I se usa contemporáneamente con uno ó más drogas diferentes, se prefiere el empleo de una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que contenga tales otras drogas y el compuesto de Fórmula I. Sin embargo, la terapia de combinación también abarca terapias en las cuales el compuesto de Fórmula I y una ó más de las otras drogas se administren en horarios que no se superpongan. Queda también contemplado el hecho de que cuando se usa en combinación con uno ó más de los otros ingredientes activos, el compuesto de la presente invención y los demás ingredientes activos pueden emplearse en dosis más bajas que cuando cada uno se utilice por separado. En consecuencia las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan aquellas que contengan uno ó más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de Fórmula I.

Entre los ejemplos de otros ingredientes activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de Fórmula I, y ya sea que se administren por separado ó formando parte de la misma composición farmacéutica, se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, los siguientes:

(a) sensibilizadores de la insulina entre los que se incluyen (i) agonistas de los PPARy tales como las glitazonas (v.g., troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, y similares), y los compuestos revelados en las patentes WO97/27857, 97/28115, 97/28137 y 97/27847; (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina; (iii) inhibidores de la proteín tirosinofosfatasa-1B (PTP-1B), y (iv) inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DP-IV);

(b) insulina ó sucedáneos de la insulina;

(c) sulfonilúreas tales como la tolbutamida y el glipizide, ó productos relacionados;

(d) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (tales como la acarbosa);

(e) agentes reductores de colesterol tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, ZD-4522 y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol, y derivados dialquilaminoalquílicos de un dextrano entrecruzado), (iii) nicotinil alcohol, ácido nicotínico ó una sal de éste, (iv) agonistas de los PPAR $\alpha$  tales como los derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), (v) agonistas duales de PPAR $\alpha/\gamma$ , tales como el compuesto KRP-297, (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como por ejemplo el beta-sitosterol, (vii) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, tales como por ejemplo el avasimibe, y (viii) anti-oxidantes, tales como el probucol;

(f) agonistas de los PPAR $\delta$  tales como aquellos revelados en la patente WO97/28149;

(g) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sulbitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y5, y agonistas de los receptores  $\beta 3$  adrenérgicos;

(h) un inhibidor del transportador de los ácidos biliares en el íleon; e

(i) agentes de uso en condiciones inflamatorias tales como la aspirina, drogas anti-inflamatorias no esteroideas, glucocorticoides, azulfidina, y inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa 2.

Las anteriores combinaciones incluyen aquellas combinaciones de un compuesto de la presente invención no solamente con otro compuesto activo, sino también con dos ó más compuestos activos diferentes. Entre los ejemplos no exclusivos se incluyen las combinaciones de compuestos de Fórmula I con dos ó más compuestos activos seleccionados entre

biguanidas, sulfonilúreas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otros agonistas de los PPAR, inhibidores de la PTP-1B, inhibidores de DP-IV, y compuestos anti-obesidad.

## ENSAYOS BIOLOGICOS

### A) Ensayos de Ligamiento a los PPARs

Para efectos de la preparación de receptores PPAR $\gamma$ , PPAR $\delta$ , y PPAR $\alpha$  recombinantes humanos, se expresaron los receptores humanos PPAR $\gamma_2$ , PPAR $\delta$  y PPAR $\alpha$  a manera de proteínas de fusión gst en *E. coli*. La longitud completa del ADNc pertinente al PPAR $\gamma_2$  se subclonó en el vector de expresión pGEX-2T (Pharmacia). Las longitudes completas de los cADNs humanos de los receptores PPAR $\delta$  y PPAR $\alpha$  se subclonaron en el vector de expresión pGEX-KT (Pharmacia). Se propagaron células de *E. Coli* que contenían los respectivos plásmidos, se indujeron, y cosecharon por centrifugación. El pellet re-suspendido se desintegró en una prensa French y los residuos se removieron por centrifugación a 12,000 X g. Los receptores PPARs recombinantes humanos se purificaron por cromatografía de afinidad en glutatona-sefarosa. Después de la aplicación a la columna, y de un lavado, el receptor se eluyó con glutatona. Se agregó glicerol (al 10%) para estabilizar el receptor y se conservaron alícuotas a -80°C. Para el ligamiento al PPAR $\gamma$ , se incubó una alícuota del receptor en TEGM (10 mM de Tris, pH 7,2, 1 mM de EDTA, 10% de glicerol, 7  $\mu$ L/100 mL de  $\beta$ -mercaptoetanol, 10 mM de molibdato de Na, 1 mM de ditiotretitol, 5  $\mu$ g/mL de aprotinina, 2  $\mu$ g/mL de leupeptina, 2  $\mu$ g/mL de benzamidina y 0,5 mM de PMSF) que contenía 0,1% de leche deshidratada no grasa y 10 nM de [ $^3$ H $_2$ ] AD5075, (21 Ci/mmol),  $\pm$  compuesto de prueba, tal como se describe en Berger et al (Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR $\gamma$ ) y ligandos del PPAR $\delta$  que producen efectos biológicos característicos (J. Biol. Chem. (1999), 274: 6718-6725). Los ensayos se incubaron durante 16 h a 4°C en un volumen final de 150  $\mu$ L. El ligando no ligado se removió por

incubación con 100  $\mu$ L de carbón activado revestido con dextrano/gelatina, en hielo, durante 10 min. Después de una centrifugación a 3 000 rpm durante 10 min a 4°C, se sometió a conteo 50  $\mu$ L de una fracción del sobrenadante en un Topcount.

Para efectos de evaluar el ligamiento al PPAR $\delta$ , se incubó una alícuota del receptor en TEGM (10 mM de Tris, pH 7,2, 1 mM de EDTA, 10% de glicerol, 7  $\mu$ L/100 mL de  $\beta$ -mercaptoetanol, 10 mM de molibdato de Na, 1 mM de ditioneol, 5  $\mu$ g/mL de aprotinina, 2  $\mu$ g/mL de leupeptina, 2  $\mu$ g/mL de benzamidina y 0,5 mM de PMSF) que contenía 0,1% de leche deshidratada no grasa y 2,5 nM de [ $^3$ H $_2$ ]-Compuesto A, (17 Ci/mmol),  $\pm$  el compuesto de prueba, tal como se describe en Berger et al (Novel peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) y los ligandos del PPAR $\delta$  que producen efectos biológicos característicos (1999 J Biol Chem 274: 6718-6725). (El Compuesto A es el ácido 3-cloro-4-(3-(7-propil-3-trifluorometil-6-benzo-[4,5]-(isoxazoloxi)propiltio)fenilacético, Ejemplo 20 de la Patente WO 97/28137). Los ensayos se incubaron durante 16 h a 4°C en un volumen final de 150  $\mu$ L. El ligando no ligado se removió por incubación con 100  $\mu$ L de carbón activado revestido con dextrano/gelatina, en hielo, durante 10 min. Después de una centrifugación a 3 000 rpm durante 10 min a 4°C, se sometió a conteo 50  $\mu$ L de una fracción del sobrenadante en un Topcount.

Para evaluar el ligamiento al PPAR $\alpha$ , se incubó una alícuota del receptor en TEGM (10 mM de Tris, pH 7,2, 1 mM de EDTA, 10% de glicerol, 7  $\mu$ L/100 mL de  $\beta$ -mercaptoetanol, 10 mM de molibdato de Na, 1 mM de ditioneol, 5  $\mu$ g/mL de aprotinina, 2  $\mu$ g/mL de leupeptina, 2  $\mu$ g/mL de benzamidina y 0,5 mM de PMSF) que contenía 0,1% de leche deshidratada no grasa y 2,5 nM de [ $^3$ H $_2$ ]-Compuesto B, (34 Ci/mmol),  $\pm$  el compuesto de prueba. (El compuesto B es el ácido (3-(4-(3-fenil-7-propil-6-benzo[4,5]~isoxazoloxi)butiloxi))fenilacético, Ejemplo 62 de la WO97P8137). Los ensayos se incubaron durante 16 h a 4°C en un volumen final de 150  $\mu$ L. El ligando no ligado se removió por incubación

con 100  $\mu$ L de carbón activado revestido con dextrano/gelatina, en hielo, durante 10 min. Después de una centrifugación a 3 000 rpm durante 10 min a 4°C, se sometió a conteo 50  $\mu$ L de una fracción del sobrenadante en un Topcount.

#### B). Ensayos de Transactivación hPPAR Gal-4

Se prepararon los constructos de expresión de los receptores quiméricos, pcDNA3-hPPAR $\gamma$ /GAL4, pcDNA3-hPPAR $\delta$ /GAL4, pcDNA3-hPPAR $\alpha$ /GAL4 a través de la inserción del factor transcripción DBD adyacente de la levadura GAL4 a los dominios de ligamiento de ligandos (LBDs) de los receptores hPPAR $\gamma$ , hPPAR $\delta$ , hPPAR $\alpha$ , respectivamente. El constructo reportero, pUAS(SX)-tkluc se generó por inserción de 5 copias del elemento de respuesta al GAL4 corriente arriba del promotor mínimo de la timidinoquinasa del virus del herpes y el gen reportero de la luciferasa. El pCMV-lacZ contiene el gen Z de la galactosidasa bajo la regulación del promotor del citomegalovirus. Se sembraron células COS-1 a una proporción de  $12 \times 10^3$  células/orificio en placas de cultivo de 96 orificios usando el medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) con alto contenido de glucosa el cual contenía 10% de suero de ternero fetal purificado con carbón activado (Gemini Bio-Products, Calabasas, CA), aminoácidos no esenciales, 100 unidades/mL de penicilina G y 100 mg/mL de sulfato de estreptomicina a 37°C, en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 10%. Después de 24 h, se realizaron las transfecciones con Lipofectamine (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD), siguiendo las instrucciones del fabricante. Haciendo un resumen, las mezclas de transfección para cada orificio contenían 0,48  $\mu$ L de Lipofectamine, 0,00075  $\mu$ g de vector de expresión pcDNA3-PPAR/GAL4, 0,045  $\mu$ g de vector reportero pUAS(SX)-tk-luc y 0,0002  $\mu$ g de pCMV-lacZ a manera de un control interno de la eficiencia de la transactivación. Las células se incubaron en la mezcla de transfección durante 5 h a 37°C en una atmósfera con 10% de CO<sub>2</sub>. Las células luego se incubaron durante 48 h en medio DMEM fresco con alto contenido de glucosa que

contenía 5% de suero de ternero fetal purificado con carbón activado, aminoácidos no esenciales, 100 unidades/mL de penicilina G y 100 mg/mL de sulfato de estreptomicina + concentraciones crecientes del compuesto de prueba. Debido a que los compuestos se solubilizaron en DMSO, las células de control se incubaron con concentraciones equivalentes de DMSO. Las concentraciones finales en DMSO eran <0,1%, una concentración a la cual no se presenta ningún efecto sobre la actividad de la transactivación. Se produjeron lisados celulares utilizando el Reporter Lysis Buffer (Promega, Madison, WI), siguiendo las indicaciones del fabricante. La actividad de la luciferasa en los extractos celulares se determinó utilizando el Luciferase Assay Buffer (buffer de ensayo de la luciferasa) (Promega, Madison, WI) en un luminómetro ML3000 (Dynatech Laboratories, Chantilly, VA). La actividad de la  $\beta$ -galactosidasa se determinó utilizando un  $\beta$ -D-galactopiranosido (Calbiochem, San Diego, CA).

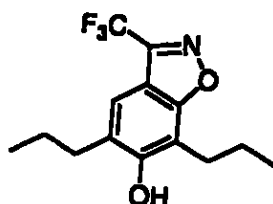
### C. Estudios *In Vivo*

Ratones db/db machos (10-11 semanas de nacidos C57Bl/KFJ, Jackson Labs, Bar Harbor, ME) se alojaron a razón de 5/jaula y se les permitió acceso *ad libitum* al concentrado para ratones Purina y agua. Los animales, y su alimento, se pesaron cada 2 días y se dosificaron diariamente vía el concentrado con vehículo (0,5% de carboximetilcelulosa)  $\pm$  compuesto de prueba a la dosis indicada. Diariamente se prepararon suspensiones de las drogas. Se determinaron las concentraciones de glucosa plasmática y de triglicéridos en la sangre obtenida por sangrado de las venas de las colas a intervalos de 3-5 días durante el período del estudio. Las determinaciones de glucosa y de triglicéridos se realizaron en un analizador automático Hitachi 911 de Boehringer Mannheim (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) utilizando plasma heparinizado diluido 1:6 (v/v) con solución salina normal. Los resultados obtenidos en animales flacos se compararon con ratones heterocigotos mantenidos bajo las mismas condiciones.

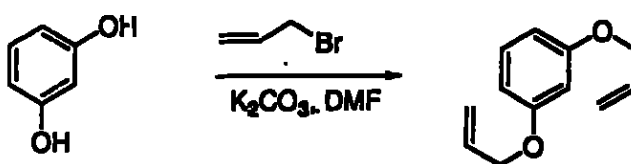
## EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos se suministran únicamente a manera de ilustración de la invención, incluyendo los métodos de preparación de los compuestos de la invención, y de ninguna manera se pueden considerar como limitación al alcance de la presente invención.

### INTERMEDIARIO I



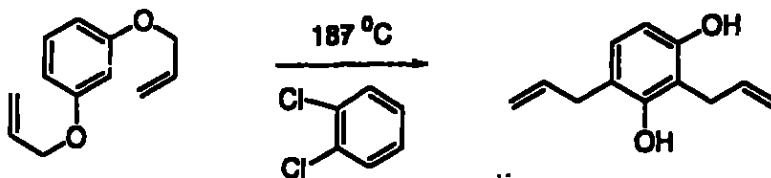
#### Paso 1. Preparación de 1,3-dialiloxibenceno:



A una solución de resorcinol (1 200 g, 10,9 mmol) en DMF (10,89 L) se agregó  $K_2CO_3$  (4 463 g). Luego, se agregó bromuro de alilo (3 811 mL) lentamente (manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua (94 L), se extrajo con  $Et_2O$  (3 x 20 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 15 L) y salmuera (10 L), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron a través de  $Na_2SO_4$ , y se evaporaron *al vacío*. El residuo se bombeó seco bajo condiciones de alto vacío para obtener así el producto crudo a manera de un aceite rojo/amarillo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  4,5 (d, 4H), 5,27 (m, 2H), 5,42 (m, 2H), 6,05 (m, 2H), 6,5 (m, 3H), 7,16 (m, 1H).

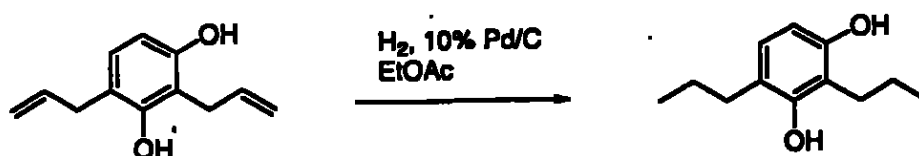
#### Paso 2. Preparación de 2,4-dialilresorcinol:



El material de partida crudo (2 278 g) se disolvió en 1,2-diclorobenceno (11,4 L) en un recipiente de 4 bocas de 22 L equipado con agitador mecánico, termocupla, condensador de destilación y entrada de nitrógeno. Una porción del solvente (1,7 L) se destiló a 187°C antes de que se cambiara el condensador de destilación por un condensador de reflujo. La reacción se sometió a reflujo a 187 °C durante una noche. Se agregó hielo-agua (4 L), a lo cual siguió la adición de NaOH (320 g). La mezcla se vertió en hexanos (12 L) y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con NaOH acuoso (2 N, 2 x 4 L). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con HCl concentrado (se agregó hielo para mantener la temperatura por debajo de 30 °C), luego se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 4 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporaron *al vacío*. La purificación por cromatografía (12 kg de sílica gel empacada en hexanos, eluyendo con 10% de EtOAc/hexanos) para obtener así el producto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3,31 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 5,2 (m, 4H), 6,0 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,85 (d, 1H).

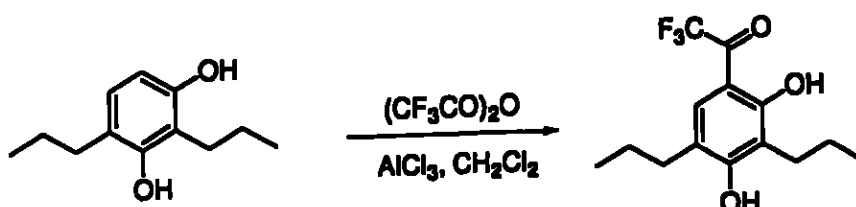
**Paso 3. Preparación de 2,4-dipropilresorcinol:**



El material de partida (1 237,2 g, 6,5 mmol) se dividió en dos partes. A cada solución del material de partida bis-alil (618,6 g) en acetato de etilo (2,780 mL) se agregó 10% de Pd/C (46 g). La hidrogenación se llevó a cabo a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a 40 psi durante 1,5 h. La reacción se filtró a través de super cell, y el solvente se evaporó *al vacío*. Con los productos crudos combinados obtenidos a partir de las dos soluciones se formó una mezcla pastosa en hexanos, se filtró, y se secó para producir así el compuesto.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,00 (m, señales traslapadas, 6H), 1,6 (m, señales traslapadas, 4H), 2,48 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,80 (d, 1H).

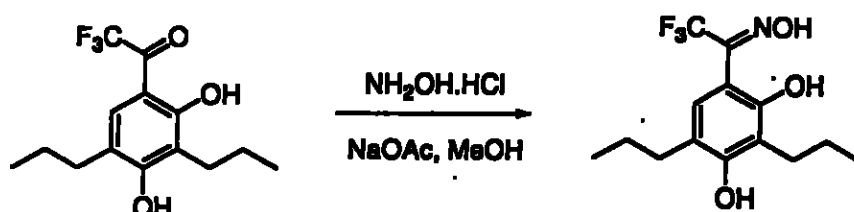
**Paso 4. Preparación de 2,4-dihidroxi-3,5-dipropil-1',1',1'-trifluoroacetona-fenona:**



A una solución del material de partida (785,7 g, 4,04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 600 mL) se agregó  $\text{AlCl}_3$  (1 763 g). Se agregó anhídrido trifluoroacético (814 mL) lentamente a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron a través de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se evaporaron *al vacio*. La purificación por cromatografía (10 kg sílica gel, empacada en hexanos, eluyendo con 5% de EtOAc/hexanos) para obtener así el producto deseado a manera de un sólido amarillo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,00 (m, señales traslapadas, 6H), 1,60 (m, señales traslapadas, 4H), 2,55 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,66 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 5,65 (s, 1H), 7,45 (s, 1H); MS (ESI) 291 (M + 1).

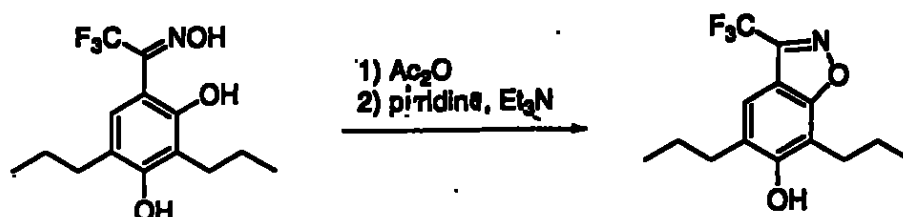
**Paso 5. Preparación de 2,4-dihidroxi-3,5-dipropil-1',1',1'-trifluoroacetona-fenona, oxima:**



A una mezcla de NaOAc (2 677 g, 32,5 mol) y clorhidrato de hidroxilamina (2 000 g, 28,8 mol) en metanol (1 L) se agregó una solución del fenol de partida (1 139,8 g, 3,93 mol) en metanol (26 L). La suspensión amarilla se sometió a reflujo durante 18 h. El análisis por TLC mostró que quedaba una cantidad remanente significativa del material de partida. Se agregó una porción adicional de clorhidrato de hidroxilamina (1 000 g), NaOAc (1 338 g) y metanol (4 L). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante una noche. El análisis por TLC indicó el consumo completo del material de partida. La reacción se vertió en hielo-agua (32 L), se extrajo con EtOAc (2 x 16 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se evaporaron *al vacío*. La cromatografía (10 kg sílica gel, 15% de EtOAc/hexanos) produjo el compuesto deseado a manera de un sólido amarillo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0,98 (m, señales traslapadas, 6H), 1,60 (m, señales traslapadas, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 5,00 (s, banda ancha, 1H), 5,80 (s, banda ancha, 1H), 6,92 (s, 1H).

**Paso 6. Preparación de 5,7-dipropil-6-hidroxi-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol:**

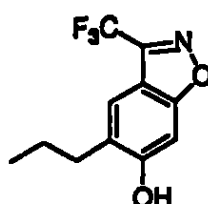


Una solución de la oxima de partida (600 g) en  $\text{Ac}_2\text{O}$  (3 L) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El solvente se removió *al vacío*. El residuo se coevaporó con tolueno (4 x ) para producir así el 2,4-dihidroxi-3,5-dipropil-1',1',1'-trifluoroacetona fenona O-acetil oxima. Este producto crudo se disolvió en piridina (6 L) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (684 mL). La reacción se sometió a reflujo (112 °C) durante 3 h, y se dejó enfriar en el transcurso de una noche. El solvente se evaporó *al vacío*. El residuo se

coevaporó con tolueno (2 x), luego se particionó entre EtOAc y HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó, se filtró, y se concentró *al vacío* para producir así un aceite negro. La purificación por cromatografía flash (10 kg sílica gel, 5% de EtOAc/hexanos) produjo el compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,00 (m, señales traslapadas, 6H), 1,70 (m, señales traslapadas, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 5,21 (s, 1H), 7,33 (s, 1H); MS (ESI) 288,3 (M +1).

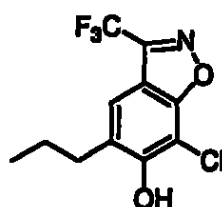
### INTERMEDIARIO 2



Este compuesto se preparó de manera similar al Intermediario I, pero utilizando 6-propilresorcinol.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,03 (t, 3H), 1,71 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 5,5 (s, banda ancha, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H).

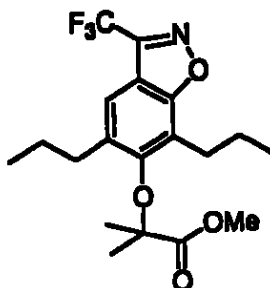
### INTERMEDIARIO 3



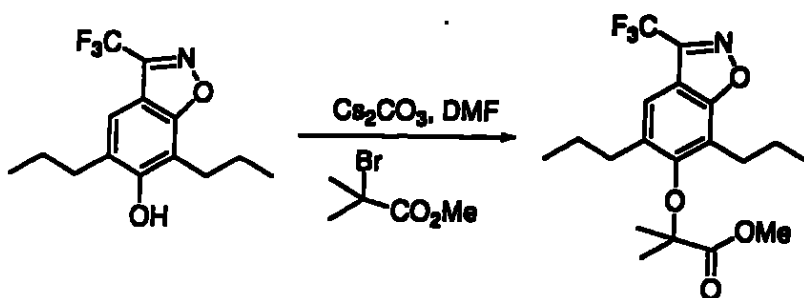
A una solución del Intermediario 2 (0,22 g, 0,89 mmol) y cloruro de sulfurilo (0,096 ml, 1,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) se agregó  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se particionó entre agua y  $\text{Et}_2\text{O}$ . La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró *al vacío* para producir así el 7-cloro-6-hidroxi-5-propil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,01 (t, 3H), 1,71 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,44 (s, 1H).

### EJEMPLO 1

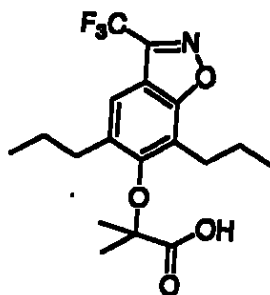


Preparación de 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropionato de metilo:

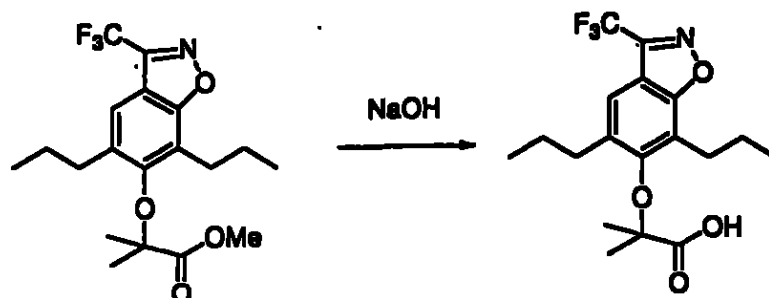


A una solución del fenol de partida (20 g, 69,7 mmol) en DMF (200 mL) se agregaron  $\alpha$ -bromoisobutirato de metilo (126,7 g, 0,7 mol) y carbonato de cesio (228g, 0,7 mol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante siete días. Luego de un trabajo normal de laboratorio, la reacción se particionó entre éter y agua. La fase acuosa se extrajo con éter y la fase orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se evaporó *al vacío*. La purificación por cromatografía produjo el compuesto deseado. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (m, 6H), 1,53 (s, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,39 (s, 1H).

### EJEMPLO 2



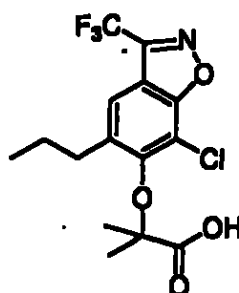
**Preparación del ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico:**



A una solución del metil éster de partida (8 g, 20,7 mmol) en metanol (50 mL) se agregó hidróxido de sodio acuoso (1,0 N, 60 mL). Se agregó suficiente THF (100 mL) para hacer que la mezcla fuera nuevamente una solución clara. La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se particionó entre HCl 1N y éter. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó *al vacío*. El residuo sólido se recrystalizó a partir de pentano para obtener así el producto deseado a manera de cristales incoloros.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,01 (m, 6H), 1,59 (s, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,92 (m, 2H), 7,43 (s, 1H).

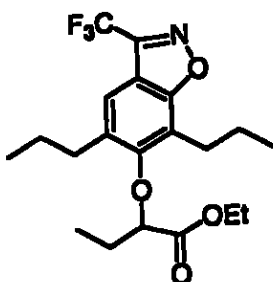
**EJEMPLO 3**



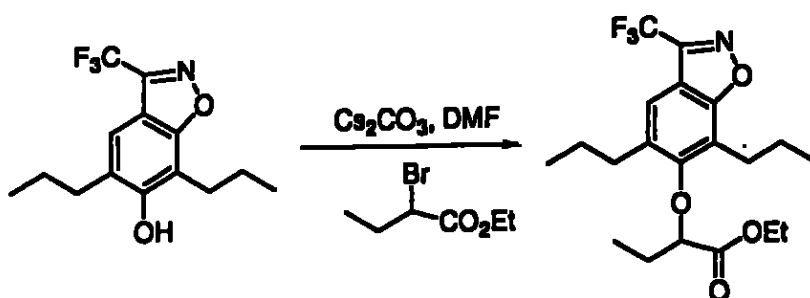
Este compuesto se preparó de manera similar al compuesto del Ejemplo 2 pero utilizando el Intermediario 3.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,03 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,72 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 7,52 (s, 1H).

#### EJEMPLO 4



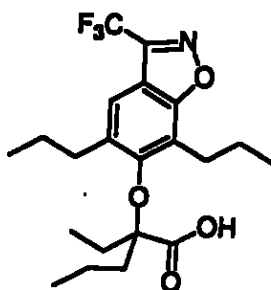
Preparación de etil 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]butirato:



A una solución del Intermediario 1 (150 mg, 0,52 mmol) y 2-bromobutirato de etilo (152 mg, 0,78 mmol) en DMF (5 mL) se agregó carbonato de cesio (254 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, luego se particionó entre éter y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía flash produjo el compuesto deseado.

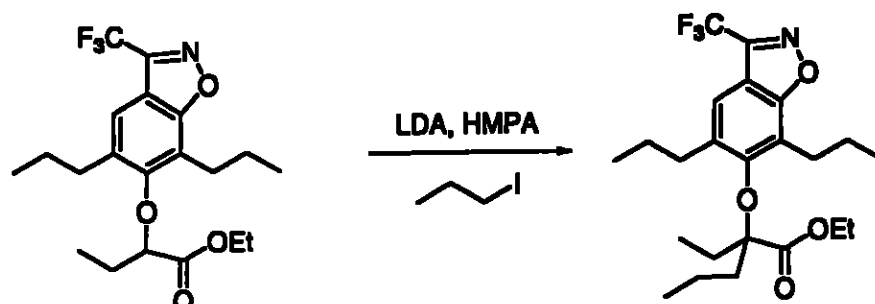
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,01 (m, 6H), 1,08 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 7,41 (s, 1H).

#### EJEMPLO 5



45  
46

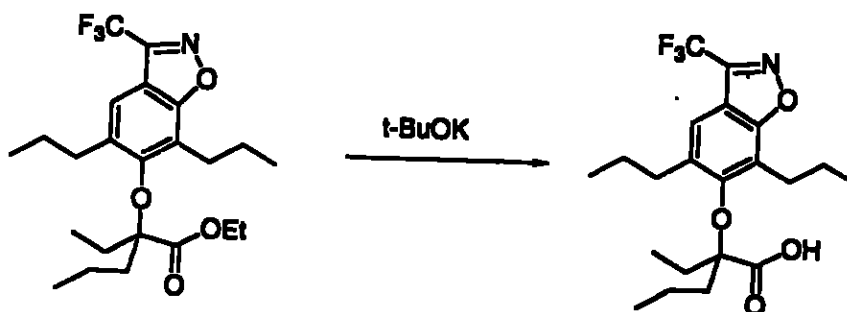
**Paso 1. Preparación de etil 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2-etilvalerato:**



A una solución del compuesto del título del Ejemplo 5 (80 mg) en THF (5 mL) a -78 °C se agregó LDA (1,5 M, 0,27 mL) a lo cual siguió la adición de HMPA (0,069 mL). Después de 5 min a -78 °C, se introdujo yodopropano (98 µL). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1h, luego se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente en el transcurso de 2 h. El trabajo normal de laboratorio en medio acuoso y la purificación mediante cromatografía produjo el compuesto deseado a manera de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87 (t, 3H), 0,95 (t, 3H), 1,01 (m, señales traslapadas, 6H), 1,25 (m, 1), 1,50-1,80 (m, señales traslapadas, 5H), 1,82-2,10 (m, señales traslapadas, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 7,38 (s, 1H).

**Paso 2. Preparación del ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi] 2-etilvalérico:**



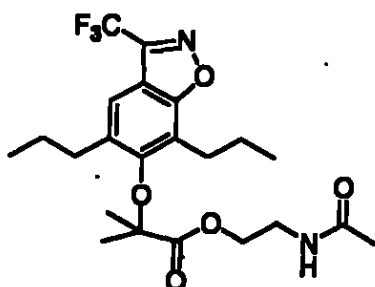
A una solución del etil éster (30 mg) en DMSO (5 mL) a temperatura ambiente se agregó tBuOK (0,5 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se particionó entre HCl acuso 1,0 N y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre

46  
47

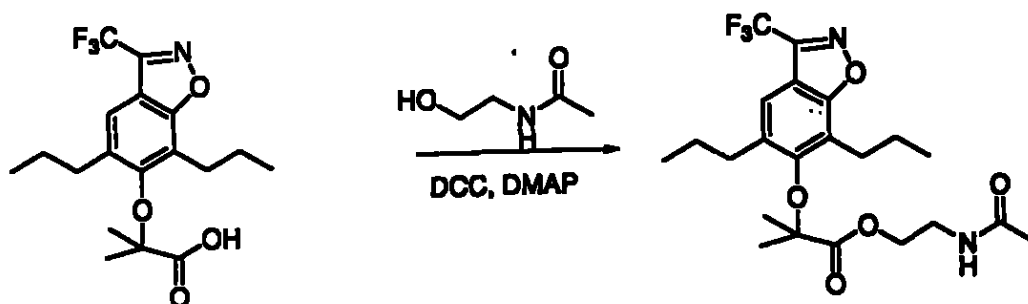
sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *al vacío*. La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,87 (t, 3H), 0,95 (t, 3H), 1,01 (m, 6H), 1,25 (m, 1H), 1,56-1,77 (m, 5H), 1,82-2,10 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 7,42 (s, 1H).

### EJEMPLO 6



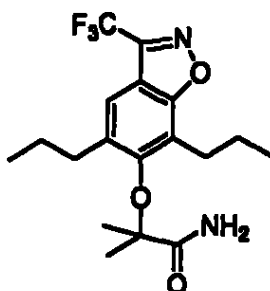
Preparación de 2-(acetilamino)etil 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxil]-2-metilpropionato:



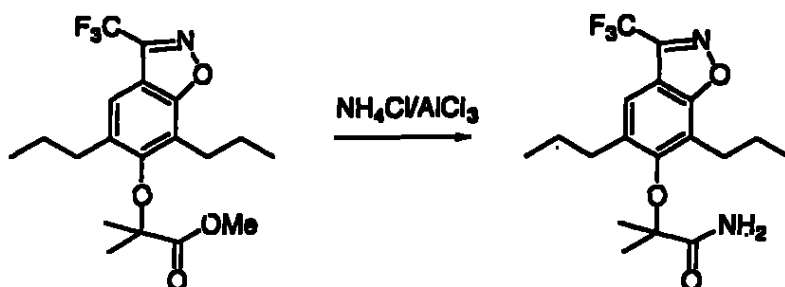
A una solución del compuesto del título del Ejemplo 1 (500 mg, 1,34 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se agregó N-2-hidroxietilacetamida (166 mg, 1,50 mmol), DCC (1,5 mL, 1 N) y DMAP (16 mg, 0,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los precipitados se filtraron. El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía flash produjo el compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (m, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,59-1,81 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,34 (t, 3H), 5,79 (s, banda ancha, 1H), 7,40 (s, 1H).

# **EJEMPLO 7**



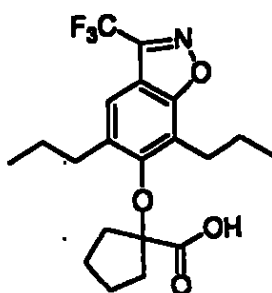
**Preparación de 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2 metilpropionamida:**



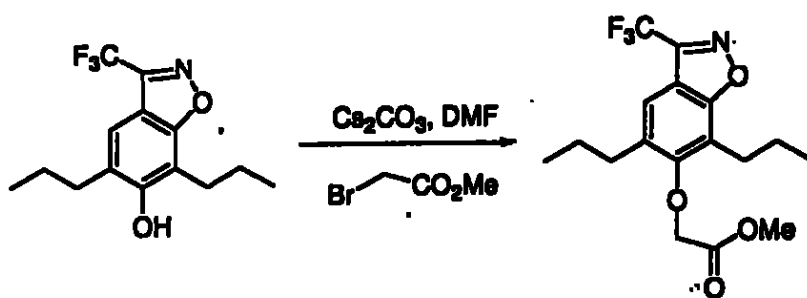
A una suspensión de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (86 mg) en tolueno (10 mL) a temperatura ambiente se agregó gota a gota  $\text{AlCl}_3$  (2,0 M, 0,8 mL). La reacción se agitó durante 3 h. La solución clara resultante se transfirió a una solución de metil 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2-metil-propionato (200 mg) en tolueno (5 mL). La reacción se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, y luego se particionó entre EtOAc y solución acuosa de HCl 1,0 N. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía produjo el compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (m, 6H), 1,51 (s, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,94 (m, 2H), 5,72 (s, banda ancha, 1H), 6,87 (s, banda ancha, 1H), 7,43 (s, 1H).

### EJEMPLO 8



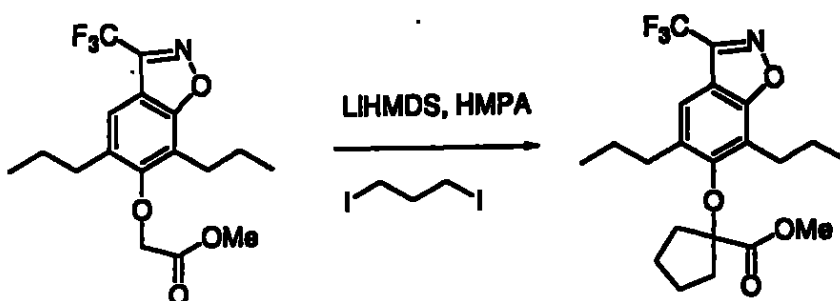
#### Paso 1. Preparación de metil 1-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]acetato:



A una solución del fenol de partida (0,5 g) en DMF (10 mL) se agregaron bromoacetato de metilo (0,4 g) y carbonato de cesio (0,85 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego de un trabajo normal de laboratorio, la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, luego con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se evaporó *al vacío*. La purificación por cromatografía produjo el compuesto deseado.

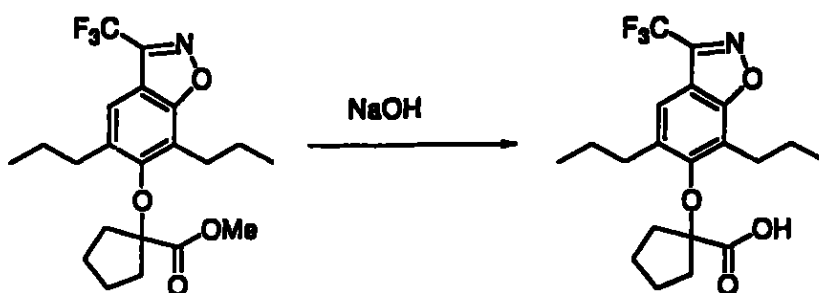
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,02 (m, 6H), 1,72 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,45 (s, 1H).

#### Paso 2. Preparación de metil 1-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]ciclopentanocarboxilato:



A una solución del éster de partida (100 mg) en THF (4,0 mL) a - 78 °C se agregaron LiHMDS (1,0 M, 0,31 mL) y HMPA (0,054 mL). Después de 15 min a -78 °C, se introdujo 1,4-diyodobutano (96 mg). La reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente en el transcurso de 3 h, luego se enfrió a -78 °C antes de que se agregaran otros 2,1 equiv más de LiHMDS y HMPA. La reacción se dejó alcanzar lentamente temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla luego se particionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía produjo el compuesto deseado. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99 (m, 6H), 1,72 (m, 8H), 2,08 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 7,39 (s, 1H).

**Paso 3. Preparación del ácido 1-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxil]ciclopentanocarboxílico:**

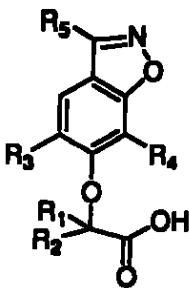


A una solución del metil éster de partida (30 mg) en metanol (2 mL) se agregó hidróxido de sodio acuoso (1,0 N, 2 mL). Se agregó suficiente THF (6 mL) hasta hacer que la mezcla fuera nuevamente una solución clara. La mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h, luego se particionó entre HCl 1N y éter. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó *al vacío*. La purificación mediante cromatografía produjo el compuesto deseado. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99 (m, 6H), 1,72 (m, 8H), 2,10 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 7,41 (s, 1H).

Los Ejemplos listados a continuación en la Tabla I se prepararon utilizando los mismos protocolos tal como aparecen descritos en los ejemplos anteriores (1 - 8).

50  
81

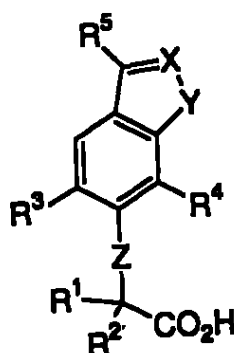
TABLA I.



| Ejemplo | R1                | R2     | R3     | R4     | R5             | Datos Parciales de la RMN <sup>1</sup> H (δ, ppm, CDCl <sub>3</sub> ) |
|---------|-------------------|--------|--------|--------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 9       | metil             | metil  | Cl     | propil | trifluorometil | 1,67 (s,6H), 7,70 (s,1H)                                              |
| 10      | etil              | H      | propil | propil | trifluorometil | 4,60 (m,1H), 7,44(s,1H)                                               |
| 11      | etil              | metil  | propil | propil | trifluorometil | 1,13 (t,3H), 1,28 (s, 3H), 7,43 (s,1H)                                |
| 12      | propil            | metil  | propil | propil | trifluorometil | 1,28 (s, 3H), 1,47 (m, 1H), 7,43 (s, 1H)                              |
| 13      | propil            | H      | propil | propil | trifluorometil | 4,64 (t, 1H), 7,43 (s, 1H)                                            |
| 14      | propil            | propil | propil | propil | trifluorometil | 0,85 (t, 6H), 1,23 (m, 2H) 7,42 (s, 1H)                               |
| 15      | etil              | etil   | propil | propil | trifluorometil | 1,56-1,86 (m, 4H), 7,41 (s, 1H)                                       |
| 16      | metil             | H      | Cl     | propil | etil           | 1,45(t,3H), 1,64(d,3H), 4,95(q,1H), 7,53(s,1H)                        |
| 17      | metil             | metil  | Cl     | propil | etil           | 1,45 (t, 3H), 2,97 (q, 3H), 7,53 (s, 1H)                              |
| 18      | metil             | H      | Cl     | propil | trifluorometil | 1,67 (d, 3H), 5,03 (q, 1H), 7,72 (s, 1H)                              |
| 19      | metil             | metil  | propil | propil | etil           | 1,45 (t, 3H), 3,00 (q, 2H), 7,29 (s, 1H)                              |
| 20      | metil             | metil  | propil | propil | metil          | 2,37 (s, 3H), 7,27 (s, 1H)                                            |
| 21      | metil             | metil  | propil | propil | metoxi         | 4,16 (s, 3H), 7,28 (s, 1H)                                            |
| 22      | metil             | H      | propil | propil | trifluorometil | 1,61 (d, 3H), 4,71 (q, 1H), 7,46 (s, 1H)                              |
| 23      | metil             | H      | propil | propil | fenil          | 1,61 (d, 3H), 4,71 (q, 1H), 7,57 (s, 1H)                              |
| 24      | metil             | metil  | propil | propil | fenil          | 7,54 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,96 (d, 2H)                              |
| 25      | metil             | etil   | propil | propil | fenil          | 1,16 (t, 3H), 1,30 (s, 3H), 7,54 (s, 1H)                              |
| 26      | H                 | H      | propil | propil | trifluorometil | 4,58 (s, 2H), 7,47 (s, 1H)                                            |
| 27      | 4-pente<br>n-1-il | H      | propil | propil | trifluorometil | 4,62(m,1H),5,03(m,2H),5,80(m,1H),7,43(s,1H)                           |
| 28      | ciclobutilideno   |        | propil | propil | trifluorometil | 2,37 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 7,50(s, 1H)                               |
| 29      | ciclobutilideno   |        | propil | propil | trifluorometil | 1,20 (m, 1H), 2,30 (d, br. 2H), 7,40 (s, 1H)                          |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I:



I

y las sales y precursores de drogas farmacéuticamente aceptables de éste, en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente seleccionados del grupo conformado por H, F, alquil C<sub>1-5</sub>, alquenil C<sub>2-5</sub>, y alquinil C<sub>2-5</sub>, en donde dichos grupos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-3 átomos de halógeno; u opcionalmente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos forman un cicloalquil C<sub>3-6</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente seleccionados del grupo conformado por alquil C<sub>1-5</sub>, alquenil C<sub>2-5</sub>, alquinil C<sub>2-5</sub>, y cloro, a condición de que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no sean ambos cloro, en donde dichos grupos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor;

X es N ó CR;

Y es O, S, ó NR;

Z es O ó S;

Cada R es independientemente seleccionado del grupo conformado por H, alquil C<sub>1-5</sub>, alquenil C<sub>2-5</sub>, y alquinil C<sub>2-5</sub>, en donde dichos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor y/o con un grupo -O-alquil C<sub>1-3</sub>, en donde dicho grupo -O-alquil C<sub>1-3</sub> se encuentra opcionalmente sustituido con 1-7 átomos de flúor; y

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo conformado por H, alquil C<sub>1-6</sub>, alquenil C<sub>2-6</sub>, alquinil C<sub>2-6</sub>, Aril C<sub>6-10</sub>, -O-alquil C<sub>1-6</sub>, -O-alquenil C<sub>2-6</sub>, -O-alquinil C<sub>2-6</sub>, -O-Aril C<sub>6-10</sub>, Cicloalquil C<sub>3-6</sub>, Heterociclil de 5-6 miembros, Heteroaril de 5-6 miembros, -O-Cicloalquil C<sub>3-6</sub>, -O-Heterociclil de 5-6 miembros, -O-Heteroaril de 5-6 miembros, y un grupo alquil C<sub>1-4</sub> el cual comprende en una posición que interrumpe la cadena, ó al final de la cadena, un grupo seleccionado entre Aril C<sub>6-10</sub>, Cicloalquil C<sub>3-6</sub>, Heterociclil de 5-6 miembros, y Heteroaril de 5-6 miembros, en donde cada uno de dichos grupos alquil, alquenil, alquinil, -O-alquil, -O-alquenil, y -O-alquinil es lineal o ramificado y va opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de flúor y/o con un grupo -OCH<sub>3</sub> ó -OCF<sub>3</sub>, y cada uno de dichos grupos Aril, Cicloalquil, Heteroaril, Heterociclil, -O-Aril, -O-Cicloalquil, -O-Heteroaril, y -O-Heterociclil va opcionalmente sustituido con 1-7 átomos de halógeno y/o con un grupo -OCH<sub>3</sub> ó -OCF<sub>3</sub>.

2. Un compuesto de Fórmula I acorde con la Reivindicación 1, en donde X es N y Y es O.

3. Un compuesto de Fórmula I acorde con la Reivindicación 1, en donde X es N y Y es S.

4. Un compuesto de Fórmula I acorde con la Reivindicación 1, en donde X es N y Y es NR.

5. Un compuesto de Fórmula I acorde con la Reivindicación 1, en donde X es CR y Y es O.

6. Un compuesto de Fórmula I acorde con la Reivindicación 1, en donde X es CR y Y es S.

7. Un compuesto de Fórmula I acorde con la Reivindicación 1, en donde X es CR y Y es NR.

8. Un compuesto de Fórmula I acorde con la Reivindicación 1, en donde  $R^5$  se selecciona del grupo conformado por H, alquil  $C_{1-5}$ , alquenil  $C_{2-5}$ , y alquinil  $C_{2-5}$ , O-alquil  $C_{1-5}$ , O-alquenil  $C_{2-5}$ , O-alquinil  $C_{2-5}$ , y fenil, en donde dichos alquil, alquenil, alquinil, -O-alquil, -O-alquenil, y -O-alquinil van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor, y dicho fenil va opcionalmente sustituido con 1-5 halógenos.

9. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde

$R^1$  y  $R^2$  son cada uno H ó alquil  $C_{1-3}$ , en donde el número de átomos de carbono en  $R^1$  y  $R^2$  unidos va desde 0-5;

$R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente alquil  $C_{1-5}$ ;

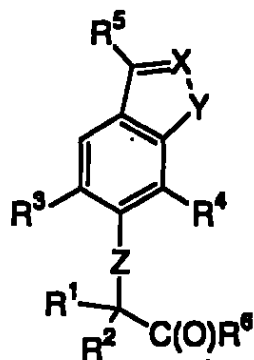
$R^5$  se selecciona del grupo conformado por alquil  $C_{1-5}$  y -O-alquil  $C_{1-5}$ , en donde dicho alquil y -O-alquil van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor, y

Z es O.

10. Un compuesto acorde con la Reivindicación 9, en donde  $R^5$  es alquil  $C_{1-3}$ , -O-alquil  $C_{1-3}$ ,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $-OCF_3$  ó  $-OC_2F_5$ ; y

$R^3$  y  $R^4$  son cada uno n-propil.

11. Un compuesto que tiene la Fórmula Ia



1a

y las sales farmacéuticamente aceptables de éste, en donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente seleccionados del grupo conformado por H, F, alquil C<sub>1-5</sub>, alquenil C<sub>2-5</sub>, y alquinil C<sub>2-5</sub>, en donde dichos sustituyentes alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-3 átomos de halógeno; u opcionalmente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos forman un cicloalquil C<sub>3-6</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente seleccionados del grupo conformado por alquil C<sub>1-5</sub>, alquenil C<sub>2-5</sub>, alquinil C<sub>2-5</sub>, y cloro, a condición de que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no sean ambos cloro, en donde dichos grupos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor;

X es N ó CR;

Y es O, S, ó NR;

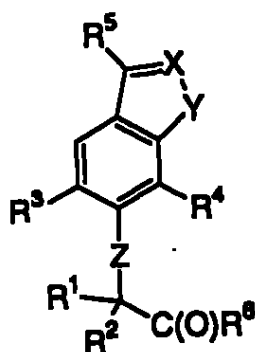
Z es O ó S;

Cada R es independientemente seleccionado del grupo conformado por H, alquil C<sub>1-5</sub>, alquenil C<sub>2-5</sub>, y alquinil C<sub>2-5</sub>, en donde dichos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor y/o con un grupo -O-alquil C<sub>1-3</sub>, en donde dicho grupo -O-alquil C<sub>1-3</sub> se encuentra opcionalmente sustituido con 1-7 átomos de flúor;

$R^5$  se selecciona del grupo conformado por H, alquil  $C_{1-6}$ , alquenil  $C_{2-6}$ , alquinil  $C_{2-6}$ , Aril  $C_{6-10}$ , -O-alquil  $C_{1-6}$ , -O-alquenil  $C_{2-6}$ , -O-alquinil  $C_{2-6}$ , -O-Aril  $C_{6-10}$ , Cicloalquil  $C_{3-6}$ , Heterociclil de 5-6 miembros, Heteroaril de 5-6 miembros, -O-Cicloalquil  $C_{3-6}$ , -O-Heterociclil de 5-6 miembros, -O-Heteroaril de 5-6 miembros, y un grupo alquil  $C_{1-4}$  el cual comprende en una posición que interrumpe la cadena, ó al final de la cadena, un grupo seleccionado entre Aril  $C_{6-10}$ , Cicloalquil  $C_{3-6}$ , Heterociclil de 5-6 miembros, y Heteroaril de 5-6 miembros, en donde cada uno de dichos grupos alquil, alquenil, alquinil, -O-alquil, -O-alquenil, y -O-alquinil es lineal o ramificado y va opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de flúor y/o con un grupo -OCH<sub>3</sub> ó -OCF<sub>3</sub>, y cada uno de dichos grupos Aril, Cicloalquil, Heteroaril, Heterociclil, -O-Aril, -O-Cicloalquil, -O-Heteroaril, y -O-Heterociclil va opcionalmente sustituido con 1-7 átomos de halógeno y/o con un grupo -OCH<sub>3</sub> ó -OCF<sub>3</sub>, y

$R^6$  es un grupo que es fácilmente removido bajo condiciones fisiológicas durante ó después de la administración a un paciente mamífero, con lo cual se obtiene un compuesto de Fórmula I, ó el anión carboxilato de éste (en solución), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

12. Un compuesto que tiene la Fórmula Ia,



Ia

y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde

$R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo conformado por H, F, alquil  $C_{1-5}$ , alquenil  $C_{2-5}$ , y alquinil  $C_{2-5}$ , en donde dichos sustituyentes alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-3 átomos de halógeno; u opcionalmente  $R^1$  y  $R^2$  juntos forman un cicloalquil  $C_{3-6}$ ;

$R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo conformado por alquil  $C_{1-5}$ , alquenil  $C_{2-5}$ , alquinil  $C_{2-5}$ , y cloro, a condición de que  $R^3$  y  $R^4$  no sean ambos cloro, en donde dichos grupos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor;

X es N ó CR;

Y es O, S, ó NR;

Z es O ó S;

Cada R es independientemente seleccionado del grupo conformado por H, alquil  $C_{1-5}$ , alquenil  $C_{2-5}$ , y alquinil  $C_{2-5}$ , en donde dichos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor y/o con un grupo -O-alquil  $C_{1-3}$ , en donde dicho grupo -O-alquil  $C_{1-3}$  se encuentra opcionalmente sustituido con 1-7 átomos de flúor;

$R^5$  se selecciona del grupo conformado por H, alquil  $C_{1-6}$ , alquenil  $C_{2-6}$ , alquinil  $C_{2-6}$ , Aril  $C_{6-10}$ , -O-alquil  $C_{1-6}$ , -O-alquenil  $C_{2-6}$ , -O-alquinil  $C_{2-6}$ , -O-Aril  $C_{6-10}$ , Cicloalquil  $C_{3-6}$ , Heterociclil de 5-6 miembros, Heteroaril de 5-6 miembros, -O-Cicloalquil  $C_{3-6}$ , -O-Heterociclil de 5-6 miembros, -O-Heteroaril de 5-6 miembros, y un grupo alquil  $C_{1-4}$  el cual comprende en una posición que interrumpe la cadena, ó al final de la cadena, un grupo seleccionado entre Aril  $C_{6-10}$ , Cicloalquil  $C_{3-6}$ , Heterociclil de 5-6 miembros, y Heteroaril de 5-6 miembros, en donde cada uno de dichos grupos alquil, alquenil, alquinil, -O-alquil, -O-alquenil, y -O-alquinil es lineal o ramificado y va opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de flúor y/o con un grupo

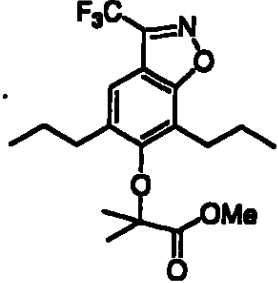
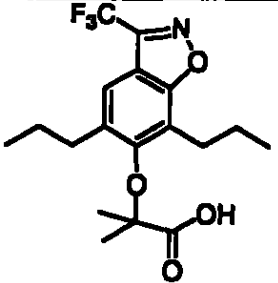
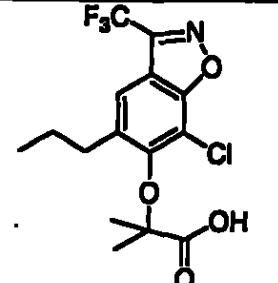
-OCH<sub>3</sub> ó -OCF<sub>3</sub>, y cada uno de dichos grupos Aril, Cicloalquil, Heteroaril, Heterociclil, -O-Aril, -O-Cicloalquil, -O-Heteroaril, y -O-Heterociclil va opcionalmente sustituido con 1-7 átomos de halógeno y/o con un grupo -OCH<sub>3</sub> ó -OCF<sub>3</sub>,

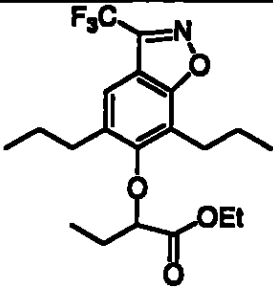
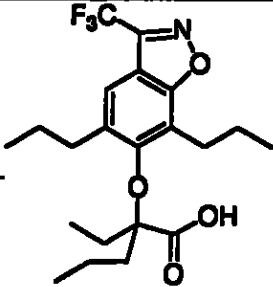
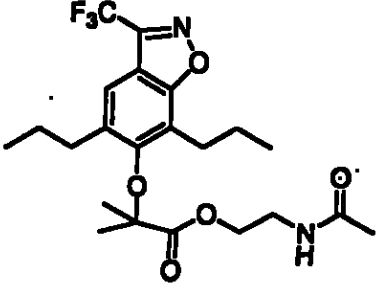
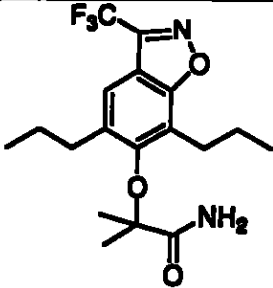
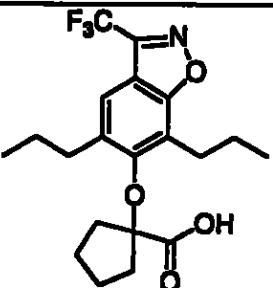
R<sup>6</sup> se selecciona del grupo conformado por -OR<sup>7</sup>, -OCH<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OR<sup>7</sup>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>7</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OC(O)R<sup>7</sup>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>7</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OC(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, y -ONR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>;

Cada R<sup>7</sup> es independientemente seleccionado entre alquil C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno ó dos grupos seleccionados entre -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -OAc, NHAc, y fenil; y

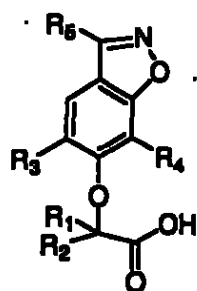
Cada R<sup>8</sup> es independientemente seleccionado entre H y R<sup>7</sup>.

13. Un compuesto representado por cualquiera de las estructuras de los Ejemplos 1-29, ilustradas a continuación:

|           |                                                                                      |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Ejemplo 1 |  |
| Ejemplo 2 |  |
| Ejemplo 3 |  |

|           |                                                                                      |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Ejemplo 4 |    |
| Ejemplo 5 |   |
| Ejemplo 6 |  |
| Ejemplo 7 |  |
| Ejemplo 8 |  |

59  
60



| Ejemplo | R1              | R2     | R3     | R4     | R5             |
|---------|-----------------|--------|--------|--------|----------------|
| 9       | metil           | metil  | Cl     | propil | trifluorometil |
| 10      | etil            | H      | propil | propil | trifluorometil |
| 11      | etil            | metil  | propil | propil | trifluorometil |
| 12      | propil          | metil  | propil | propil | trifluorometil |
| 13      | propil          | H      | propil | propil | trifluorometil |
| 14      | propil          | propil | propil | propil | trifluorometil |
| 15      | etil            | etil   | propil | propil | trifluorometil |
| 16      | metil           | H      | Cl     | propil | etil           |
| 17      | metil           | metil  | Cl     | propil | etil           |
| 18      | metil           | H      | Cl     | propil | trifluorometil |
| 19      | metil           | metil  | propil | propil | etil           |
| 20      | metil           | metil  | propil | propil | metil          |
| 21      | metil           | metil  | propil | propil | metoxi         |
| 22      | metil           | H      | propil | propil | trifluorometil |
| 23      | metil           | H      | propil | propil | fenil          |
| 24      | metil           | metil  | propil | propil | fenil          |
| 25      | metil           | etil   | propil | propil | fenil          |
| 26      | H               | H      | propil | propil | trifluorometil |
| 27      | 4-penten-1-il   | H      | propil | propil | trifluorometil |
| 28      | ciclobutilideno |        | propil | propil | trifluorometil |
| 29      | ciclobutilideno |        | propil | propil | trifluorometil |

**14.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto acorde con la Reivindicación 1 y un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

**15.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto acorde con la Reivindicación 12 y un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

**16.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de la diabetes mellitus no Insulino dependiente (Tipo 2) en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento.

**17.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control o prevención de la hiperglicemia en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento.

**18.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control o prevención de desórdenes en los lípidos, la hiperlipidemia, ó de los bajos niveles de HDL en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento.

**19.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control o prevención de la obesidad en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento.

**20.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control o prevención de la hipercolesterolemia en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento.

**21.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control o prevención de la hipertrigliceridemia en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento.

**22.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control o prevención de la dislipidemia y/o de los bajos niveles de colesterol HDL en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento.

**23.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control o prevención de la aterosclerosis en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento.

**24.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control o prevención de una ó más enfermedades, desórdenes, ó condiciones seleccionadas del grupo conformado por (1) diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), (2) hiperglicemia, (3) baja tolerancia a la glucosa, (4) resistencia a la Insulina, (5) obesidad, (6) desórdenes lipídicos, (7) dislipidemia, (8) hiperlipidemia, (9) hipertrigliceridemia, (10) hipercolesterolemia, (11) bajos niveles de HDL, (12) altos niveles de LDL, (13) aterosclerosis y sus secuelas, (14) restenosis vascular, (15) síndrome de intestino irritable, (16) enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, (17) otras condiciones inflamatorias, (18) pancreatitis, (19) obesidad abdominal, (20) enfermedad neurodegenerativa, (21) retinopatía, (22) condiciones neoplásicas, (23) tumores de células adiposas, (24) carcinomas de células adiposas, tales como el liposarcoma, (25) cáncer de próstata y otros cánceres, incluyendo los cánceres gástrico, de seno, de vejiga y de colon,

(26) anglogénesis, (27) enfermedad de Alzheimer, (28) psoriasis, (29) presión sanguínea alta, (30) Síndrome X, (31) hiperandrogenismo ovárico (síndrome policístico ovárico), y otros desórdenes en donde la resistencia a la insulina sea un componente.

**25.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 junto con uno ó más compuestos diferentes seleccionados del grupo conformado por:

(a) sensibilizadores de la Insulina entre los que se incluyen (i) agonistas de los PPAR $\gamma$  tales como las glitazonas (v.g., troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, y similares), y los compuestos revelados en las patentes WO97/27857, 97/28115, 97/28137 y 97/27847; (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina; (iii) inhibidores de la proteína tirosinofosfatasa-1B (PTP-1B), y (iv) inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DP-IV);

(b) Insulina ó sucedáneos de la Insulina;

(c) sulfonilúreas tales como la tolbutamida y el glipizide, ó productos relacionados;

(d) Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (tales como la acarbosa);

(e) agentes reductores de colesterol tales como (i) Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, ZD-4522 y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol, y derivados dialquilaminoalquílicos de un dextrano entrecruzado), (iii) nicotínico alcohol, ácido nicotínico ó una sal de éste, (iv) agonistas de los PPAR $\alpha$  tales como los derivados del ácido fenofibríco (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benza fibrato), (v) agonistas duales de PPAR $\alpha/\gamma$ , tales como el compuesto KRP-297, (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como por ejemplo el beta-sitosterol, (vii) Inhibidores de la acil CoA:colesterol

aciltransferasa, tales como por ejemplo el avasimibe, y (viii) anti-oxidantes, tales como el probucol;

(f) agonistas de los PPAR $\delta$  tales como aquellos revelados en la patente WO97/28149;

(g) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sulbitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y5, y agonistas de los receptores  $\beta$ 3 adrenérgicos;

(h) un Inhibidor del transportador de los ácidos biliares en el íleon; e

(i) agentes de uso en condiciones inflamatorias tales como la aspirina, drogas anti-inflamatorias no esteroideas, glucocorticoides, azulfidina, y Inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa 2, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control o prevención de una ó más enfermedades, desórdenes, ó condiciones seleccionadas del grupo conformado por (1) diabetes mellitus, y especialmente la diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), (2) hiperglicemia, (3) baja tolerancia a la glucosa, (4) resistencia a la insulina, (5) obesidad, (6) desórdenes de lípidos, (7) dislipidemia, (8) hiperlipidemia, (9) hipertrigliceridemia, (10) hipercolesterolemia, (11) bajos niveles de HDL, (12) altos niveles de LDL, (13) aterosclerosis y sus secuelas, (14) restenosis vascular, (15) síndrome de Intestino irritable, (16) enfermedad Inflamatoria intestinal, Incluyendo la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, (17) otras condiciones Inflamatorias, (18) pancreatitis, (19) obesidad abdominal, (20) enfermedad neurodegenerativa, (21) retinopatía, (22) condiciones neoplásicas, (23) tumores de células adiposas, (24) carcinomas de células adiposas, tales como liposarcoma, (25) cáncer de próstata y otros cánceres, Incluyendo los cánceres gástrico, de seno, de vejiga y de colon, (26) anglogénesis, (27) enfermedad de Alzheimer, (28) psoriasis, (29) presión sanguínea alta, (30) Síndrome X, (31) hiperandrogenismo ovárico (síndrome

65 64

polcístico ovárico), y otros desórdenes en donde resistencia a la Insulina sea un componente.

**26.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de una o más condiciones seleccionadas entre hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, y dislipidemia.

**27.** El uso acorde con la Reivindicación 26, en donde el compuesto se administra junto con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

**28.** El uso acorde con la Reivindicación 27, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

**29.** El uso acorde con la Reivindicación 28, en donde la estatina se selecciona del grupo conformado por lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.

**30.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de una ó más condiciones seleccionadas entre condiciones inflamatorias, enfermedad Inflamatoria Intestinal, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerativa.

**31.** El uso acorde con la Reivindicación 30, en donde el compuesto acorde se administra junto con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

**32.** El uso acorde con la Reivindicación 31, en donde el inhibidor de

la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo conformado por lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.

**33.** El uso de un compuesto acorde con la Reivindicación 1 y de una cantidad eficaz de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa para la manufactura de un medicamento para el tratamiento, prevención o control de la aterosclerosis en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento.

**34.** Una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o control de la aterosclerosis, composición la cual comprende: (1) un compuesto acorde con la Reivindicación 1, (2) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, y (3) un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

**35.** Una composición farmacéutica que comprende:

- (1) un compuesto acorde con la Reivindicación 1;
- (2) uno o más compuestos seleccionados del grupo conformado por:
  - (a) sensibilizadores de la insulina entre los que se incluyen (i) agonistas de los PPARγ tales como las glitazonas (v.g., troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, y similares), y compuestos revelados en las patentes WO97/27857, 97/28115, 97/28137 y 97/27847; (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina; (iii) inhibidores de la proteín tirosinofosfatasa-1B (PTP-1B), y (iv) inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DP-IV);
  - (b) insulina o sucedáneos de la insulina;
  - (c) sulfonilúreas tales como la tolbutamida y el glipizide, o compuestos emparentados;

66  
67

(d) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (tales como la acarbosa);

(e) agentes reductores de colesterol tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, ZD-4522 y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol, y derivados dialquilaminoalquílicos de un dextrano entrecruzado), (iii) nicotinil alcohol, ácido nicotínico ó una sal de éste, (iv) agonistas de los PPAR $\alpha$  tales como los derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benza fibrato), (v) agonistas duales de PPAR $\alpha/\gamma$ , tales como el compuesto KRP-297, (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como por ejemplo el beta-sitosterol, (vii) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, tales como por ejemplo el avasimibe, y (viii) anti-oxidantes, tales como el probucol;

(f) agonistas de los PPAR $\delta$  tales como aquellos revelados en la patente WO97/28149;

(g) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sulbitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y5, y agonistas de los receptores  $\beta$ 3 adrenérgicos;

(h) un inhibidor del transportador de los ácidos biliares en el íleon; e

(i) agentes de uso en condiciones inflamatorias tales como la aspirina, drogas anti-Inflamatorias no esteroideas, glucocorticoides, azulfidina, y inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa 2; y

(3) un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

folio 67  
~~Extrado para publicación~~  
~~03-12-2002~~

Se retransen folios 68 y 69  
Torjetal ~~26-03-01~~

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN**  
**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

(21) No. SOLICITUD: 01-11989

(51) INT. CL.: A61K 31/423 //C07D 263/54

(22) FECHA DE  
PRESENTACIÓN: 15-02-01

(71) SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

(30) PRIORIDAD: SI

(31) No. DE SOLICITUD: 60/183.593

(72) INVENTOR/ES: Kun Liu, Libo Xu, Phiang Sillphaivanh, A.  
Brian Jones.

(32) FECHA DE  
PRESENTACIÓN: 18-02-00

(33) PAÍS: US

(74) REPRESENTANTE  
LEGAL: JOSE ANTONIO LLOREDA

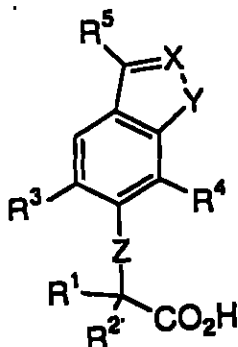
(54) TÍTULO:

**"ACIDOS ARILOXIACETICO PARA LA DIABETES Y DESORDENES DE LIPIDOS"**

(57) RESUMEN:

**Reivindicación número 1.-**

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I:



y las sales y precursores de drogas farmacéuticamente aceptables de éste,  
en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente seleccionados del grupo  
conformado por H, F, alquil C<sub>1-5</sub>, alquenil C<sub>2-5</sub>, y alquinil C<sub>2-5</sub>, en donde  
dichos grupos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó  
ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-3 átomos de halógeno;  
u opcionalmente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos forman un cicloalquil C<sub>3-6</sub>;

$R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo conformado por alquil  $C_{1-5}$ , alquenil  $C_{2-5}$ , alquinil  $C_{2-5}$ , y cloro, a condición de que  $R^3$  y  $R^4$  no sean ambos cloro, en donde dichos grupos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor;

X es N ó CR;

Y es O, S, ó NR;

Z es O ó S;

Cada R es independientemente seleccionado del grupo conformado por H, alquil  $C_{1-5}$ , alquenil  $C_{2-5}$ , y alquinil  $C_{2-5}$ , en donde dichos alquil, alquenil, y alquinil pueden ser lineales ó ramificados y van opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de flúor y/o con un grupo -O-alquil  $C_{1-3}$ , en donde dicho grupo -O-alquil  $C_{1-3}$  se encuentra opcionalmente sustituido con 1-7 átomos de flúor; y

$R^5$  se selecciona del grupo conformado por H, alquil  $C_{1-6}$ , alquenil  $C_{2-6}$ , alquinil  $C_{2-6}$ , Aril  $C_{6-10}$ , -O-alquil  $C_{1-6}$ , -O-alquenil  $C_{2-6}$ , -O-alquinil  $C_{2-6}$ , -O-Aril  $C_{6-10}$ , Cicloalquil  $C_{3-6}$ , Heterociclil de 5-6 miembros, Heteroaril de 5-6 miembros, -O-Cicloalquil  $C_{3-6}$ , -O-Heterociclil de 5-6 miembros, -O-Heteroaril de 5-6 miembros, y un grupo alquil  $C_{1-4}$  el cual comprende en una posición que interrumpe la cadena, ó al final de la cadena, un grupo seleccionado entre Aril  $C_{6-10}$ , Cicloalquil  $C_{3-6}$ , Heterociclil de 5-6 miembros, y Heteroaril de 5-6 miembros, en donde cada uno de dichos grupos alquil, alquenil, alquinil, -O-alquil, -O-alquenil, y -O-alquinil es lineal o ramificado y va opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de flúor y/o con un grupo -OCH<sub>3</sub> ó -OCF<sub>3</sub>, y cada uno de dichos grupos Aril, Cicloalquil, Heteroaril, Heterociclil, -O-Aril, -O-Cicloalquil, -O-Heteroaril, y -O-Heterociclil va opcionalmente sustituido con 1-7 átomos de halógeno y/o con un grupo -OCH<sub>3</sub> ó -OCF<sub>3</sub>.

## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

**PATENTE DE INVENCION** ☒

**MODELO DE UTILIDAD** ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

**COMPLETA** ☒

**INCOMPLETA** ☐

**DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

**COMPLETA** ☐

**INCOMPLETA** ☐

**ESQUEMA DE TRAZADO** ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

**COMPLETA** ☐

**INCOMPLETA** ☐

**Firma Responsable**

**Fec**

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10  
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4  
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co  
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

**Fecha:** 29 de Marzo del 2001 .

Desde fecha 2 de diciembre de 1986,  
del folio 51.874 al folio 51.877 del  
libro de Protocolo N° 174 , obra el  
documento N° 11.276 conferido por  
MERCK & CO., INC.

\_\_\_\_\_domiciliado(a) en Rahway - New  
Jersey, E.U.A.

\_\_\_\_\_ al doctor JOSE LLOREDA  
CAMACHO, ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE  
ANTONIO LLOREDA

**Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos**

Facultad para desistir SI.

Revisado \_\_\_\_\_

**Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10**  
**Conmutador: 382 0840**  
**Fax: 382 2695**  
**E-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co)**  
**Bogotá, D.C., Colombia**

2020  
Bogotá, D.C.

Doctor  
**JOSE ANTONIO LLOREDA**  
Representante

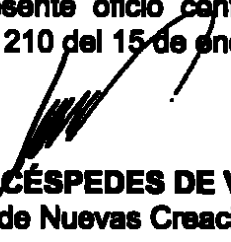
|                    |                       |                 |
|--------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | <b>Radicación No.</b> | <b>01-11989</b> |
|                    | <b>Trámite</b>        | <b>002</b>      |
|                    | <b>Evento</b>         | <b>001</b>      |
|                    | <b>Actuación</b>      | <b>430</b>      |
|                    | <b>Oficio No.</b>     | <b>1001</b>     |
|                    | <b>Folios</b>         | <b>001</b>      |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 ABR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 382 2695  
E-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia