



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-48979

54. TÍTULO

Tratamiento del síndrome X con
tetralinas e indanos sustituidos

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C323/52
A61K31/17; A61P3/04

71. SOLICITANTE

Janssen Pharmaceutica N.V.

DOMICILIO

Beerse, Bélgica

74. APODERADO

Jimena Escobar U.

22. BOGOTÁ, D. C.,

20 de Mayo del 2005

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

21-05-05

PCT
ENTRADA EN FASE NACIOI

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicación : 05040979 00000000 Folios: 106
Fecha (AMD): 2005-05-20 14:06:46
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgica.
Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica.
Lugar de Constitución : Belgica
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

folio 3

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/033088 Fecha 17 de octubre de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/037777 A1 Fecha 06 de mayo de 2004

6 **TITUL (54)** TRATAMIENTO DEL SINDROME X CON TETRALINAS E INDANOS SUSTITUIDOS.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07C 323/52 A61K31/17; A61P3/04

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América
Estados Unidos de América

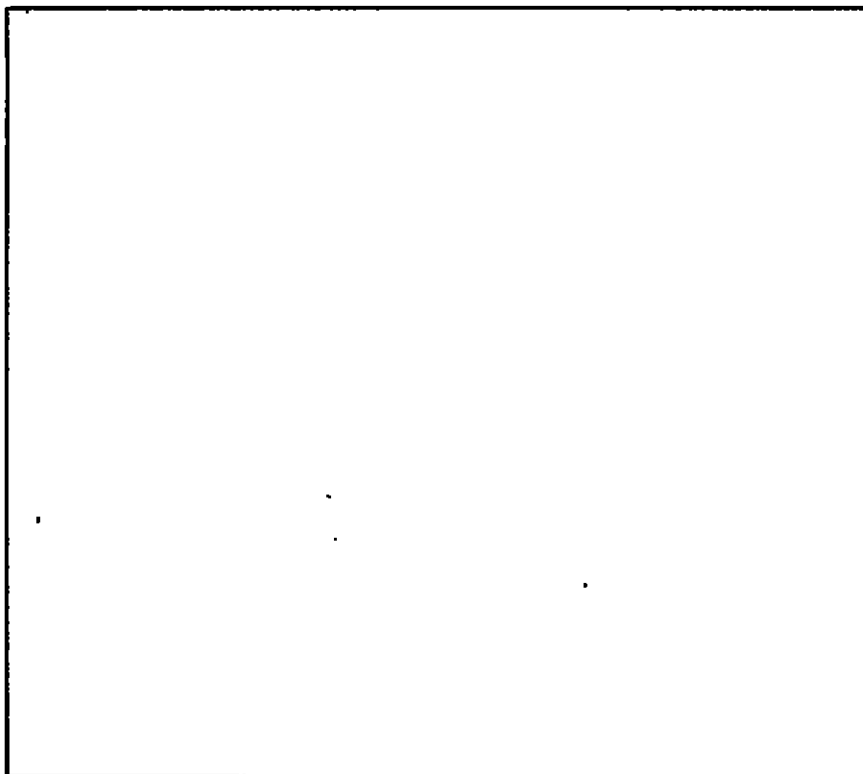
(32) Fecha
21 de octubre de 2002
15 de agosto de 2003

(31) Número de Solicitud
60/419.927
60/495.758

9 **Comprobante de pago No.** 05 - 34.524

Fecha 11 de mayo de 2005

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 S Ilcito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

2827

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 258AA979 00000000 Folios: 186
Fecha (AMD): 2005-05-20 14:05:45
Tramite : 012 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 05046979 00000000 Folios: 186
Fecha (AMD): 2005-05-20 14:06:46
Tramite : 071 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 34,524
FECHA : MAYO 11 DE 2005

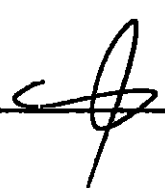
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37352136	10/05/2005	6,916,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.
	TOTAL :	\$ 443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **CHEN, Xiaoli**
(115 Sleepy Hollow Lane, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América);

- 2.) **DEMAREST, Keith, T.**
(1 Newell Road, Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América);

- 3.) **LEE, Jung**
(1034 Ingram Court, Ambler, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América);

- 4.) **MATTHEWS, Jay, M.**
(305 Walden Lane, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);

- 5.) **RYBCZYNSKI, Philip**
(29 Tuscarora Trail, Branchburg, New Jersey 08876, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Belgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **TRATAMIENTO DEL SINDROME X**
CON TETRALINAS E INDANOS
SUSTITUIDOS".

Clase: C07C 323/52


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen

T.P. 68.228

EUA/ml.

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 Of. 305 - P.O. Box 94948, San José de Bogotá Colombia S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax (571) 6161889

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

Dirk Wante.~

acting on behalf of and representing
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
domiciled in
BEERSE, BELGIUM
hereby appoint
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciled in Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial emblems and names, trademarks, geographical indications, topographies of integrated circuits, trade secrets, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health registrations as well as their assignments, extensions, renewals, changes of owner's name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of intellectual and industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant variety's rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted; to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Dirk Wante, Proxy Holder

Signed at Beerse (Belgium)

on 8 November 1996

SIGNATURE

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

DIRK WANTE.~

obrando a nombre y representación de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
con domicilio en
BEERSE, BÉLGICA
 nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, indicaciones de origen, topografías de los circuitos integrados, secretos industriales, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad, en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtención de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley, renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre la presente, así como la facultad de desistir, transaccionar, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

11 MAY 2005

Firmado en Beerse, Bélgica

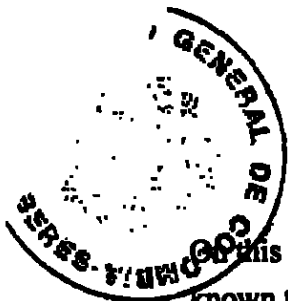
el 08.11.1996

FIRMA

NOTARIAL CERTIFICATE

(individual)

)
) S.S.
)

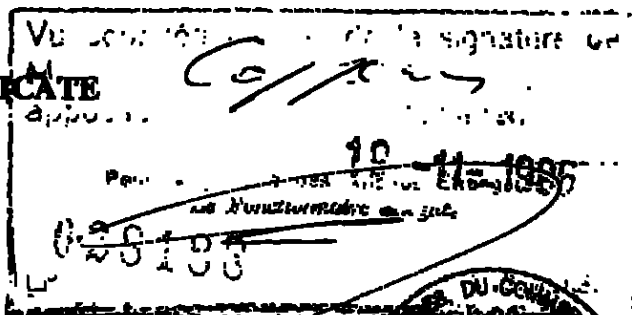


On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante,
known to me to be the person described in and who executed the foregoing document,
duly acknowledging to me that it was executed for the uses and purposes therein
expressed.

Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE
(corporation)

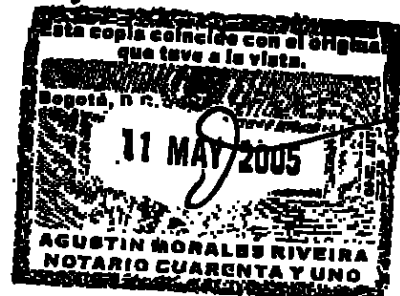
)
) S.S.
)

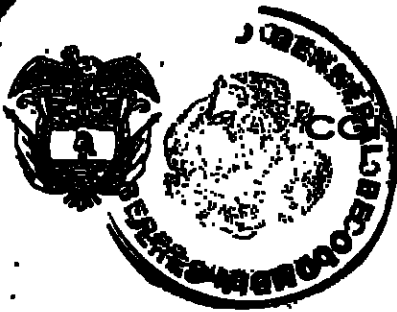


On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante,
known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Head of
the Patent Department and Proxy Holder of JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
(the "Corporation"), a corporation duly organized and existing under the laws of
Belgium, with domicile at Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium, legally
constituted for a period of tenure not yet expired, that the deponent is authorized by
said Corporation to confer this Power of Attorney, and that the seal affixed hereonto,
by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal
thereof.

The undersigned, Notary Public, has seen the Corporation's Articles of Incorporation
dated October 23, 1934 executed at B-2300-Turnhout, Belgium, and hereby certifies
that under the laws of said jurisdiction the foregoing acknowledgement is sufficient
proof that the facts herein contained are true, which he attests.

Notary Public





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES-BELGICA

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

CERTIFICA

Que el Señor JOZEF COPPENS, quien autoriza el documento precedente ejercía legalmente en la fecha indicada las funciones de Notario Público con Sede en Vosselaar y que la firma y sello que aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

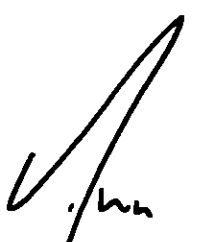
Que basado en la declaración del Notario Público contenido en el mismo documento, la Compañía JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. domiciliada en Beerse, Turnhoutseweg 30, Bélgica existe legalmente y ejerce su objeto social de conformidad a las leyes de Bélgica y que su Representante autorizado es el Señor DIRK WANTE en su carácter de Director del Departamento de Patentes y Apoderado de la citada Compañía (Art. 65 de C. de P.C. y 480 del C. de C.)

Esta Certificación se relaciona con la parte formal del documento y el Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del mismo.

Amberes, 25 de Noviembre de 1996.

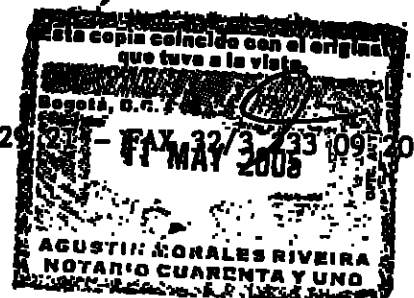
No. 95

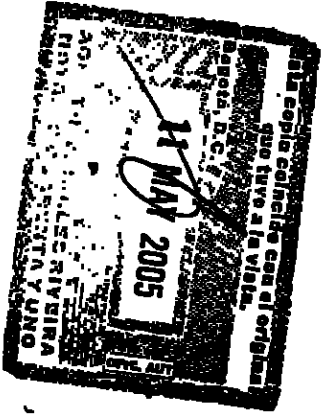



ALEJANDRO RUEDA SERBOUSEK
CONSUL GENERAL

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES US\$ 106 (CIENTO SEIS)

TABAQSVEST 9/2 - 2000 AMBERES - BELGICA - TELEFONO 32/3 232 29 27





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Alejandro
321372

QUE
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

96 DEC 28 AMIO: 36

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



4

Traducción Oficial No. 195-96

Traducción oficial del inglés del documento que lleva los sellos de legalización No. 321372 del Ministerio de Relaciones Exteriores, fechado el día 26 de diciembre de 1996 y firmado por el Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D.C. (firma ilegible).

(Documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español, otorgado por la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con domicilio en Beerse, Bélgica, firmado el 8 de noviembre de 1996 en Beerse, Bélgica, por Dirk Wante, apoderado)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(individual)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

(fdo) firma ilegible, Notario público
Sello Notarial de Jozef Coppens

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(sociedad)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí, quien habiendo sido debidamente juramentado por mí declaró e indicó que él es el Jefe del Departamento de Patentes y Apoderado de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (la "Sociedad"), una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de Bélgica, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica, legalmente constituida para un periodo de ejercicio que ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha Sociedad para otorgar este Documento de Poder, y que el sello aquí inscrito por el declarante actuando a nombre de dicha Sociedad es el sello corporativo de la misma.



Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No. 0360 Min. Justicia 1995

El suscrito, Notario Público, ha visto los Artículos de Constitución de la Sociedad, fechados el 23 de octubre de 1934, suscritos en B-2300-Turnhout, Bélgica, y por medio del presente certifica que bajo las leyes de dicha jurisdicción el reconocimiento anterior es prueba suficiente de que los hechos allí contenidos son verdaderos, lo cual él certifica.

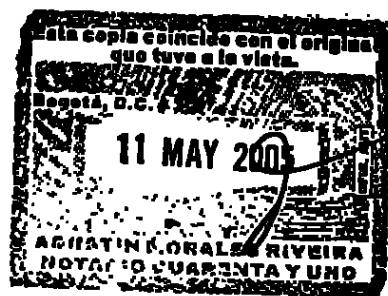
(fdo) firma ilegible, Notario Público
Sello Notarial de Jozef Coppens

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Amberes, Bélgica, el día 25 de noviembre de 1996, bajo el número 95, firmado por, Alejandro Rueda Serbousek, Cónsul General.

Jimena Escobar Uribe

JIMENA ESCOBAR URIBE

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



Extracto publicación
Folio 10

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención caracteriza compuestos de tetralina e indano ed la fórmula I, composiciones que los contienen y métodos de uso de los mismos como
5 moduladores PPAR alfa, para tratar o inhibir el avance de por ejemplo, la diabetes.

20B

P05/564F

TRATAMIENTO DEL SINDR ME X C N TETRALINAS E INDAN S
SUSTITUIDOS

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud es una solicitud de patente no provisional de la solicitud de patente provisional de los E.U. No. 60/419,927 presentada el 21 de Octubre de 2002 y la solicitud de patente provisional de los E.U. No. 60/495,758 presentada el 15 de Agosto de 2003 titulada "TETRALINAS
10 SUSTITUIDAS E INDANOS".

CAMPO DE LA INVENCION

La invención ofrece derivados de indano y tetralina sustituidos,
15 composiciones que los contienen y métodos de uso de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El síndrome X (o síndrome metabólico) incluye una combinación
20 de resistencia a la insulina, dislipidemia, presión sanguínea alta, obesidad y glucosa disminuida debido al ayuno.

Algunos de los genes relacionados al metabolismo de los ácidos grasos y la acción de la insulina son regulados mediante el receptor activado

por el proliferador de peroxisoma alfa (PPAR alfa). El PPAR alfa es un miembro de la familia del receptor nuclear, un grupo de factores de transcripción de ligandos activados. Los receptores PPAR alfa se encuentran predominantemente en el hígado. Los genes regulados por el PPAR alfa incluyen enzimas involucradas en la oxidación beta de los ácidos grasos, la proteína que transporta ácidos grasos al hígado y la apo A1, un componente importante de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Selectivamente, el PPAR alfa de alta afinidad agonista, incrementa la oxidación de los ácidos grasos que a su vez, disminuye la circulación de los triglicéridos y los ácidos grasos libres. La reducción de la circulación de los triglicéridos pueden mediar la disminución observada o mejoramiento en la resistencia a la insulina, en animales diabéticos o con resistencia a la insulina cuando se tratan agonistas PPAR alfa. La obesidad está acompañada frecuentemente por la resistencia a la insulina y eventualmente por la diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM por sus siglas en inglés o diabetes Tipo II). Tal tratamiento en modelos de obesidad animal está asociado con la pérdida de peso. Entre los tratamientos conocidos para la hiperlipidemia, se encuentran los fibratos, que son agonistas PPAR alfa débiles.

Ejemplos de agonistas PPAR alfa conocidos diversamente útiles para la hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis incluyen fibratos tales como el fenofibrato (Fournier), gemfibrozil (Parke-Davis/Pfizer, Mylan, Watson), clofibrato (Wyeth-Ayerst, Novophram), bezafibrato, y ciprofibrato y ureidofibratos tales como GW 7647, GW 9820 (GalxoSmithKline). Los

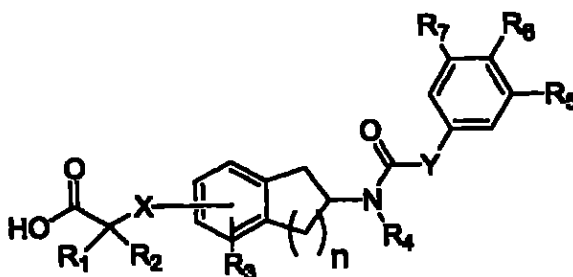
agonistas PPAR alfa/gamma conocidos útiles como sensibilizadores de la insulina incluyen ragaglitazar (Novo Nordisk), tesaglitazar (AstraZeneca) y GW 409544 (GlaxoSmithKline/Ligan Pharmaceuticals).

5

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención ofrece compuestos de la fórmula (I) de abajo:

10



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster C_{1-6} o amida C_{1-6}

15 de los mismos, en donde

cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , $(\text{CH}_2)_m\text{NR}_a\text{R}_b$, $(\text{CH}_2)_m\text{OR}_a$, $(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_a$, en donde cada uno de R_a , R_b , y R_a es independientemente H o alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 tomados junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un cicloalquilo C_{3-7} ,

20

m está entre 1 y 6;

n está entre 1 ó 2;

X es O, o S, en donde X está en la posición 5 ó 6 cuando n es 1,

y en donde X está en la posición 6 ó 7 cuando n es 2;

R_3 es H, fenilo, alcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , halo, ciano, alquilo C_{1-8} , nitro, NR_9R_{10} , $NHCOR_{10}$, $CONHR_{10}$ y $COOR_{10}$, y R_3 es orto o meta para X;

R_4 es H o $-(\text{alquileo } C_{1-8})R_{15}$, en donde R_{15} es H, alquilo C_{1-7} , [di(alquil C_{1-2})amino](alquileo C_{1-8}), (alcoxiacilo C_{1-3})(alquileo C_{1-8}), alcoxi C_{1-8} , alqueno C_{3-7} , o alquino C_{3-8} , en donde R_4 no tiene más de 9 átomos de carbono, R_4 puede ser también $-(\text{alquileo } C_{1-8})R_{15}$ en donde R_{15} es cicloalquilo C_{3-8} , fenilo, fenil-O-, fenil-S-, o un heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S;

Y es NH, NH-CH₂, u O;

10 cada uno de R_5 y R_7 seleccionados independientemente de H, alquilo C_{1-8} , halo, ciano, nitro, COR_{11} , $COOR_{11}$, alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , hidroxil, fenilo, $NR_{11}R_{12}$ y heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_6 se selecciona a partir del alquilo C_{1-8} , halo, nitro, COR_{13} , $COOR_{13}$, alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , hidroxil, fenilo, $NR_{13}R_{14}$ y heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

además, tanto R_5 y R_6 como R_6 y R_7 pueden tomarse juntos para formar una porción bivalente, saturada o insaturada, seleccionada de $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, y $(CH_{1-2})_pN(CH_{1-2})_q$.

20 p es 0-2 y q es 1-3, en donde la suma (p + q) es la menos 2;

cada R_9 y R_{10} es independientemente alquilo C_{1-8} ;

cada uno de R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente H o alquilo C_{1-8} ;

en donde cada una de las porciones heterocarbilo e hidrocarbilo de arriba pueden ser sustituidas con entre 1 y 3 substituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxí, nitro, ciano y metoxi.

5 La invención también ofrece composiciones que incluyen uno o más compuestos de la fórmula (I) y un portador o excipiente farmacéutico.

Estas composiciones y los métodos de arriba pueden incluir además agentes farmacéuticamente activos adicionales tales como agentes que reducen lípidos o agentes que reducen la presión sanguínea, o ambos.

10 Otro aspecto de la invención incluye métodos para usar los compuestos descritos o composiciones en diversos métodos para prevenir, tratar o inhibir el progreso de una enfermedad mediada por el PPAR alfa. Ejemplos de enfermedades mediadas por PPAR alfa incluyen dislipidemia y aterosclerosis. La dislipidemia incluye hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia,
15 hiperlipidemia combinada e hipo-HDL-colesterolemia. Por ejemplo, la dislipidemia puede ser uno o más de los siguientes: HDL bajo (< 35 ó 40 mg/dl), triglicéridos (> 200 mg/dl) y LDL alto (> 150 mg/dl).

Las características adicionales y ventajas de la invención serán
aparentes a partir de la discusión detallada, ejemplos y reivindicaciones de
20 abajo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención ofrece los compuestos descritos en la presente y de la fórmula (I) en la sección de la Breve descripción de la invención de arriba,
5 composiciones que los contienen y métodos de uso de los mismos.

De acuerdo a un aspecto de la invención, un método de tratamiento puede ser asociado con los mejoramientos (por ejemplo, disminución) en la magnitud, duración o grado del edema o peso ganado asociado normalmente con otras terapias existentes, tales como por ejemplo,
10 los agonistas PPAR gamma. Es deseable una terapia que se asocia con la pérdida de peso, o que al menos es neutral con el peso. Una disminución en el grado de ganancia de peso o edema, o una pérdida de peso actual, mejora generalmente la salud y el confort total del paciente.

De acuerdo a otro aspecto de la invención, un método para el
15 tratamiento puede ser un tratamiento para el síndrome X, que incluye tanto dislipidemia, obesidad y una forma de la resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa disminuida, hiperinsulinemia, o diabetes del Tipo II (etapa temprana, intermedia o tardía), mediante la administración de uno o más de los compuestos descritos, opcionalmente con uno o más agentes
20 farmacéuticamente activos adicionales. Los pacientes diabéticos pueden tener también algún grado de dislipidemia. La dislipidemia incluye hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia combinada e hipo-HDL-colesterolemia. Por ejemplo, la dislipidemia puede ser uno o más de los

siguientes: HDL baja (< 25 ó 40 mg/dl), triglicéridos altos (> 200 mg/dl), y LDL elevado (> 150 mg/dl). Los compuestos preferidos de la invención son agonistas PPAR alfa potentes que proporcionan efectos tal como los niveles de suero elevados de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles mejorados de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y niveles de triglicéridos de suero reducidos, lipoproteínas de baja densidad (LDL), moléculas aterogénicas, y/o ácidos grasos libres (FFA). Tales efectos son ventajosos para la salud cardiovascular, para prevenir o inhibir el progreso de la aterosclerosis, hipertensión, enfermedad de la arteria coronaria (CAD), o enfermedad del corazón coronaria. Es por consiguiente, deseable niveles reducidos de triglicéridos y LDL, para promover los niveles de HDL y para reducir el colesterol total, por ejemplo, dentro de los parámetros de los rangos generalmente aceptados para estos compuestos.

Un objetivo de la invención es un método para tratar, prevenir o inhibir el progreso del Síndrome X mediante la administración de un agonista PPAR alfa simple.

Otro objetivo de la invención es un agonista selectivo PPAR-alfa que es útil para (a) tratar, prevenir, o inhibir el progreso de uno o más componentes del Síndrome X; (b) mejoramiento de la glucosa en el suero (por ejemplo, reducción); c) mejoramiento de la tolerancia a la glucosa, (d) mejoramiento de los niveles de insulina en el suero, (e) mejoramiento de la sensibilidad de la insulina, (f) mejoramiento en los niveles de los triglicéridos en el suero, (g) reducción de los niveles LDL, (h) aumento de los niveles de

HDL, (i) reducción de los niveles del colesterol total, o (i) cualquier combinación de los anteriores.

La invención se describe adicionalmente abajo.

5 A. Términos

Los siguientes términos se definen abajo mediante su uso a través de esta descripción.

"Alquilo" incluye opcionalmente hidrocarburos ramificados y de cadena lineal sustituidos opcionalmente con al menos un hidrógeno removido, para formar un grupo radical. Los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo y así sucesivamente. El alquilo incluye cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Alquenilo" incluye radicales de hidrocarburo ramificados y de cadena lineal opcionalmente sustituidos como los anteriores, con al menos un enlace doble carbono-carbono (sp^2). Los alquenos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, hexa-2,4-dienilo, y así sucesivamente. Los radicales de hidrocarburo que tienen una mezcla de enlaces dobles y enlaces triples tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinos en la presente. El alquenilo incluye cicloalquenilo. Las *Cis* y *trans* o formas (E) y (Z) se incluyen dentro de la invención.

"Alquinilo" incluye radicales hidrocarburo ramificados y de cadena lineal sustituidos opcionalmente como los anteriores, con al menos un enlace triple carbono-carbono (sp). Los alquinilos incluyen etinilo, propinilos, butinilos y pentinilos. Los radicales de hidrocarburo que tienen una mezcla de
5 enlaces dobles y enlaces triples tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinilos en la presente. El alquinilo no incluye cicloalquinilo.

"Alcoxi" incluye un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal opcionalmente sustituido con un enlace de oxígeno terminal del grupo alquilo para el resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi,
10 butoxi, t-butoxi, pentoxi y así sucesivamente. "Aminoalquilo", "tioalquilo", y "sulfonilalquilo" son análogos del alcoxi, que reemplazan al átomo del oxígeno terminal del alcoxi con, respectivamente NH (o NR), S y SO₂. El heteroalquilo incluye alcoxi, aminoalquilo, tioalquilo y así sucesivamente.

"Ariilo" incluye fenilo, naftilo, bifenililo, tetrahidronaftilo, indenilo, y
15 así sucesivamente, cualquiera de los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos. Ariilo también incluye grupos arilalquilo tales como bencilo, fenotipo y fenilpropilo. El ariilo incluye un sistema de anillo que contiene un anillo aromático carbocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho sistema puede ser bicíclico, puente y/o fusionado. El sistema puede incluir
20 anillos que son aromáticos, parcialmente o completamente saturados. Ejemplos de sistemas de anillo incluyen indenilo, pentalenilo, 1-4-dihidronaftilo, indanilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, indolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo, y así sucesivamente.

"Heterociclilo" incluye anillos aromáticos y no aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen átomos de carbono y al menos un heteroátomo (O, S, N) o porciones heteroátomos (SO₂, CO, CONH, COO) en el anillo. A menos que se indique otra cosa, un radical heterociclilo puede tener una valencia que se conecta al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, tal como 3-furilo o 2-imidazolilo, o a través de un heteroátomo tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. Preferiblemente, un heterociclilo monocíclico tiene entre 5 y 7 átomos de anillo, o entre 5 y 6 átomos de anillo, puede haber entre 1 y 5 heteroátomos o porciones de heteroátomos en el anillo, y preferiblemente entre 1 y 3, o entre 1 y 2. Un heterociclilo puede ser saturado, insaturado, aromático (por ejemplo, heteroarilo), no aromático o fusionado.

El heterociclilo incluye también anillos fusionados, por ejemplo, bicíclicos tales como aquellos condensados opcionalmente con un anillo aromático de cinco o seis miembros heterocíclico o carbocíclico opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el "heteroarilo" incluye un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno condensados con un anillo aromático heterocíclico o carbocíclico de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido. Dicho anillo aromático de cinco o seis miembros heterocíclico condensado con dicho anillo aromático de cinco o seis miembros puede contener 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno donde éste tiene un anillo de seis miembros, o 1, 2 ó 3

heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre donde éste tiene un anillo de cinco miembros.

Ejemplos de heterociclos incluyen tiazolilo, furilo, tienilo, piranilo, isobenzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, furazanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imdazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo y morfolinilo. Por ejemplo, radicales heterociclos o hetrocíclicos preferidos incluyen morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piridilo, ciclohexilimino, tienilo y más preferiblemente, piperidilo o morfolinilo.

Ejemplos que ilustran el heteroarilo son tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo.

"Acilo" se refiere a una porción carbonilo unido ya sea a un átomo de hidrógeno (es decir, un grupo formilo) o a una cadena alquenilo o alquilo sustituida opcionalmente, o heterociclo.

"Halo o Halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo, y preferiblemente fluoro o cloro como un sustituyente en un grupo alquilo, con uno o más átomos halo, tal como trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, difluorometoxi, o fluorometiltio.

"Alcanodiilo" o "alquilenio" representa radicales alcanos bivalentes opcionalmente sustituidos con una cadena ramificada o lineal tal como por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno.

"Alquenodiilo" representa análogos como los de arriba, radicales alqueno sustituidos opcionalmente de cadena ramificada o lineal tales como por ejemplo, propenileno, butenileno, pentenileno o hexenileno. En tales radicales, preferiblemente el átomo de carbono que enlaza a un nitrógeno no

5 **debe ser insaturado.**

"Aroilo" se refiere a una porción carbonilo unida a un grupo heteroarilo o arilo sustituido opcionalmente, en donde el arilo y heteroarilo tienen las definiciones proporcionadas arriba. En particular, el benzoilo es fenilcarbonilo.

10 **Como se define en la presente, dos radicales junto con el átomo(s) al cual se unen para formar un anillo heterocíclico o anillo carbocíclico de 4 a 7, 5 a 7, o 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos, en los que el anillo puede ser saturado, insaturado o aromático. Dichos anillos pueden ser como se definieron arriba en la sección de la Breve descripción de**

15 **la Invención. Ejemplos particulares de tales anillos son como sigue en la siguiente sección.**

"Sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres y amidas que encuentran una relación beneficio/riesgo razonable,

20 **farmacológicamente efectiva y adecuada para estar en contacto con los tejidos de pacientes sin una toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica. Estas sales, ésteres y amidas pueden ser por ejemplo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo C₂₋₁₀, o sales heterocíclicas no aromáticas C₂₋₁₀, ésteres**

y amidas. Se prefieren las sales, ácidos libres y ésteres que las amidas del grupo de los ácidos carboxilato/carboxílico terminal en la izquierda de la fórmula (I). Las sales representativas incluyen bromohidrato, clorohidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, 5 estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato. Estos pueden incluir cationes alcalinotérreos y metálicos alcalinos tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina tales como tetrametil amonio, 10 metilamina, trimetilamina y etilamina. Ver ejemplo, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 que se incorpora en la presente por la referencia. Las amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención incluyen aquellos derivados de amoníaco, alquil C₁₋₆ aminas primarias y di(alquil C₁₋₆)aminas secundarias. Las aminas 15 secundarias incluyen porciones de anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las aminas preferidas se derivan del amoníaco, aminas primarias alquilo C₁₋₃, y di(alquil C₁₋₂)aminas. Los ésteres farmacéuticamente aceptables representativos de la invención incluyen alquilo 20 C₁₋₇, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo, y ésteres de fenil(C₁₋₆)alquilo. Los ésteres preferidos incluyen metilo y ésteres de etilo.

"Paciente" o "sujeto" incluyen mamíferos tales como humanos y animales (perros, gatos, caballos, ratas, conejos, ratones, primates no

humanos) que necesitan de la observación, experimento, tratamiento o prevención en conexión con la condición o enfermedad principal. Preferiblemente, el paciente o sujeto es un humano.

5 "Composición" incluye un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades especificadas así como en cualquier producto que resulta de combinaciones de los ingredientes específicos en las cantidades especificadas.

10 "Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" significa que la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que extrae la respuesta medicinal o biológica en un sistema del tejido, animal o humano que se persigue por un investigador, veterinario, doctor u otro médico, que incluye la mitigación de los síntomas de la condición o desorden que se trate.

15 Con respecto a varios radicales en la descripción y en las reivindicaciones, se hacen tres comentarios en general. El primer comentario se refiere a la valencia. Como con todos los radicales hidrocarburo, ya sea saturados, insaturados o aromáticos, y si son o no cíclicos, de cadena lineal o ramificada, y también de igual manera con todos los radicales heterocíclicos, cada radical incluye radicales sustituidos del tipo monovalente y bivalente, y
20 radicales multivalentes como se indican en el contexto de las reivindicaciones. El contexto indicará que el sustituyente es un radical alquileo o hidrocarburo con al menos dos átomos de hidrógeno (bivalente) o más átomos de hidrógeno removidos (multivalentes). Un ejemplo de un radical bivalente que

enlaza dos pares de la molécula es Y en la fórmula (I) que enlaza a un fenilo sustituido con R₅, R₆ y R₇ en el resto de la molécula.

Segundo, se comprende que los radicales o fragmentos de la estructura como se definen en la presente, incluyen radicales sustituidos o fragmentos de la estructura. Los hidrocarbilos incluyen radicales monovalentes que contienen carbono e hidrógeno tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo (ya sea aromático o insaturado), así como radicales divalentes correspondientes (o multivalentes) tales como alquilenos, alquenilenos, fenilenos y así sucesivamente.

Los heterocarbilos incluyen radicales monovalentes y divalentes (o multivalentes) que contienen carbono, opcionalmente hidrógeno, y al menos un heteroátomo. Ejemplos de heterocarbilos monovalentes incluyen acilo, aciloxi, alcoxiacilo, heterocicilo, heteroarilo, aroilo, benzoilo, dialquilamino, hidroxialquilo, y así sucesivamente. Usando "alquilo" como un ejemplo, se comprenderá que "alquilo" incluye alquilo sustituido que tiene uno o más sustituciones tales como entre 1 y 5, 1 y 3, ó 2 y 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser los mismos (dihidroxi, dimetilo), similar (clorofluoro), o diferentes (clorobencilo o aminometilo sustituidos). Ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo, y 3-yodociclopentilo), hidroxialquilo (tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, aminoalquilo (tal como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, y 2-aminopropilo), nitroalquilo, alquilalquilo y así sucesivamente.

Un grupo di(alquil C₁₋₆)amino incluye independientemente grupos alquilo sustituidos para formar por ejemplo, metilpropilamino e isopropilmetilamino, además de grupos dialquilamino que tienen dos del mismo grupo alquilo tal como dimetil amino o dietilamino.

- 5 Tercero, se piensa solamente en compuestos estables. Por ejemplo, donde hay un grupo NR₁₁R₁₂, y R puede ser un grupo alquenilo, el enlace doble es la menos un carbono removido del nitrógeno para evitar la formación de enamina. De igual manera, donde -(CH₂)_p-N-(CH₂)_q- puede ser insaturado, el átomo(s) de hidrógeno apropiados se (son) incluidos o imitados,
- 10 como se muestra en -(CH₂)-N=(CH)-(CH₂)- o -(CH₂)-NH-(CH)=(CH)-.

Los compuestos de la invención se describen además en la siguiente sección.

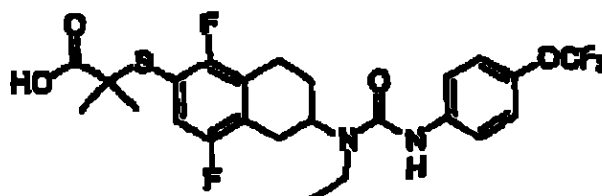
15 **B. Compuestos**

- La presente invención presenta composiciones que contienen y los métodos de uso de los compuestos de la fórmula (I) como se describe en la sección de la Breve Descripción de arriba. Los ejemplos incluyen aquellos compuestos en donde: (a) uno de R₁ y R₂ es metilo o etilo; (b) en donde cada
- 20 uno de R₁ y R₂ es metilo; (c) R₁ y R₂ tomados juntos son ciclobutilo o ciclopentilo; (d) R₃ es H; (e) R₄ es H o C₂₋₇ alquilo; (e) R₄ es H o C₂₋₅ alquilo; (f) R₄ es etilo; (g) R₄ es H; (h) n es 1; (i) n es 2; (j) Y es NHCH₂; (k) Y es NH; (l) X es S; (m) X es O; (n) al menos uno de R₅ y R₇ es H; (O) R₈ es C₁₋₄ alquilo,

halometoxi, o halotiometoxi; (p) R_6 es t-butilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorotiometoxi, difluorometoxi, o dimetilamino; (q) R_3 es H, R_4 es C_{2-7} alquilo, e Y es NH; (r) R_4 es C_{2-5} alquilo; (s) R_6 es ciclopropilmetilo, isopropilo, isobutilo, metiletilamino, o dietilamino; (t) el enantiómero (S) en la
 5 posición C-2 en el indano o tetralina; (u) el enantiómero (R) en la posición C-2 en el indano o tetralina; (v) donde R_{15} es C_{1-7} alquilo, [di(C_{1-2} alquilo)amino](C_{1-8} alquilenilo), (C_{1-3} alcoxiacilo)(C_{1-8} alquilenilo), C_{1-8} alcoxi, C_{3-7} alquenilo, o C_{3-8} alquinilo; (w) R_6 es trifluorometiltio o trifluorometoxi; o (x) combinaciones de los de arriba.

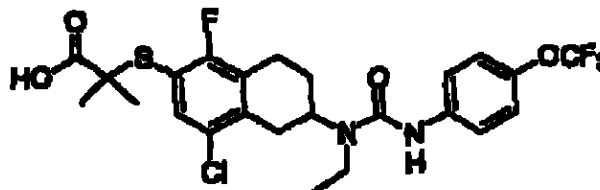
10

Los compuestos preferidos adicionales incluyen:



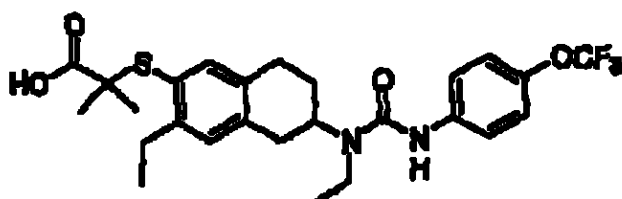
15

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-1,4-difluoro-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

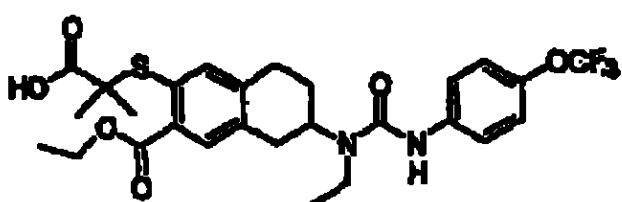


20

Ácido 2-{4-cloro-6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-1-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

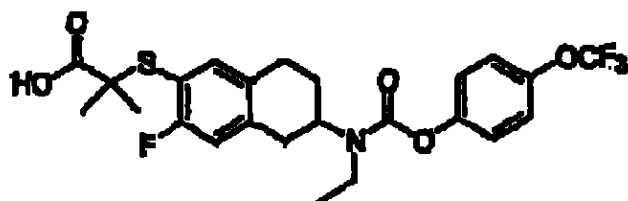


- 5 **Ácido 2-{3-etil-6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico**



10

- Éster etilo del ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etilsulfanil)-7-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico**



15

- Ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxifenoxycarbonil)-amino]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico**

20

- Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico**

- Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-**

tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-

tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-

5 tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-

tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-hidroxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-
2-metilpropiónico

10 Ácido 2-{6-[4-aminofenil]-1-etil-ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-
metilpropiónico

Los compuestos más preferidos se seleccionan de:

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-
tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

15 Ácido 2-{6-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-
tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-
ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

20 Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-
ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluro-5,6,7,8-
tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; y

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-

5-ilsulfanil}propiónico.

Compuestos Relacionados

La invención proporciona los compuestos descritos y
5 cercanamente relacionados, formas farmacéuticamente aceptables de los
compuestos descritos, tales como sales, ésteres, amidas, ácidos, hidratos y
formas solvatadas de los mismos, formas enmascaradas y protegidas; y
mezclas racémicas, o formas enantioméricamente u óptimamente puras. Los
compuestos relacionados también incluyen los compuestos de la invención
10 que se modifican para ser detectables, por ejemplo, etiquetados
isotrópicamente con ^{18}F para usarse como una sonda en la tomografía de
emisión de positrón (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón
sencilla (SPECT).

La invención también incluye los compuestos descritos que
15 tienen uno o más grupos funcionales (por ejemplo, hidroxilo, amino, o
carboxilo) enmascarados por un grupo protector. Ver, por ejemplo, Greene
and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., (1999) John Wiley
& Sons, NY. Algunos de estos compuestos enmascarados o protegidos son
farmacéuticamente aceptables, otros pueden ser útiles como intermediarios.
20 Los intermediarios sintéticos y procesos descritos en la presente invención, y
modificaciones menores de los mismos, están también dentro del alcance de
la invención.

Grupos Protectores de Hidroxilo

La protección para el grupo hidroxilo incluye ésteres de metilo, ésteres de metilo substituidos, ésteres de etilo substituidos, ésteres de metilo substituidos, ésteres de etilo substituidos, ésteres de bencilo substituidos y

5 ésteres de sililo.

Ésteres de metilo substituidos

Los ejemplos de ésteres de metilo substituidos incluyen metioximetilo, metiltiommetilo, t-butiltiommetilo, benciloximetilo, p-

10 metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, t-butoximetilo.

Ésteres de etilo substituidos

Los ejemplos de ésteres de etilo substituidos incluyen 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, t-

15 butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, y bencilo.

Ésteres de bencilo substituidos

Los ejemplos de ésteres de bencilo substituidos incluyen p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-

20 cianobencilo, p-fenilbencilo, difenilmetilo.

Ésteres

Además de los éteres, un grupo hidroxilo puede ser protegido

33
22

como un éster. Los ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, benzoato.

5 Sulfonatos

Los ejemplos de sulfonatos incluyen sulfato, metansulfonato (mesilato), bencilsulfonato, y tosilato.

Grupos Amino Protectores

- 10 La protección del grupo amino incluye carbamatos, amidas, y grupos protectores de NH especiales.

Los ejemplos de carbamatos incluyen carbamatos de metilo y etilo, carbamatos de etilo substituidos, carbamatos de escisión asistido, carbamatos de escisión fotolítica, derivados de tipo urea, y carbamatos

- 15 misceláneos.

Carbamatos

Los ejemplos de carbamatos de metilo y etilo incluyen metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, y 4-metoxifenacilo.

- 20 Etilo substituido

Los ejemplos de carbamatos de etilo substituidos incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo, t-butilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromobencilo, p-clorobencilo, 2,4-

diclorobencilo y difenilmetilo.

Escisión fotolítica

Los ejemplos de escisión fotolítica incluyen m-nitrofenilo, 3,5-
5 dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, y fenil(o-nitrofenil)metilo.

Amidas

Los ejemplos de amidas incluyen N-formilo, N-acetilo, N-
10 tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-piridilcarboxamida, N-benzoilo, N-p-fenilbenzoilo, y ftaloilo.

Protección para el Grupo Carbonilo

Acetales y cetales cíclicos

15 Los ejemplos de acetales cíclicos y cetales incluyen 1,3-dioxanos y 5-metilen-1,3-dioxano.

Protección para el Grupo Carboxilo

20 Ésteres

Ésteres de metilo substituidos

Los ejemplos de ésteres de metilo substituidos incluyen 9-
fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiométilo, metoxietoximetil, 2-

(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, fenacilo, p-bromofenacilo, α -metilfenacilo, y p-metoxifenacilo. Los ejemplos de ésteres también incluyen ésteres de alquilo de cadena recta o ramificada tales como tert-butilo, etilo, propilo, isopropilo, y butilo.

5

Ésteres de bencilo substituidos

Los ejemplos de ésteres de bencilo substituidos incluyen trifenilmetilo, difenilmetilo, 9-antrilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, piperonilo, 4-picolilo y p-P-bencilo.

10

Ésteres de sililo

Los ejemplos de ésteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, i-propildimetilsililo, fenildimetilsililo y di-t-butilmetilsililo.

15

C. Métodos sintéticos

La invención proporciona métodos para hacer los compuestos descritos de conformidad con los métodos sintéticos tradicionales así como métodos sintéticos de matriz o combinación. Los Esquemas de Reacción 1 hasta 10 describen las rutas sintéticas sugeridas. Usando estos Esquemas de Reacción, las guías de abajo, y los ejemplos, la persona de experiencia en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado que están dentro de la invención.

20

Alguien de experiencia en la técnica reconocerá que la síntesis de los compuestos de la presente invención puede efectuarse al adquirir un intermediario o compuesto intermediarios protegidos descritos en cualesquiera de los esquemas descritos en la presente. Alguien de experiencia en la técnica reconocerá además que durante cualesquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualesquiera de las moléculas concernientes. Esto puede realizarse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Estos grupos protectores pueden removerse en una etapa conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

Los ejemplos de las rutas sintéticas descritas incluyen los Ejemplos Sintéticos 1 hasta 57. Los compuestos análogos a los compuestos objetivo de estos ejemplo pueden hacerse, y en muchos casos, se hacen, de conformidad con rutas similares. Los compuestos descritos son útiles en la investigación básica y como agentes farmacéuticos como se describe en la siguiente sección

20 Guía General

Una síntesis preferida de la Fórmula 14, cuando X es S (y R₃ es H) se demuestra en los Esquemas de Reacción 1-5.

Las abreviaturas o acrónimos usados en la presente incluyen:

37
30

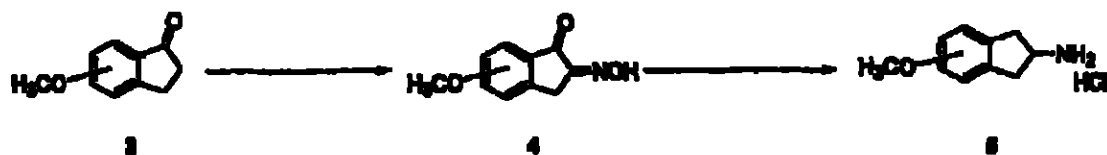
AcOH (ácido acético glacial); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida); DCE (1,2-dicloroetano); DIC (clorohidrato de cloruro de 2-dimetilaminoisopropilo); DIEA (diisopropiletilamina); DMF (dimetilformamida); EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); EtOAc (acetato de etilo); mCPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico); NMI (1-metilimidazol); TEA (triethylamina); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); TMEDA (N,N,N',N'-tetrametil-etilendiamina).

ESQUEMA DE REACCIÓN 1

10

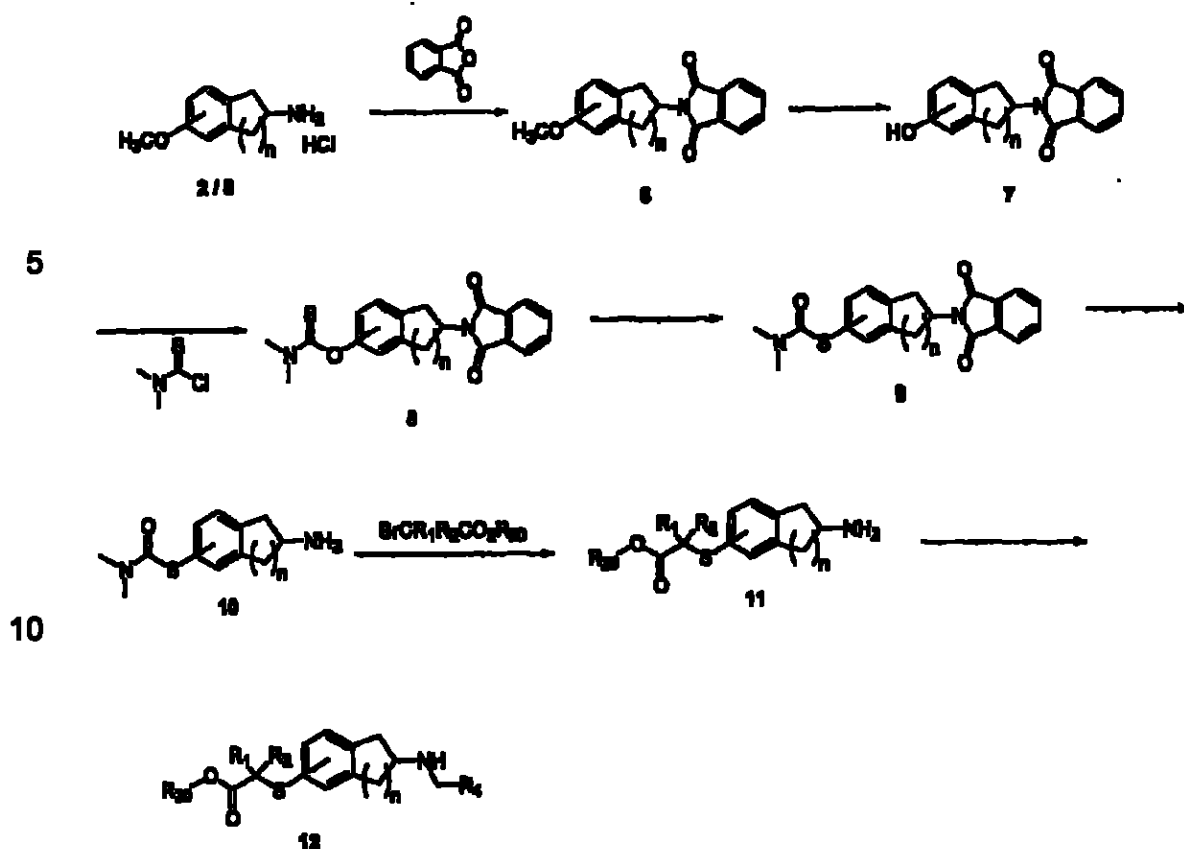


De conformidad con el Esquema de Reacción 1, las tetralinas pueden hacerse por la conversión del compuesto 1 hasta el compuesto 2. Por ejemplo, una metoxi-2-tetralona, tal como 6-metoxi-2-tetralona, puede tratarse con un reactivo tal como acetato de amonio o amoniaco, o hidroxil amina. La imina correspondiente puede reducirse con un agente reductor apropiado, tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o triacetoxiborohidruro de sodio y la oxima resultante puede reducirse catalíticamente usando paladio o platino en un solvente prótico polar, tal como metanol, etanol o acetato de etilo, para obtener un compuesto racémico 2. La preparación de la sal de clorohidrato puede ser fácilmente completada por alguien con habilidad en la técnica.

ESQUEMA DE REACCION 2

5

De conformidad con el Esquema de Reacción 2, los indanos pueden prepararse por la conversión de un compuesto 3 a un compuesto 5. Por ejemplo, cuando una metoxi indanona, tal como 5-metoxi-1-indanona, se trata con un agente acilante, tal como nitrito de butilo o nitrito de isoamilo en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico en un solvente polar, tal como metanol o éter, una ceto-oxima 4 se obtuvo. La reducción de un compuesto 4 puede realizarse al usar el agente reductor apropiado, tal como hidruro de aluminio litio o hidrógeno y un catalizador, tal como paladio o platino, en un solvente apropiado, tal como ácido acético – ácido sulfúrico, THF, o metanol a una temperatura apropiada. La elección de los métodos de formación de sal puede ser fácilmente determinada por alguien con habilidad en la técnica.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3

15 De conformidad con el Esquema de Reacción 3, el compuesto 2
ó 5 puede convertirse al compuesto 12. Por ejemplo, cuando un clorhidrato
de amina racémico se trata con una base, tal como hidruro de sodio o hidruro
de litio en un solvente aprótico polar, tal como DMF o THF y posteriormente se
hace reaccionar con un anhídrido, tal como anhídrido ftálico a temperaturas
20 elevadas, puede proporcionarse una imida cíclica 6. La escisión de ésteres de
metil arilo de la Fórmula 6 a un compuesto de la Fórmula 7 puede realizarse
usando un ácido Lewis tal como tribromuro de boro, tricloruro de boro, cloruro
de aluminio o yoduro de trimetilsililo en solventes apróticos, no polares, tales

como tolueno, diclorometano, o dicloroetano con o sin enfriamiento. La acilación de fenoles de la Fórmula 7 a un compuesto de la Fórmula 8 puede realizarse usando cloruros de tiocarbamoilo, tales como cloruro de dimetilaminotiocarbamoilo o cloruro de dietiltiocarbamoilo y una amina

5 terciaria, no reactiva, tal como trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o 1,4-diazabicyclo[2.2.2.]octano en un solvente aprótico tal como diclorometano, DMF, o THF con o sin enfriamiento. Los compuestos de la Fórmula 8 pueden reconfigurarse térmicamente para los compuestos de la Fórmula 9 a temperaturas entre 180°C hasta 350°C, ya sea puro como una

10 fusión o usando solventes de alta ebullición tales como DOWTHERM® A (una mezcla de bifenilo y bifenil éter sólido vendida por, por ejemplo, Fluka Chemical Corp., Milwaukee, WI USA), N,N-dimetilanilina, difenil éter o decalina. Los compuestos de la Fórmula 10 pueden prepararse de los compuestos de la Fórmula 9 por tratamiento con un nucleófilo aceptable, tal

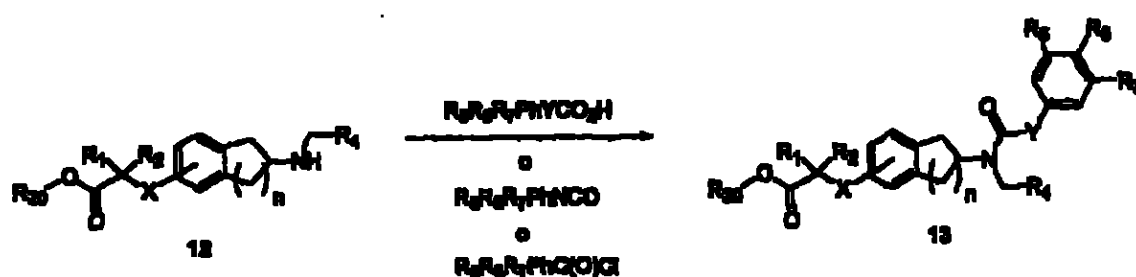
15 como hidrazina, sulfuro de sodio o metilamina en un solvente polar apropiado tal como etanol o THF a temperaturas elevadas. La conversión de la Fórmula 10 a los compuestos de la Fórmula 11 puede realizarse usando un reactivo apropiado, tal como hidróxido de potasio en un solvente alcohólico, tal como etanol o metanol, o hidruro de aluminio litio en THF o éter, seguido por

20 alquilación usando un haluro de alquilo apropiadamente substituido, tal como 2-bromoisobutirato de tert-butilo, bromoacetato de etilo, o 2-bromobutirato de etilo y un agente reductor, tal como borohidruro de litio o borohidruro de sodio. Los compuestos de la Fórmula 11 pueden substituirse para proporcionar los

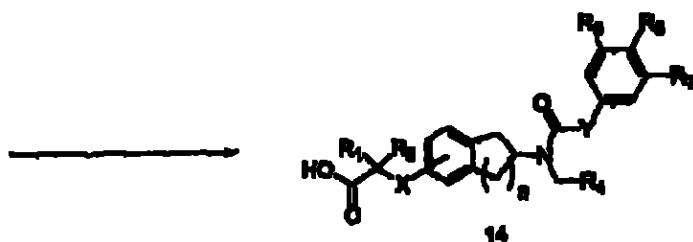
compuestos de la Fórmula 12 usando un ácido carboxílico o un cloruro ácido y un agente reductor apropiado tal como borano-THF o borano-dimetilsulfuro, usando solventes apróticos tales como THF, diclorometano, o hexanos. Alternativamente, la sustitución pueden completarse usando un aldehído y un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en solventes apróticos apropiados, tales como THF, diclorometano o dicloroetano.

ESQUEMA DE REACCIÓN 4

10



15

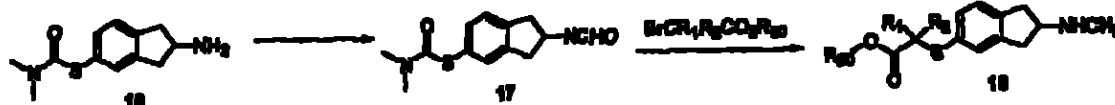


De conformidad con el Esquema de Reacción 4, los compuestos de la Fórmula 13 pueden prepararse de los compuestos de la Fórmula 12 por acilación de una amina secundaria con un ácido acético de arilo, usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo puro o en tolueno o diclorometano con o sin DMF catalítico. Alternativamente, el acoplamiento puede realizarse usando

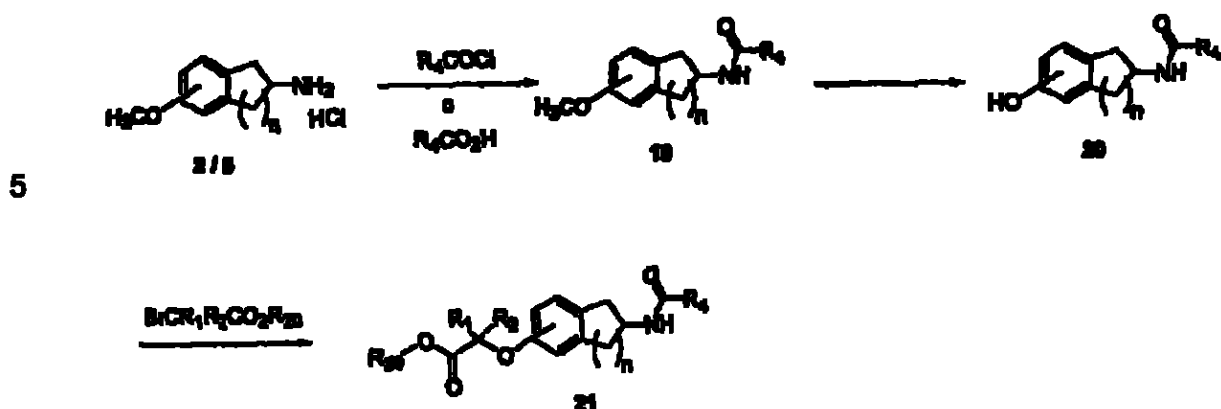
puede fácilmente determinarse por alguien de habilidad en la técnica para proporcionar los compuestos de la Fórmula 16.

ESQUEMA DE REACCIÓN 6

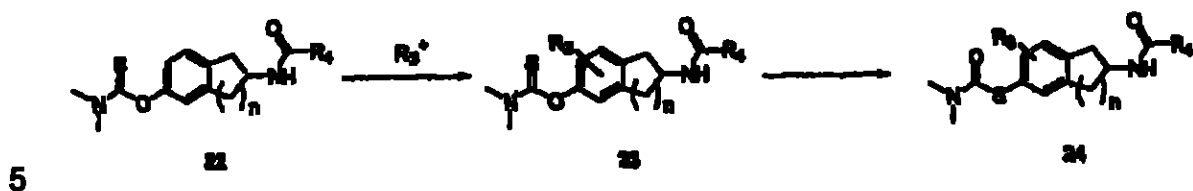
5



Un compuesto de la Fórmula 18 puede prepararse de un compuesto de la Fórmula 10 como se demostró en el Esquema de Reacción 6. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula 10 puede tratarse con formiato de etilo o formiato de amonio ya sea puro o en la presencia de un solvente aceptable, tal como diclorometano o dicloroetano con o sin calentamiento para proporcionar un compuesto de la Fórmula 17. Los compuestos de la Fórmula 17 pueden convertirse a compuestos de la Fórmula 18 al usar un reactivo apropiado, tal como hidruro de aluminio litio en un solvente aceptable, tal como THF o éter seguido por alquilación usando un alquil haluro apropiadamente substituido, tal como tert-butil 2-bromoisobutirato, bromoacetato de etilo, o 2-bromobutirato de etilo y un agente reductor, tal como borohidruro de litio o borohidruro de sodio.

ESQUEMA DE REACCION 7

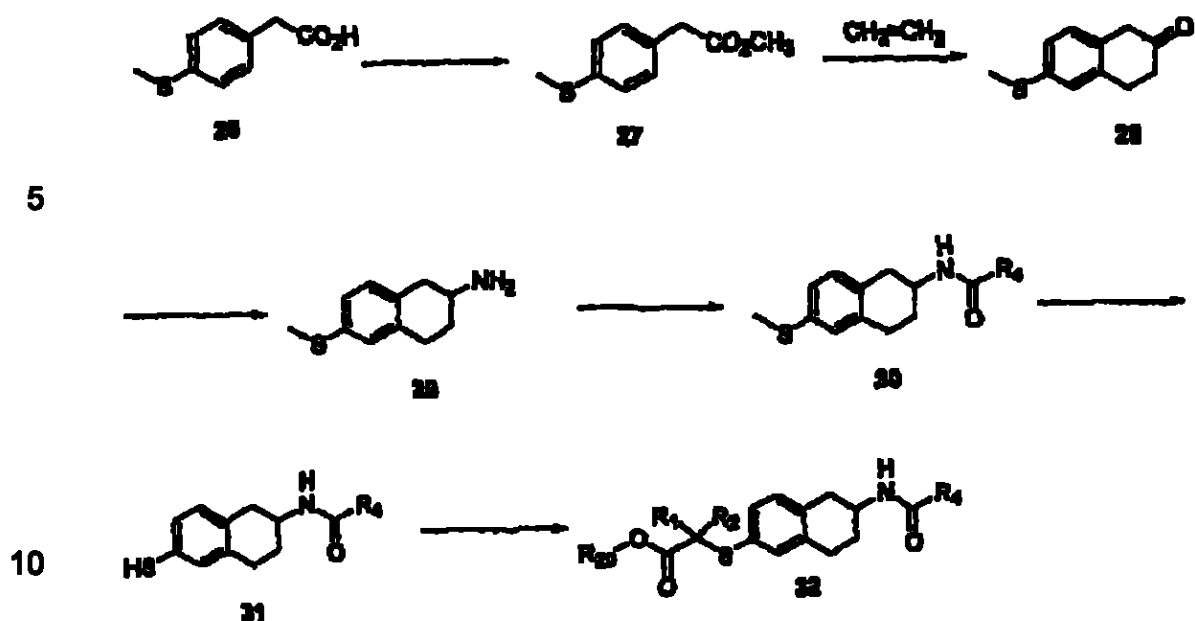
- 10 Una síntesis preferida de la fórmula 21, cuando X es O (y R_3 es H) se demuestra en el esquema de reacción 7. Por ejemplo, cuando los compuestos de la fórmula 2 ó 5 se acilaron con un ácido carboxílico o un cloruro del ácido como se describe previamente, los compuestos de la fórmula 19 se prepararon. La escisión de éster de aril metilo de la fórmula 19 a un
- 15 compuesto de la fórmula 20 puede terminarse usando un ácido Lewis tal como tribromuro de boro, tricloruro de boro, cloruro de aluminio o yoduro de trimetilsililo en solventes apróticos no polares tales como tolueno, diclorometano, o dicloroetano con o sin enfriamiento. Los compuestos de la fórmula 20 pueden convertirse a compuestos de la fórmula 21 por tratamiento
- 20 con una base apropiada, tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidróxido de potasio y un alquil haluro substituido apropiadamente, tal como tert-butil 2-bromoisobutirato, bromoacetato de etilo, o etil 2-bromobutirato en un solvente aceptable, tal como DMF o metanol.

ESQUEMA DE REACCION 8

Los compuestos de la fórmula 24 pueden prepararse de los compuestos de la fórmula 22 como se demuestran en el esquema de reacción 8. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula 22 puede tratarse con una base apropiada, tal como butil litio o sec-butil litio en un solvente apropiado, tal como éter o THF, con o sin TMEDA y enfriamiento y el electrófilo apropiado, tal como alquil haluros, aldehídos, o disulfuros para compuestos apropiados de la fórmula 23. Los compuestos de la fórmula 23 pueden convertirse a los compuestos de la fórmula 24 en una manera análoga a aquellos descritos en el esquema de reacción 3 para la transformación del compuesto 8 al compuesto 9.

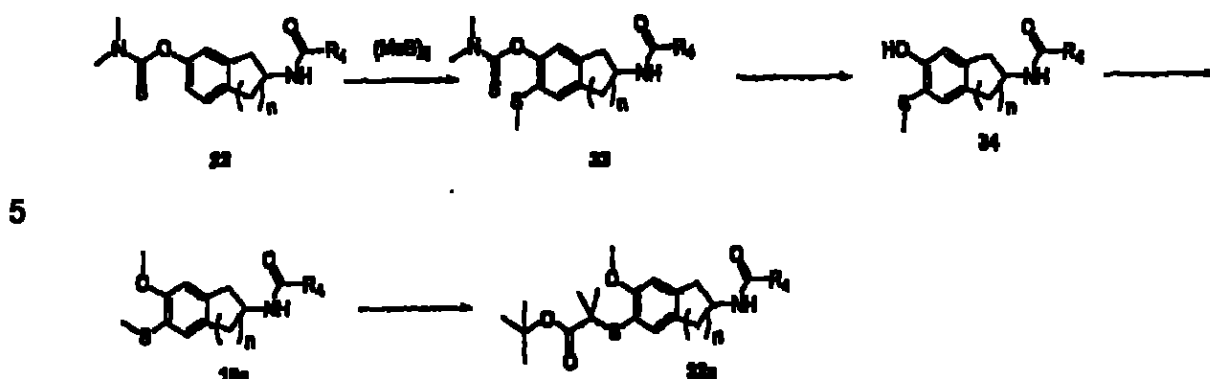
10

15

ESQUEMA DE REACCION 9

Una síntesis alternativa hacia los compuestos de la fórmula 32 se resume en el esquema de reacción 9. Por ejemplo, cuando el ácido 4-metiltiofenil acético, la fórmula 26, se trata con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en la presencia de metanol, se proporcionó un compuesto de la fórmula 27. El tratamiento de los compuestos de la fórmula 27 con un ácido Lewis, tal como cloruro de aluminio, en un solvente clorado tal como cloroformo o dicloroetano, en la presencia de un alqueno, tal como etileno, proporciona tetralonas de la fórmula 28. Usando el procedimiento resumido en el esquema de reacción 1, las tetralinas de la fórmula 29 pueden prepararse. Los compuestos de la fórmula 29 pueden substituirse para proporcionar los compuestos de la fórmula 30 usando un ácido carboxílico bajo condiciones

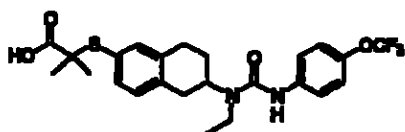
resumidas previamente o un cloruro del ácido con una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un solvente aceptable, tal como diclorometano o dicloroetano. Un compuesto de la fórmula 30 puede convertirse a un compuesto de la fórmula 31 usando un agente oxidante, tal como mCPBA o peróxido de hidrógeno en un solvente aceptable, tal como cloruro de metileno, seguido por tratamiento subsecuente de los compuestos de la fórmula 30 con anhídrido trifluoroacético con o sin un solvente, tal como cloroformo, seguido por el tratamiento con una amina terciaria, tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente aceptable, tal como metanol proporcionando los compuestos de la fórmula 31. Alternativamente, la desprotección del tio éter en compuestos de la fórmula 30 pueden obtenerse usando una base, tal como sulfuro de tert-butil sodio, sodio, sodio metil tiol en un solvente aceptable, tal como DMF, N-metil-2-pirrolidona o amoniaco para proporcionar los compuestos de la fórmula 31. Usando análogos químicos que se describen en el esquema de reacción 3 para la transformación del compuesto 10 a compuesto 11, los compuestos de la fórmula 31 pueden convertirse fácilmente a los compuestos de la fórmula 32.

ESQUEMA DE REACCION 10

- De conformidad con el esquema de reacción 10, los compuestos
- 10 de la fórmula 22 pueden convertirse fácilmente a los compuestos de la fórmula 32a, donde $R_3 = OCH_3$. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula 22 pueden tratarse con una base apropiada, tal como butil litio o sec-butil litio en un solvente apropiado, tal como éter o THF, con o sin TMEDA y enfriamiento, y el
- 15 disulfuro apropiado, tal como disulfuro de dimetil o disulfuro de dibencilo para proporcionar los compuestos de la fórmula 33. La eliminación del dimetilamino tiocarbamato de los compuestos de la fórmula 33 se obtiene usando hidróxido de potasio o sodio en un solvente apropiado, tal como agua, metanol, o etanol con o sin calentamiento, para proporcionar los compuestos de la fórmula 34.
- Los compuestos de la fórmula 34 pueden metilarse para proporcionar los
- 20 compuestos de la fórmula 19a por usar yoduro de metilo, dimetilsulfato, o diazometano en un solvente apropiado, tales como DMF, metanol, o diclorometano, con o sin base, tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio. Usando química análoga a aquella descrita en el esquema de

reacción 9 para la transformación de los compuestos de la fórmula 30 a los compuestos de la fórmula 32, los compuestos de la fórmula 32a pueden sintetizarse fácilmente de los compuestos de la fórmula 19a.

5 Ruta 1



Ácido 2-[6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenilureido)-5,6,7,8-tetrahidronaftal-2-
10 ilsulfanil]-2-metil-propiónico.

Compuesto 1.0 (Ejemplo 1)

A. Clorohidrato de 6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina.

Esquema de reacción 1. A una solución de 6-metoxi-2-tetralona
15 (10.0 g; 56.7 mmol) disuelta en MeOH (400 mL) se le agregó acetato de
amonio (65 g; 0.84 mol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a
temperatura ambiente. A la reacción se le agregó entonces cianoborohidruro
de sodio (17.8 g; 0.28 mol) y la reacción se puso a reflujo durante 1-2 horas.
La reacción se enfrió, el solvente se removió bajo presión reducida, el residuo
20 se diluyó con EtOAc y se agregó NaOH 1N para apagar la reacción. La fase
acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó
sobre Na₂SO₄, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida para
proporcionar un residuo crudo el cual se purificó por cromatografía

instantánea (SiO_2) eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (10%) para proporcionar 5.0 g (50%) de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina como un aceite oscuro. A una solución del compuesto del título en éter (100 mL) enfriada a 0°C , se burbujó HCl (g) hasta que la solución se saturó. La
5 suspensión se agitó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido restante se trituró con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó bajo presión reducida para proporcionar 4.9 g del clorhidrato de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina como un sólido blanco.

10 CL/EM: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$: m/z 178 ($M+1$)

C. 2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)isoindol-1,3-diona.

Esquema de reacción 3. A una suspensión agitada de NaH al 60% (6 g; 0.182 mmol) en DMF (400 mL), se le agregó 6-metoxi-1,2,3,4-
15 tetrahidronaftalen-2-ilamina (30 g; 0.140 mol), en porciones a 0°C . La mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. El anhídrido ftálico (20.7 g; 0.139 mol) se le agregó en 1 porción a temperatura ambiente, durante lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional seguido por 18 horas a 120°C . La reacción se permitió que se
20 enfriara hasta temperatura ambiente, se diluyó con H_2O y se extrajo varias veces con EtOAc . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y el solvente se removió bajo presión reducida. El sólido crudo se trituró con MeOH , se filtró, y se secó bajo vacío

para proporcionar 29.1 g (67%) de 2-(6-metoxi-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il)isoindol-1,3-diona como un sólido blanco opaco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.83-7.86 (m, 2 H), 7.70-7.73 (m, 2H), 6.96-6.99 (d, 1H), 6.67-6.72 (m, 2H), 4.50-4.59 (m, 1H), 3.78 (s, 3H),
5 3.52-3.61 (m, 1 H), 2.95-2.98 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1 H), 2.65-2.76 (m, 1 H),
1.97-2.01 (m, 1 H)

CL/EM: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: m/z 308 (M+1)

C. 2-(6-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)isoindol-1,3-diona.

10 Esquema de reacción 3. A la 2-(6-metoxi-1,2,3,4-
tetrahidronaftalen-2-il)isoindol-1,3-diona (29 g; 94.3 mmol) disuelta en CH_2Cl_2
anhidro (500 mL), enfriada a -60°C , se le agregó una solución 1.0 M de
tribromuro de boro- CH_2Cl_2 (471 mL), gota a gota para mantener la
temperatura de reacción entre -50 hasta -60°C . Una vez completada la
15 adición, la mezcla de reacción se permitió que se entibiara hasta temperatura
ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales. La reacción se enfrió hasta
 0°C , se apagó con NaHCO_3 saturado (400 mL) y se agitó durante 0.5 hora
adicional a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó a fondo con
 H_2O , se suspendió en éter, se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar
20 25.4 g (92%) de 2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)isoindol-1,3-diona
como un sólido blanco opaco.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.11 (bs, 1H), 7.82-7.89 (m, 4
H), 6.84-6.87 (d, 1 H), 6.52-6.56 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 3.45 (bs, 1H),

3.25-3.34 (m, 1 H), 2.73-2.84 (m, 3H), 2.37-2.47 (m, 1 H), 1.94-1.98 (m, 1 H)

CL/EM: $C_{18}H_{15}NO_3$: m/z 294 (M+1)

D. Éster de O-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il] del ácido dimetil-tiocarbámico.

Esquema de reacción 3. A la 2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)isoindol-1,3-diona (25.4 g; 86.5 mmol) disuelta en DMF anhidro (200 mL) se le agregó 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (48.5 g; 4.32 mol) seguido por cloruro de dimetilaminotio-carbamoilo (53.4 g; 4.32 mol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se vació sobre agua con hielo (1 L) y se agitó durante 18 h. El precipitado se filtró, se lavó con H_2O y se secó bajo vacío. El sólido crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 30 g (91 %) del éster de O-[6-(1,3-dioxo-1,3,10 dihidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il] del ácido dimetiltiocarbámico como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83-7.86 (m, 2 H), 7.70-7.73 (m, 2 H), 7.07-7.10 (d, 1H), 6.83-6.86 (m, 2H), 4.54-4.65 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.88-3.09 (m, 3H), 2.64-2.78 (m, 1H), 1.97-2.01 (m, 1H)

CL/EM: $C_{21}H_{20}N_2O_3S$: m/z 381 (M+1)

E. Éster de S-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il] del ácido dimetiltiocarbámico.

Esquema de reacción 3. A un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un condensador a reflujo y barra de agitación, previamente calentado hasta 330°C en un baño de arena, se le agregó éster de O-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il] del ácido dimetiltiocarbámico (5.32 g; 13.9 mmol) en 1 porción. La fusión se agitó durante 7-8 minutos a 330°C, luego se enfrió rápidamente a temperatura ambiente con una corriente de N₂. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 3.1 g (58%) de éster de S-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il] del ácido dimetiltiocarbámico como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82-7.86 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.07-7.10 (d, 1H), 4.52-4.63 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 2.89-3.09 (m, 9H), 2.61-2.75 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1 H)

CL/EM: C₂₁H₂₀N₂O₃S: m/z 381 (M+1)

F. éster de S-[6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il] del ácido dimetiltiocarbámico.

Esquema de reacción 3. Un matraz de 3 cuellos, equipado con un condensador a reflujo y agitador mecánico, se cargó con EtOH (115 mL) y éster de S-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il] del ácido dimetiltiocarbámico (8.7 g; 23.5 mmol). La hidrazina (6.6 mL; 2.11

mol) se le agregó en 1 porción a temperatura ambiente y la reacción se puso a reflujo con agitación mecánica durante 40 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido blanco, gelatinoso, se filtró y se lavó a fondo con éter. Los lavados de éter se combinaron, se evaporaron bajo presión reducida y el residuo crudo se trituró además con éter, se filtró y el éter se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 6.1 g (100%) del éster de S-[6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) del ácido dimetiltiocarbámico como un aceite amarillo.

CL/EM: $C_{13}H_{18}N_2OS$: m/z 251 (M+1)

10

G. éster de tert-butilo del ácido 2-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico.

Esquema de reacción 3. Al éster de S-[6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) del ácido dimetiltiocarbámico (6.1 g; 24.4 mmol), disuelta en MeOH (25 mL) se le agregó una solución de KOH (4.1 g; 73.2 mmol) en MeOH (25 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a reflujo durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El 2-bromoisobutirato de tert-butilo (16.3 g; 73.2 mmol) se le agregó a la solución y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El $NaBH_4$ (9.2 g; 2.44 mol) se le agregó y la reacción se agitó durante 48 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se apagó con H_2O , el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo crudo se dividió entre H_2O y CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre

20

Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 4.7 g (60%) del éster de tert-butilo del ácido 2-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico como un aceite café. CL/EM: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$: m/z 266 (M+1).

5

H. éster de tert-butilo del ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metil propiónico.

Esquema de reacción 3. Al éster de tert-butilo del ácido 2-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (4.7 g; 14.6 mmol), disuelto en CH_2Cl_2 (25 mL), se le agregó DIEA (3.3 mL; 18.9 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. El cloruro de acetilo (1.25 mL; 17.5 mmol) se le agregó gota a gota a una velocidad para mantener la temperatura entre 0-5°C. La reacción se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 1.7 g (32%) del éster de tert-butilo del ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico como un sólido color marrón.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.23-7.26 (m, 2 H), 6.99-7.01 (d, 1 H), 5.46-5.48 (m, 1H), 4.25-4.29 (m, 1H), 3.08-3.15 (dd, 1H), 2.82-2.88 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.01-2.04 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.43 (s, 15H)

CL/EM: $C_{20}H_{29}NO_3S$: m/z 308 (M+1).

I. éster de tert-butilo del ácido 2-(6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico.

5 Esquema de reacción 3. A una solución de éster de tert-butilo del ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (1.7 g; 4.64 mmol) en THF (42 mL) se le agregó una solución 1.0 M de borano-THF (42 mL), gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se permitió que se agitara durante 18 horas a temperatura ambiente, se apagó
10 cuidadosamente con MeOH y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El aceite residual se hizo azeótropo además con MeOH (3x) para proporcionar 1.9 g (100%) de una mezcla del éster de tert-butilo del ácido 2-(6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico y su complejo de borano como un aceite.

15 CL/EM: $C_{20}H_{31}NO_2S \cdot BH_3$: m/z 308 ((M+BH₃) +1)

J. éster de tert-butilo del ácido 2-(6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico.

Esquema de reacción 4. A una mezcla del éster de tert-butilo del
20 ácido 2-(6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico y complejo de borano (1.9 g; 5.2 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ (15 mL) se le agregó 4-trifluorometoxifenil isocianato (1.6 g; 7.8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió bajo presión

reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 1.66 g (58%) del éster de tert-butilo del ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico como una espuma
5 blanca.

CL/EM: $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 497 ($(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8)+1$)

K. ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

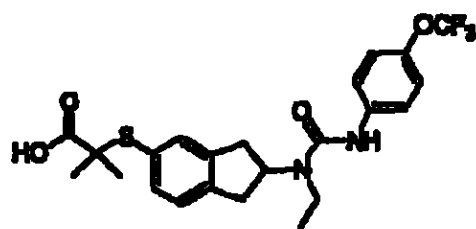
10 Esquema de reacción 4. Al éster de tert-butilo del ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (1.66 g; 3.0 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (15 mL) se le agregó TFA (15 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hora. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por
15 cromatografía instantánea (SiO_2) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 0.643 g (43%) del ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7.45-7.48 (m, 2H), 7.06-7.24 (m, 5H), 4.44 (m, 1H), 3.43-3.45 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 4H), 2.00-2.05 (m, 2H),
20 1.41-1.46 (s, 6H), 1.21-1.29 (m, 3H)

CL/EM: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 497 ($\text{M}+1$)

56
57

Ruta 2



5

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

Compuesto 2.0 (Ejemplo 2)

10 A. 5-metoxiindan-1,2-diona-2-oxima.

Esquema de reacción 2. A una solución de 5-metoxiindan-1-ona (75.8 g; 0.467 mol) en MeOH (1.4 L) a 45°C, se le agregó nitrito de butilo (81 mL; 0.693 mol) gota a gota durante 45 minutos. El HCl concentrado (45 mL) se le agregó entonces a la solución caliente durante 20 minutos y la reacción se permitió que se agitara a 45°C durante 1.5-2 horas adicionales. La suspensión de reacción se enfrió, el precipitado se filtró, se lavó varias veces con MeOH frío, y se secó bajo vacío para proporcionar 55.8 g (62%) de la 5-metoxiindan-1,2-diona-2-oxima como un sólido beige.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.80-7.83 (m, 1H), 6.95 (bs, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.47 (bs, 1 H)

CL/EM: C₁₀H₉NO₃; m/z 192 (M+1)

B. Clorohidrato de 5-metoxiindan-2-ilamina.

Esquema de reacción 2. A la 5-metoxiindan-1,2-diona-2-oxima (55.7 g; 0.291 mol), suspendida en ácido acético glacial (0.99 L) se le agregó H₂SO₄ concentrado (67 mL) seguido por Pd-C al 10% (27 g) y la reacción se
5 mezcló en un aparato Parr bajo H₂ a 4.21 Kg/cm² durante 18 horas. La reacción se purgó con N₂, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con AcOH. El solvente se removió bajo presión reducida hasta 1/5 de volumen y el solvente restante se diluyó con H₂O (500 mL), enfriada a 0°C, y se neutralizó hasta pH 10 con NaOH acuoso al 50%. La fase acuosa se
10 extrajo extensivamente con CHCl₃ varias veces y los extractos se combinaron, se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 77.3 g (66%) de un aceite crudo. El aceite se sometió a cromatografía instantánea (SiO₂) eluyendo con 40:2.2:0.2 CHCl₃:MeOH:NH₄OH para proporcionar 43.8 g (37%) de un aceite
15 obscuro. El aceite se disolvió en éter (1 L), se enfrió a 0°C, y la solución se saturó con HCl (g). El solvente se removió bajo presión reducida y el sólido se trituró con éter, se filtró, y se lavó con éter para proporcionar 43.8 g (30%) del clorohidrato de 5-metoxiindan-2-ilamina como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.08-7.11 (d, 1H), 6.77 (s, 1H),
20 6.69-6.72 (d, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.08-3.19 (m, 2H), 2.57-2.68 (m, 2H), 1.51 (s, 2H)

CL/EM: C₁₀H₉NO₃: m/z 192 (M+1)

P.F.=240-241°C

C. 2-(5-metoxiindan-2-il)isoindol-1,3-diona.

Esquema de reacción 3. A una suspensión de NaH al 60% (8 g; 0.240 mol) en DMF (250 mL), enfriada a 0 °C, se le agregó clorhidrato de 5-metoxiindan-2-ilamina (40.0 g; 0.2 mol) y la suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se le agregó anhídrido ftálico (30 g; 0.2 mol) en 1 porción y la suspensión se agitó durante 1-1.5 h adicionales a temperatura ambiente seguido por agitación a 120°C durante 96 h. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O, el precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc, MeOH y se secó bajo vacío para proporcionar 25.2 g (43%) de 2-(5-metoxiindan-2-il)isoindol-1,3-diona como un sólido blanco. La fase orgánica se lavó con H₂O, se evaporó bajo presión reducida y el sólido se trituró con MeOH, se filtró, y se secó para proporcionar 19.7 adicional (33%) g de 2-(5-metoxiindan-2-il)isoindol-1,3-diona como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.83-7.87 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.10-7.13 (d, 1H), 6.73-6.78 (m, 2H), 5.08-5.21 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.65 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 2H)

CL/EM: C₁₈H₁₅NO₃: m/z 294 (M+1)

D. 2-(5-Hidroxiindan-2-il)isoindol-1,3-diona.

Esquema de reacción 3. A la 2-(5-metoxiindan-2-il)isoindol-1,3-diona (19.7 g; 67 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ anhidro (350 mL) y enfriada a -60°C, se le agregó una solución 1.0 M de tribromuro de boro -CH₂Cl₂ (340

61
60

mL), gota a gota a un rango para mantener la temperatura interna entre -50 y -60°C. La mezcla de reacción se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h adicionales. La reacción se enfrió a 0°C, se apagó con NaHCO₃ saturado (500 mL) y se agitó durante 0.5 hora adicional a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O, se suspendió en éter, se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar 14.8 g (79 %) de 2-(5-hidroxiindan-2-il)isoindol-1,3-diona como un sólido beige.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 7.82-7.91 (m, 4 H), 6.98-7.01 (d, 1H), 6.56-6.62 (m, 2H), 4.91-5.03 (m, 1H), 3.27-3.43 (m, 3H), 2.99-3.10 (m, 2H)

CL/EM: C₁₇H₁₃NO₃: m/z 280 (M+1)

F. Éster O-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-il] del ácido dimetiltiocarbámico.

Esquema de reacción 3. A la 2-(5-hidroxiindan-2-il)isoindol-1,3-diona (31 g; 0.11 mol) disuelta en DMF anhidro (400 mL) se le agregó 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (62 g; 0.55 mol) seguido por cloruro de dimetilaminotiocarbamoilo (68 g; 0.55 mol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vació sobre agua-hielo (1 L) y se agitó durante 18 h. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O y se secó bajo vacío para proporcionar 41.6 g (100 %) del éster o-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-il] del ácido dimetiltiocarbámico como un sólido beige.

62
51

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.82-7.87 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.17-7.24 (d, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 5.13-5.25 (m, 1H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.09-3.23 (m, 2H)

5 G. Éster S-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-ilo] del ácido dimetiltiocarbámico.

Esquema de reacción 3. A un matraz de fondo redondo de 50 mL, equipado con un condensador a reflujo y barra de agitación, previamente calentado hasta 330°C en un baño de arena se le agregó éster O-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-il] del ácido dimetiltiocarbámico (6.30g; 18.7 mmol) en 1-porción. La fusión se agitó durante 12 min. a 338°C, se enfrió rápidamente a temperatura ambiente con una corriente de N_2 y el residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 3.88 g (61 %) del éster S-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-il] del ácido dimetiltiocarbámico como un sólido blanco opaco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81-7.87 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 5.10-5.22 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.06-3.23 (m, 9H)

20 CL/EM: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: m/z 367 (M+1)

63
62

H. Éster de S-(2-aminoindan-5-il) del ácido dimetiltiocarbámico.

Esquema de reacción 3. Un matraz de 3 cuellos, equipado con un condensador a reflujo y agitador mecánico, se cargó con EtOH (98 mL) y éster de S-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-il] del ácido dimetiltiocarbámico (6.9 g; 20.6 mmol). Se le agregó hidrazina (5.8 mL; 186 mmol) en 1 porción a temperatura ambiente y la reacción se puso a reflujo con agitación mecánica durante 30 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido blanco, gelatinoso, se filtró y se lavó con éter varias veces. Los lavados de éter se combinaron, se evaporaron bajo presión reducida y el residuo crudo se trituró además con éter, se filtró y el éter se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 4.6 g (95%) del éster de S-[2-aminoindan-5-il] del ácido dimetiltiocarbámico como un aceite café.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.15-7.33 (m, 3H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.05-3.22 (m, 8H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.17 (bs, 2H)

CL/EM: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: m/z 237 ($M+1$)

I. Éster de tert-butilo del ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico.

Esquema de reacción 3. Al éster de S-(2-aminoindan-5-il) del ácido dimetiltiocarbámico (4.9 g; 20.9 mmol), disuelto en MeOH (60 mL) se le agregó una solución de KOH (11.8 g; 0.210 mol) en MeOH (110 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a reflujo durante 5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se le agregó 2-bromoisobutirato de tert-butilo (7.0 g; 31.3 mmol) a la solución y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El

solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo se dividió entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 4.9 g (76%)
5 del éster de tert-butilo del ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico como un aceite café.

CL/EM: C₁₇H₂₅NO₂S: m/z 308 (M+1)

J. Éster de tert-butilo del ácido 2-(2-acetilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-
10 metilpropiónico.

Esquema de reacción 3. Al éster de tert-butilo del ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (14.6 g; 47.4 mmol), disuelto en CH₂Cl₂ (100 mL), se le agregó TEA (8.6 mL; 61.7 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se le agregó cloruro de acetilo (4.1 mL; 57.6 mmol)
15 gota a gota a una velocidad para mantener la temperatura entre 0-5°C. La reacción se permitió que se entibiara a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) eluyendo con un gradiente de hexanos-
20 EtOAc para proporcionar 11.7 g (71 %) del éster de tert-butilo del ácido 2-(2-acetilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico como un sólido beige.

65
64

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.35 (m, 2H), 7.15-7.18 (d, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.68-4.78 (m, 1H), 3.25-3.39 (dd, 2H), 2.74-2.80 (d, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.43 (s, 15H)

CL/EM: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$: m/z 294 ($\text{M}+1$)

5

K. Éster de tert-butilo del ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico.

Esquema de reacción 3. A una solución de éster de tert-butilo del ácido 2-(2-acetilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (11.7 g; 33.5 mmol) en THF (280 mL) se le agregó una solución de 1.0 M borano-THF (226 mL), gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se permitió que se agitara durante 5 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C , se apagó con MeOH (100 mL) y se evaporó bajo presión reducida. El aceite residual se hizo azeótropo además con MeOH (3x) para proporcionar 11 g (100%) de una mezcla del éster de tert-butilo del ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico y su complejo de borano como un aceite.

CL/EM: $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$: m/z 336 ($(\text{M}+\text{BH}_3)+1$)

L. Éster de tert-butilo del ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

Esquema de reacción 4. A una mezcla de éster de tert-butilo del ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico y complejo de borano (11.0 g; 33 mmol), disuelta en CH_2Cl_2 (100 mL), se le agregó 4-

66
65

trifluorometoxifenil isocianato (10.2 g; 50.2 mmol) y la reacción se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 11.2 g (62%) de éster de tert-butilo del ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico como una espuma blanca.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.36 (m, 4H), 7.10-7.19 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 4.97-5.08 (m, 1H), 3.22-3.39 (m, 4H), 3.01-3.09 (dd, 2H), 1.42-1.44 (m, 15H), 1.23-1.28 (t, 3H)

CL/EM: C₂₇H₃₃F₃N₂O₄S: m/z 483 ((M-C₄H₈) +1)

M. Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

Esquema de reacción 4. Al éster de tert-butilo del ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (4.8 g; 8.91 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (15 mL) se le agregó TFA (15 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 3.13 g (73%) del ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico como un sólido blanco.

67
66

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.35 (m, 4H), 7.15-7.17 (d, 1H), 7.08-7.11 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.94-5.04 (m, 1H), 3.18-3.36 (m, 4H), 2.98-3.07 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.19-1.28 (t, 3H)

CL/EM : $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 483 (M+1)

5

P.F.= 73-77°C

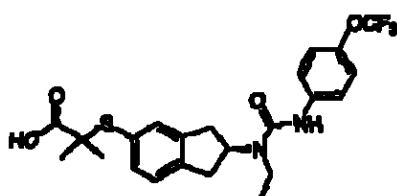
Los siguientes 14 compuestos se prepararon siguiendo los Esquemas de Reacción 3 y 4 y etapas J, K, L y M de la Ruta 2, substituyendo los reactivos y ajustando las condiciones de reacción como sea necesario:

10

Ácido (S)-2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

COMPUESTO 2.1 (EJEMPLO 3)

15

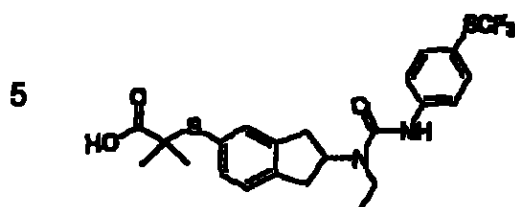


El intermediario L (11 g) de la ruta 2 se redisolvió por cromatografía quiral (columna CHIRALPAK AD; gradiente isocrático con hexano/metanol/etanol: 92/4/4) para proporcionar el (S)-intermediario L (4.8 g). Usando la etapa M de la Ruta 2, el compuesto 2.1 (3.1 g) se preparó.

CL/EM: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 483 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

Compuesto 2.2 (Ejemplo 4)



El compuesto 2.2 (0.33 g; 57% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 al reemplazar el 4-trifluorometoxifenil isocianato con 4- trifluorotiometoxi isocianato.

10

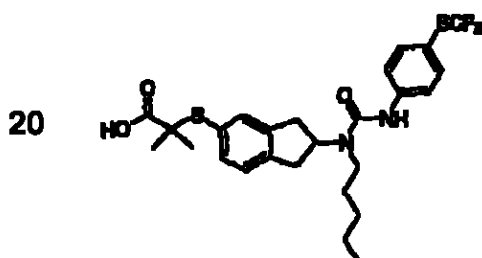
^1H RMN (CD_3OD); δ 1.16-1.20 (t, 3H), 1.38 (s, 6H), 3.09-3.23 (m, 4H), 3.37-3.44 (q, 2H), 4.95-5.06 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (s, 4H)

CL/EM: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: m/z 499 ($\text{M}+1$)

15

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

Compuesto 2.3 (Ejemplo 5)



El Compuesto 2.3 (0.22 g; 32% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la ruta 2 y Compuesto 2.2 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de valerilo.

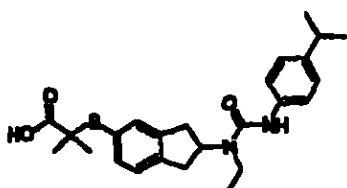
¹H RMN (CD₃OD); δ 0.844-0.890 (t, 3H), 1.20-1.31 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.45-1.58 (m, 2H), 3.07-3.22 (m, 6H), 4.89-4.99 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50-7.57 (m, 4H)

CL/EM: C₂₈H₃₁F₃N₂O₃S₂: m/z 541 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4isopropilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

10

COMPUESTO 2.4 (EJEMPLO 6)



15 El compuesto 2.4 (0.18 g; 34% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 al reemplazar el 4-trifluorometoxifenil isocianato con 4-isopropilfenil isocianato.

¹H RMN (CD₃OD); δ 1.16-1.23 (m, 9H), 1.38 (s, 6H), 2.82-2.87 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 4H), 3.37-3.39 (m, 2H), 4.99-5.04 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.32-7.50 (m, 2H), 7.40 (s, 1H)

20

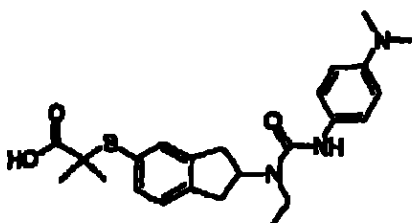
CL/EM: C₂₅H₃₂N₂O₃S: m/z 441 (M+1)

270-
19
01

Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-etilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

COMPUESTO 2.5 (EJEMPLO 7)

5



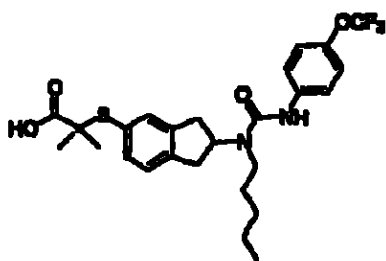
El compuesto 2.5 (0.34 g; 66% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 al reemplazar el 4-trifluorometoxifenil isocianato con 4- dimetilaminofenil isocianato.

^1H RMN (CD_3OD); δ 1.15-1.20 (t, 3H), 1.42 (s, 6H), 2.88 (s, 1H), 3.05-3.69 (m, 4H), 3.31-3.69 (m, 2H), 4.94-5.06 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.29-7.41 (m, 2H)

15 CL/EM: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: m/z 442 ($\text{M}+1$)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

21
30

COMPUESTO 2.6 (EJEMPLO 8)

5

El compuesto 2.6 (0.29 g; 77% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de valerilo.

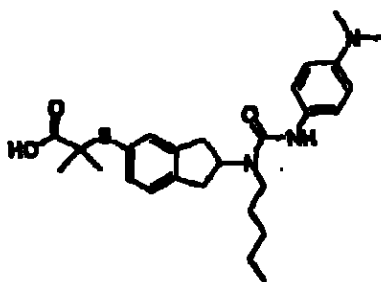
^1H RMN (CD_3OD); δ 0.847-0.893 (t, 3H), 1.20-1.29 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.58-1.60 (m, 2H), 3.04-3.29 (m, 6H), 4.89-4.99 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H)

10

CL/EM: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 525 ($M+1$)

Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

15

COMPUESTO 2.7 (EJEMPLO 9)

5

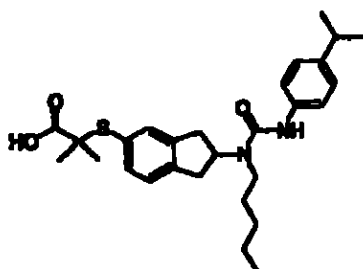
El compuesto 2.7 (0.25 g; 36% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y compuesto 2.5 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de valerilo.

^1H RMN (CD_3OD); δ 0.869-0.915 (t, 3H), 1.17-1.31 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.57-1.65 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 3.12-3.29 (m, 6H), 4.94-5.02 (m, 1H), 6.80-6.83 (d, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H)

CL/EM: $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: m/z 484 ($\text{M}+1$)

Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

15

COMPUESTO 2.8 (EJEMPLO 10)

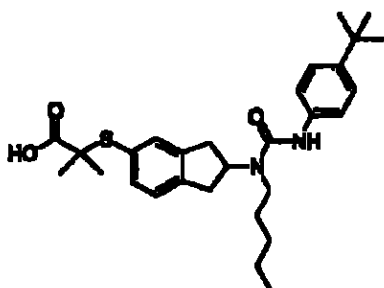
5

El compuesto 2.8 (5 mg; 14% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y compuesto 2.4 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de valerilo.

CL/EM: $C_{28}H_{38}N_2O_3S$: m/z 483 (M+1)

10

Ácido 2-{2-[3-(4-tert-butilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

COMPUESTO 2.9 (EJEMPLO 11)

15

El compuesto 2.9 (4 mg; 9% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y compuesto 2.3 al reemplazar el 4-trifluorotiofenil isocianato con 4-tert- butilfenil isocianato.

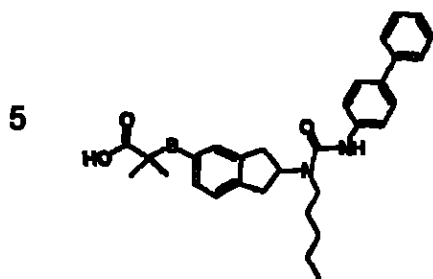
CL/EM: $C_{29}H_{40}N_2O_3S$: m/z 497 (M+1)

20

74
33

Ácido 2-[2-(3-(bifenil-4-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

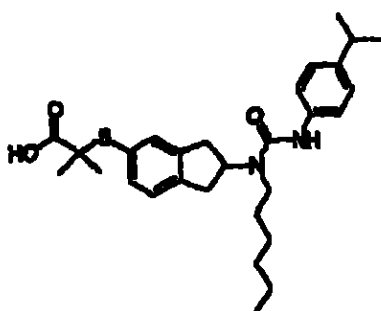
COMPUESTO 2.10 (EJEMPLO 12)



El compuesto 2.10 (3 mg; 7% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y compuesto 2.3 al reemplazar el 4-trifluorotiofenil isocianato con 4- bifenilil isocianato.

CL/EM: C₃₁H₃₆N₂O₃S: m/z 517 (M+1)

Ácido 2-[2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-hexil)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

COMPUESTO 2.11 (EJEMPLO 13)

5

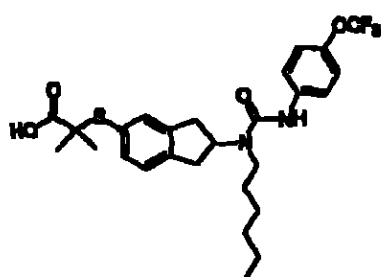
El compuesto 2.11 (13 mg; 44% para las 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.4 al reemplazar el cloruro de valerilo con cloruro de caproilo.

10

CL/EM: $C_{29}H_{40}N_2O_3S$: m/z 497 (M+1)

Ácido 2-metil-2-[2-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil]propiónico

15

COMPUESTO 2.12 (EJEMPLO 14)

20

El compuesto 2.12 (18 mg; 54% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 al reemplazar el cloruro de valerilo con cloruro de caproilo.

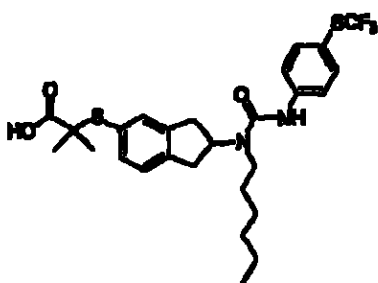
CL/EM: $C_{27}H_{33}F_3N_2O_4S$: m/z 539 (M+1)

26
75

Ácido 2-metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

COMPUESTO 2.13 (EJEMPLO 15)

5



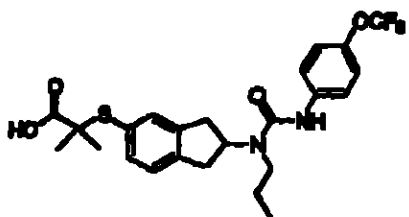
10

El compuesto 2.13 (14 mg; 36% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.2 al reemplazar el cloruro de valerilo con cloruro de caproilo.

CL/EM: $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3S_2$: m/z 555 ($M+1$)

15

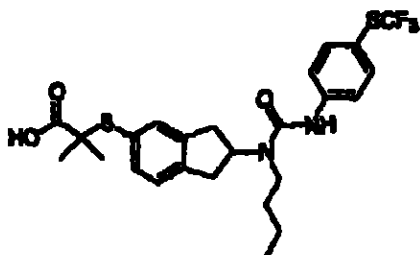
Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

37
76**C MPUESTO 2.14 (EJEMPLO 16)**

5 El compuesto 2.14 (1.2 mg; 3% para las 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de propionilo.

CL/EM: $C_{24}H_{27}F_3N_2O_4S$: m/z 497 (M+1)

10 Ácido 2-Metil-2-{2-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanillpropiónico

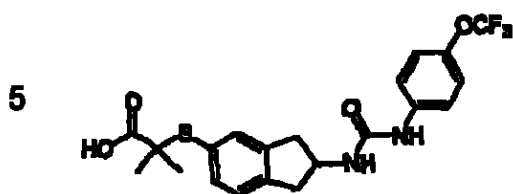
COMPUESTO 2.15 (EJEMPLO 17)

15 El compuesto 2.15 (11 mg; 32% para las 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.2 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de butirilo.

CL/EM: $C_{25}H_{29}F_3N_2O_3S_2$: m/z 527 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

COMPUESTO 2.16 (EJEMPLO 18)



El compuesto 2.16 (11 mg; 49% para las 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 por reemplazar con 4-trifluorometoxifenil isocianato.

10

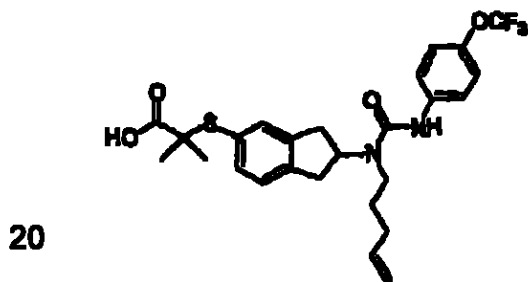
CL/EM: $C_{21}H_{21}F_3N_2O_4S$: m/z 455 ($M+1$)

Ruta 3

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pent-4-enil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

15

COMPUESTO 3.0 (EJEMPLO 19)



Al éster de tert-butilo del ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (0.220 g; 0.72 mmol), disuelto en DCE (4 mL), se le agregó

pent-4-enal (0.060 mg; 0.72 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.21 g; 1.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó
5 bajo presión reducida para proporcionar el éster de tert-butilo del ácido 2-metil-2-(2-pent-4-enilaminoindan-5-ilsulfanil)propiónico como un aceite crudo.

El compuesto 3.0 (0.149 mg; 40% para las 3 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y las etapas L y M por acilación con 4-trifluorometoxifenil isocianato.

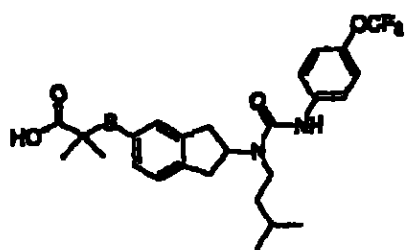
10 CL/EM: C₂₈H₂₉F₃N₂O₄S: m/z 522 (M+1)

Los siguientes 2 compuestos se prepararon siguiendo los esquemas de reacción 3 y 4, Ruta 3, etapas L y M de la ruta 2, substituyendo los reactivos y ajustando las condiciones de reacción como sea necesario:

15 Ácido 2-metil-2-{2-[1-(3-metilbutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

80
79

COMPUESTO 3.1 (EJEMPLO 20)



5

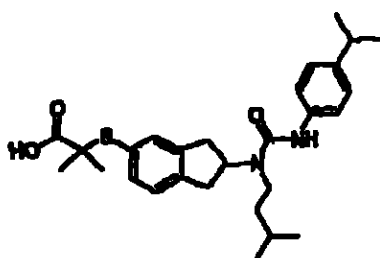
El compuesto 3.1 (13 mg; 29% para las 3 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 3 substituyendo el pent-4-enal con isobutiraldehído y se aciló con 4-trifluorometoxifenil isocianato.

CL/EM: $C_{28}H_{31}F_3N_2O_4S$; m/z 525 ($M+1$)

10

Ácido 2-[2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-metilbutil)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

COMPUESTO 3.2 (EJEMPLO 21)



15

El compuesto 3.2 (11 mg; 27% para las 3 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 3 y compuesto 3.1 al reemplazar el 4-trifluorometoxifenil isocianato con 4-isopropilfenil isocianato.

20

81
S

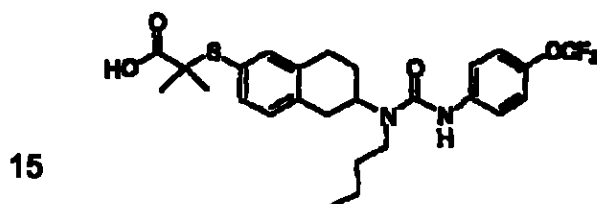
^1H RMN (CD_3OD): δ 0.877-0.895 (dd, 6H), 1.19-1.22 (dd, 6H), 1.42-1.53 (m, 9H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.17-3.48 (m, 4H), 4.98-5.03 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.10-7.22 (m, 5H), 7.32-7.35 (m, 2H)

CL/EM: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: m/z 483 ($M+1$)

5 Los siguientes 3 compuestos se prepararon siguiendo los Esquemas de Reacción 1 y 3 y etapas J y K de la Ruta 1, sustituyendo los reactivos y ajustando las condiciones de reacción como sea necesario:

10 Ácido 2-{6-[1-butil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

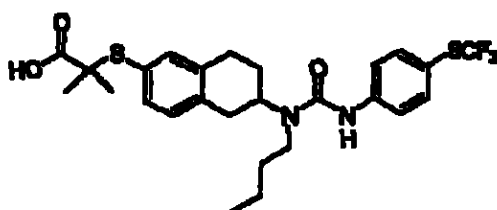
COMPUESTO 1.1 (EJEMPLO 22)



El compuesto 1.1 (41 mg; 68% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 1 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de butirilo.

20 CL/EM: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 525 ($M+1$)

Ácido 2-{6-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

C MPUEST 1.2 (EJEMPLO 23)

5

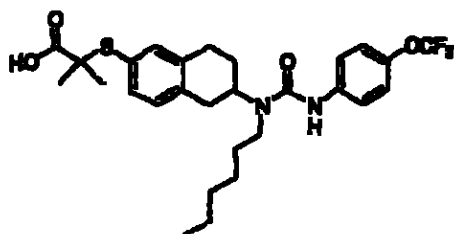
El compuesto 1.2 (23 mg; 34% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 1 y compuesto 1.1 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de butirilo y 4-trifluorometoxifenil isocianato con 4-trifluorotiofenil isocianato.

10

CL/EM: $C_{28}H_{31}F_3N_2O_3S_2$: m/z 541 (M+1)

Ácido 2-(6-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico

15

COMPUESTO 1.3 (EJEMPLO 24)

20

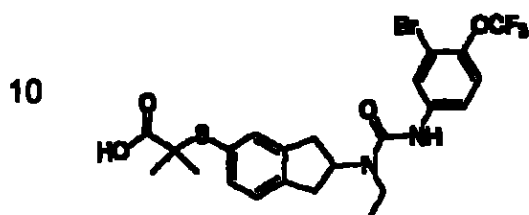
El compuesto 1.3 (36 mg; 57% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 1 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de caproilo.

CL/EM: $C_{28}H_{35}F_3N_2O_4S$: m/z 553 (M+1)

Los siguientes 2 compuestos se prepararon siguiendo los esquemas de reacción 3 y 4 y etapas L y M de la ruta 2, substituyendo los reactivos y ajustando las condiciones de reacción como sea necesario:

- 5 Ácido 2-{2-[3-(3-bromo-4-trifluorometoxifenil)-1-etilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

COMPUESTO 2.17 (EJEMPLO 25)



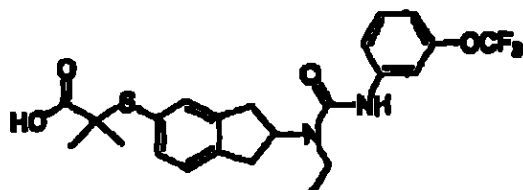
El compuesto 2.17 (0.018 g; 19% para las 3 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 al reemplazar el 4-trifluorometoxi fenil isocianato con 3-bromo-4-trifluorometoxifenil isocianato. A la 3-bromo-4-trifluorometoxi anilina (0.214 g; 0.836 mmol) en THF (1 mL) se le agregó di-tert-butil dicarbonato (0.255 g; 1.17 mmol) seguido por 4-dimetilaminopiridina (0.102 g; 0.835 mmol). Después de que cesó la efervescencia (30 min.), una solución de éster de tert-butilo del ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (0.058 g; 0.167 mmol) en THF (1 mL) se le agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente.

Usando las etapas K y L de la ruta 2, el compuesto del título se preparó.

84
83CL/EM: C₂₃H₂₄BrF₃N₂O₄S: m/z 583 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(3-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

5

COMPUESTO 2.18 (EJEMPLO 26)

10

El compuesto 2.18 (13 mg; 12% para las 3 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo el Ejemplo 2.0 al reemplazar el 4-trifluorometoxifenil isocianato con 3-trifluorometoxifenil isocianato. A una solución de carbonildiimidazol (0.454 g; 2.8 mmol) en THF (2 mL), se calentó a 50 °C, se le agregó 3-trifluorometoxianilina (0.522 g; 2.94 mmol), gota a gota. Después de 15 min., la reacción se enfrió y se agregó a una solución de éster de tert-butilo del ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (0.077 g; 0.22 mmol) en THF (1 mL).

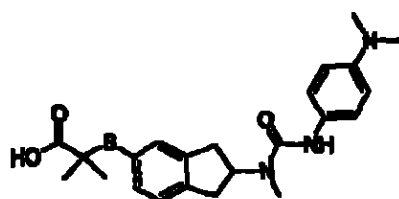
20

CL/EM: C₂₃H₂₅F₃N₂O₄S: m/z 483 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

85
 24

COMPUESTO 2.19 (EJEMPLO 27)



5

A. Éster de S-(2-formilamino-indan-5-il) del ácido dimetiltiocarbámico.

Esquema de reacción 6. Al éster de S-[2-aminoindan-5-il) del ácido dimetiltiocarbámico (2.0 g; 8.46 mmol) en CHCl_3 (10 mL) se le agregó etil formato (50 mL) y la reacción se calentó a 55°C durante 24 h. La reacción se enfrió, el solvente se removió bajo presión reducida, y el aceite crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-metanol para proporcionar 0.77 g (35%) del éster de S-(2-formilaminoindan-5-il) del ácido dimetiltiocarbámico como un sólido blanco.

10

CL/EM: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: m/z 264 ($\text{M}+1$)

15

B. Éster de tert-butilo del ácido 2-metil-2-(2-metilaminoindan-5-ilsulfanil)-propiónico.

Esquema de reacción 6. Al éster de S-(2-formilaminoindan-5-il) del ácido dimetiltiocarbámico (0.772 g; 2.9 mmol) en THF (9 mL) bajo N_2 se le agregó una solución de 1.0 M de hidruro de aluminio litio (9 mL) a 0°C . La reacción se entibió hasta temperatura ambiente luego se agitó a reflujo durante 24 h. La reacción se enfrió a 0°C , se apagó con H_2O , y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (4 mL), al cual

20

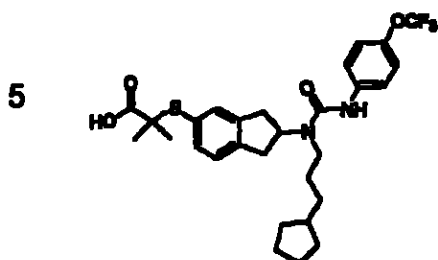
se le agregó Cs_2CO_3 (0.304 g; 0.93 mmol), tert-butil 2-bromoisobutirato (0.311 mL; 1.39 mmol), y NaBH_4 (2.0 g; 52.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se removi6 bajo presión reducida y el residuo se dividi6 entre EtOAc y H_2O . Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo crudo se purific6 por cromatografía instantánea (SiO_2) eluyendo con un gradiente CH_2Cl_2 -MeOH para proporcionar 0.186 g (20%) de éster de tert-butilo del ácido 2-metil-2-(2-metilaminoindan-5-ilsulfanil)propiónico como un aceite.

CL/EM: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$: m/z 321 (M+1)

El compuesto 2.19 (44 mg; 65% para las 2 etapas; sólido blanco) se prepar6 siguiendo la Ruta 2 y etapas L y M al reemplazar el 4-trifluorometoxifenil isocianato con 4-dimetilaminofenil isocianato.

15 CL/EM: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: m/z 428 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-(3-ciclopentilpropil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

COMPUESTO 2.20 (EJEMPLO 28)

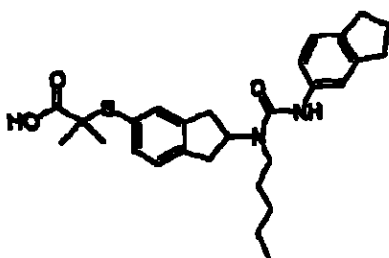
El compuesto 2.20 (39 mg; 49% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 al reemplazar el cloruro de acetilo con 3-cloruro de ciclopentilpropionilo.

10

CL/EM: $C_{29}H_{35}F_3N_2O_4S$: m/z 565 (M+1)

Ácido 2-[2-(3-indan-5-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

15

COMPUESTO 2.21 (EJEMPLO 29)

20 El compuesto 2.21 (9.3 mg; 24% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.3 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de valerilo y 4-trifluorometoxifenil isocianato con indanil isocianato.

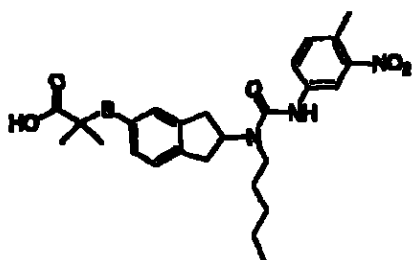
CL/EM: $C_{28}H_{36}N_2O_3S$: m/z 481 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-metil-3-nitrofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

5

COMPUESTO 2.22 (EJEMPLO 30)

10



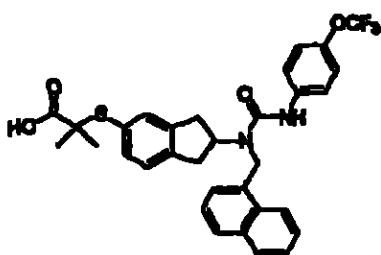
El compuesto 2.22 (5.0 mg; 12% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y compuesto 2.3 al reemplazar el 4-trifluorometoxifenil isocianato con 4-metil-3-nitrofenil isocianato.

15

CL/EM: $C_{28}H_{33}N_3O_5S$: m/z 500 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-naftalen-1ilmetil-3-(4-trifluorometoxifenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil}-propiónico

COMPUESTO 3.4 (EJEMPLO 31)



5

El compuesto 3.4 (2.9 mg; 4% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 3 al reemplazar el pent-4-enal con 1-naftaldehído.

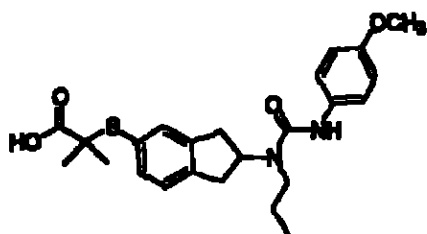
CL/EM: $C_{32}H_{29}F_3N_2O_4S$: m/z 595 (M+1)

10

Ácido 2-{2-[3-(4-metoxifenil)-1-propilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

COMPUESTO 2.23 (EJEMPLO 32)

15



20

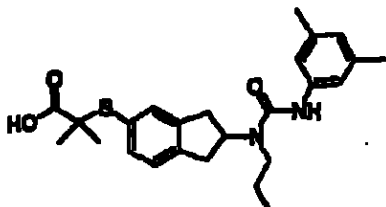
El compuesto 2.23 (21 mg; 64% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.14 al reemplazar el 4-trifluorometoxifenil isocianato con 4-metoxifenil isocianato.

CL/EM: $C_{24}H_{27}F_3N_2O_4S$: m/z 443 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(3,5-dimetilfenil)-1-propilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-
metilpropiónico .

COMPUESTO 2.24 (EJEMPLO 33)

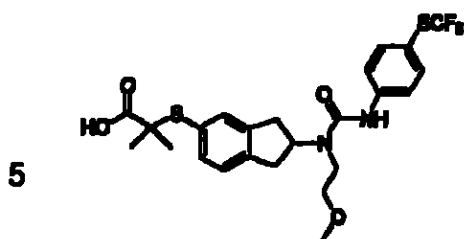
5



El compuesto 2.24 (19 mg; 57% para las 2 etapas; sólido blanco)
10 se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.14 al reemplazar el 4-
trifluorometoxifenil isocianato con 3,5-dimetilfenil isocianato.

CL/EM: C₂₅H₃₂N₂O₃S: m/z 441 (M+I)

Ácido 2-{2-[1-(2-metoxietil)-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-
15 ilsulfanil}-2-metilpropiónico

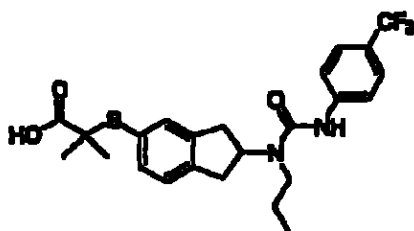
COMPUESTO 2.25 (EJEMPLO 34)

El compuesto 2.25 (7.0 mg; 16% para las 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.2 al reemplazar el cloruro de acetilo con metoxicloruro de acetilo.

10 CL/EM: C₂₄H₂₇F₃N₂O₄S₂: m/z 529 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-propiónico

15 **COMPUESTO 2.26 (EJEMPLO 35)**



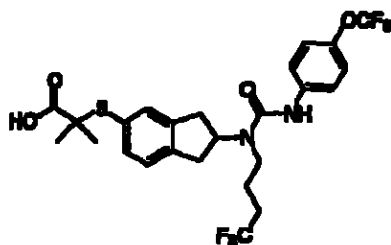
20 El compuesto 2.26 (20 mg; 56% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.14 al reemplazar el 4-trifluorometoxifenil isocianato con 4-trifluorometilfenil isocianato.

CL/EM: C₂₄H₂₇F₃N₂O₃S₂: m/z 481 (M+1)

Ácido 2-metil-2-{2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

COMPUESTO 2.27 (EJEMPLO 36)

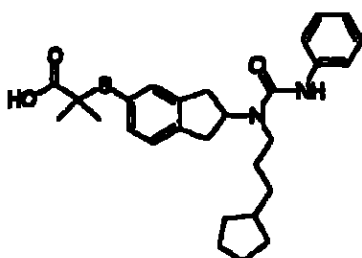
5



10 El compuesto 2.27 (10 mg; 26% para las 2 etapas; oil) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.0 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de trifluorometilbutirilo.

CL/EM: C₂₅H₂₆F₆N₂O₄S: m/z 564 (M+1)

15 Ácido 2-metil-2-{2-[1-(3-ciclopentilpropil)-3-fenilureido]indan-5-ilsulfanil}-metilpropiónico

COMPUESTO 2.28 (EJEMPLO 37)

5

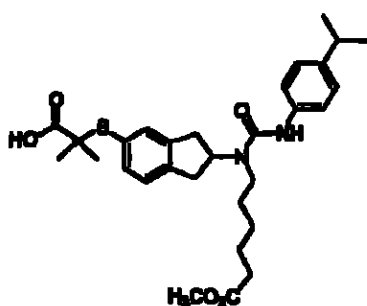
El compuesto 2.28 (38 mg; 56% para las 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.0 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de ciclopentilpropionilo y 4-trifluorometoxifenil isocianato con fenil isocianato.

10

CL/EM: $C_{28}H_{38}N_2O_3S$: m/z 481 (M+1)

Éster de metilo del ácido 6-[1-[5-(1-carboxi-1-metiletilsulfanil)indan-2-il]-3-(4-isopropilfenil)-ureido]hexanoico

15

COMPUESTO 2.29 (EJEMPLO 38)

20

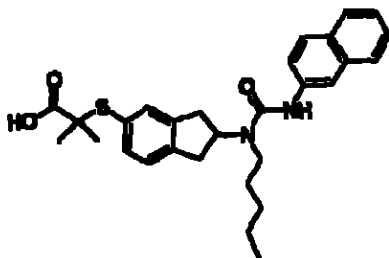
El compuesto 2.29 (12 mg; 38% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.4 al reemplazar el cloruro de acetilo con éster de metilo del ácido 5-clorocarbonil-pentanoico.

CL/EM: C₃₀H₄₀N₂O₅S: m/z 541 (M+1)

Ácido 2-Metil-2-[2-(3-naftalen-2-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]propiónico

5

COMPUESTO 2.30 (EJEMPLO 39)



10

El compuesto 2.30 (15 mg; 39% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.3 al reemplazar el 4-trifluorotimetoxifenil isocianato con 2-naftil isocianato.

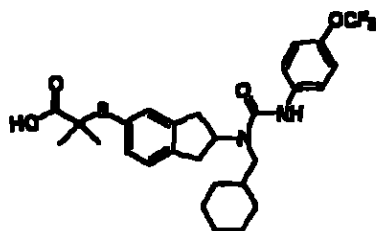
CL/EM: C₂₉H₃₄N₂O₃S: m/z 491 (M+1)

15

Ácido 2-{2-[1-ciclohexilmetil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

C MPUESTO 2.31 (EJEMPLO 40)

5



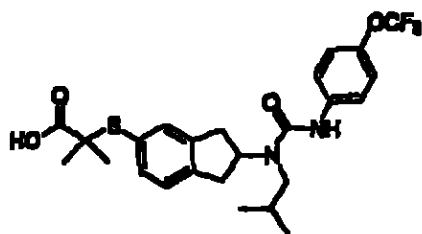
El compuesto 2.31 (15 mg; 25% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.0 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de ciclohexilacetilo.

10

CL/EM: C₂₈H₃₃F₃N₂O₄S: m/z 551 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-isobutil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

15

COMPUESTO 3.5 (EJEMPLO 41)

20

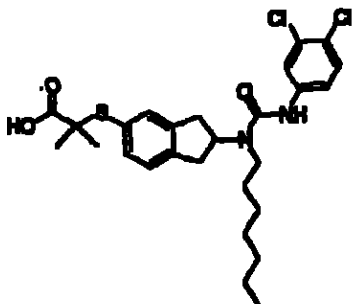
El compuesto 3.5 (10 mg; 12% para las 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 3 y Compuesto 3.0 al reemplazar el pent-5-enal con 2-metilpropionaldehído.

CL/EM: C₂₅H₂₉F₃N₂O₄S: m/z 511 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(3,4-diclorofenil)-1-heptilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

COMPUESTO 2.32 (EJEMPLO 42)

5



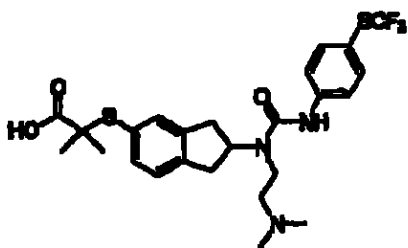
10

El compuesto 2.32 (6.7 mg; 12% para las 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.0 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de heptanoilo y 4-trifluorometoxifenil isocianato con 3,4-diclorofenil isocianato.

15

CL/EM: C₂₇H₃₄Cl₂N₂O₃S: m/z 538 (M+1)

Ácido 2-{2-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

C. MPUESTO 2.33 (EJEMPLO 43)

5

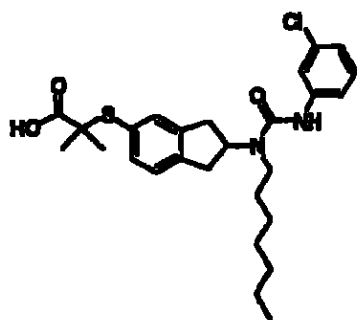
El compuesto 2.33 (1.9 mg; 4% para las 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.2 al reemplazar el cloruro de acetilo con dimetilamino cloruro de acetilo y 4-trifluorometoxifenil isocianato con 4-trifluorometiltiofenil isocianato.

10

CL/EM: $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3S_2$: m/z 542 (M+1)

Ácido 2-{2-[3-(3-clorofenil)-1-heptilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

15

COMPUESTO 2.34 (EJEMPLO 44)

20

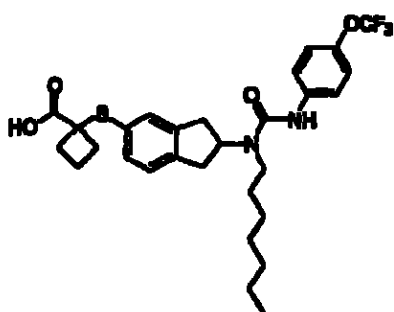
El compuesto 2.34 (7.4 mg; 14% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.32 y 4-trifluorometoxifenil isocianato con 3-clorofenil isocianato.

CL/EM: C₂₇H₃₅ClN₂O₃S: m/z 542 (M+1)

Ácido 1-{2-[1-Heptil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-
ciclobutanecarboxílico

5

COMPUESTO 2.35 (EJEMPLO 45)



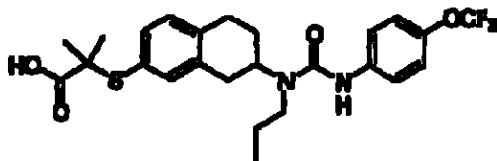
10

El compuesto 2.35 (1.0 mg; 1.3% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y Compuesto 2.32 al reemplazar el tert-butil 2-bromoisobutirato con etil 1-bromociclobutancarboxilato.

15

CL/EM: C₂₉H₃₅F₃N₂O₄S: m/z 565 (M+1)

Ácido 2-Metil-2-{7-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}propiónico

99-
95**COMPUESTO 1.4 (EJEMPLO 46)**

5

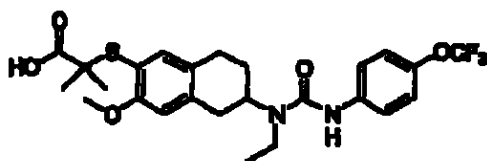
El compuesto 1.4 (53 mg; 25% para las 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 1 y Compuesto 1.0 al reemplazar el cloruro de acetilo con cloruro de propionilo.

CL/EM: C₂₅H₂₉F₃N₂O₄S: m/z 511 (M+1)

10

Los siguientes 2 compuestos pueden prepararse siguiendo los esquemas de reacción 10 y 4, etapas I, J y K de la ruta 1, substituyendo los reactivos y ajustando las condiciones de reacción como sea necesario:

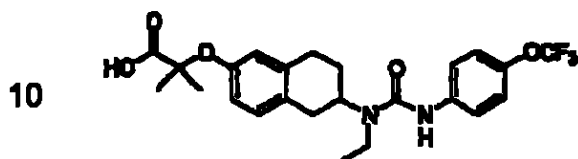
- 15 Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftale-2-il-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

+100
99**COMPUESTO 1.5 (EJEMPLO 47)**

- 5 El compuesto 1.5 (9.8 mg; aceite) puede prepararse siguiendo la Ruta 1, etapas 1, J, y K y esquemas de reacción 4 y 10.

CL/EM: $C_{25}H_{28}F_3N_2O_5S$; m/z 527 ($M+1$)

Ruta 4



Ácido 2-(6-((1-eti)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-2-metilpropiónico. Compuesto 4.0 (Ejemplo 48)

- 15 A. N-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida.

Esquema de reacción 7. A una suspensión agitada de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina (2.54 g; 14.3 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le agregó DIEA (3,4 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a $0^\circ C$. Se le agregó cloruro de acetilo (1.22 mL; 17.1 mmol) gota a gota a $0^\circ C$ y la reacción se

20 permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar un sólido crudo. Se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2)

eluyendo con hexanos-EtOAc para proporcionar 1.57 g (50%) de la N-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida como un sólido blanco.

CL/EM: $C_{13}H_{17}NO_2$: m/z 220 (M+1)

5 B. N-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) acetamida.

Esquema de reacción 7. A una suspensión de N-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida (1.57 g; 7.2 mmol) en CH_2Cl_2 (70 mL), enfriada a $-60\text{ }^{\circ}C$, se le agregó una solución de tribromuro de boro- CH_2Cl_2 (36 mL), gota a gota para mantener la temperatura de reacción entre -
10 50 hasta $-60^{\circ}C$. La suspensión gelatinosa se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se enfrió a $0^{\circ}C$, se apagó con $NaHCO_3$ saturado y se agitó durante 30 min., a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2X), los extractos combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para
15 proporcionar un sólido crudo, el cual se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2) eluyendo con un gradiente CH_2Cl_2 -MeOH para proporcionar 1.13 g (76%) de la N-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida como un sólido beige.

CL/EM: $C_{12}H_{15}NO_2$: m/z 206 (M+1)

C. Éster de tert-butilo del ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-2-metilpropiónico.

Esquema de reacción 7. A una suspensión de N-(6-hidrox-
1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida (0.439 g; 2.1 mmol) en DMF (6 mL)
5 se le agregó Cs_2CO_3 (1.7 g; 5.2 mmol) y tert-butil 2-bromoisobutirato (2.1 mL;
9.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 h. La reacción
se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O ,
salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el solvente se removió bajo
10 presión reducida para proporcionar un aceite crudo, el cual se purificó por
cromatografía instantánea (SiO_2) eluyendo con un gradiente de hexanos-
EtOAc para proporcionar 0.51 g (69%) del éster de tert-butilo del ácido 2-(6-
acetilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-2-metilpropiónico como un
aceite.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6.89-6.92 (d, 1H), 6.58-6.65 (m,
15 2H), 5.85-5.88 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 2.99-3.06 (dd, 1H), 2.76-2.86 (m,
2H), 2.51-2.59 (dd, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.98-2.02 (m, 1H), 1.74-1.79 (m, 1H),
1.54 (s, 6H), 1.46 (s, 9H)

CL/EM: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: m/z 292 (M+1)

El siguiente compuesto se completó siguiendo los esquemas de
20 reacción 3 y 4 y etapas I, J y K de la ruta 1, substituyendo reactivos y
ajustando las condiciones de reacción como sea necesario:

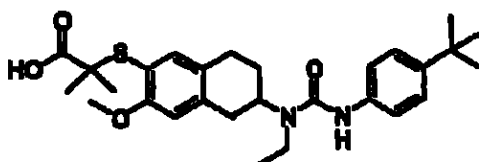
El compuesto 4.0 (0.0168 g; 23% para las 2 etapas; aceite) se
preparó siguiendo la Ruta 1 y Compuesto 1.0.

CL/EM: C₂₄H₂₇F₃N₂O₅: m/z 481 (M+1)

Ácido 2-{6-[3-(4-*tert*-Butilfenil)-1-etilureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

5

COMPUESTO 1.6 (EJEMPLO 49)



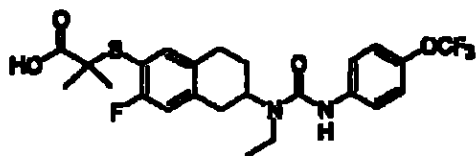
10

El compuesto 1.6 (10 mg; aceite) puede prepararse al reemplazar el 4-trifluorometoxifenil isocianato con 4-*tert*-butilfenil isocianato y usando la ruta 1, etapas 1, J, y K y esquemas de reacción 4 y 10.

CL/EM: C₂₈H₃₈N₂O₄S: m/z 499 (M+1)

15

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

COMPUESTO 1.7 (EJEMPL 50)

5

El compuesto 1.7 (16 mg; 30% después de las 2 etapas; sólido blanco) puede prepararse siguiendo la Ruta 1, etapas 1, J, y K y esquemas de reacción 4 y 10.

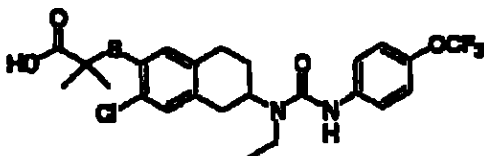
CL/EM: $C_{25}H_{29}F_3N_2O_5S$; m/z 515 (M+1)

10

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

COMPUESTO 1.8 (EJEMPLO 51)

15



20

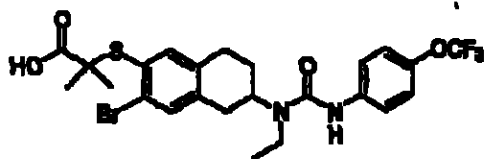
El compuesto 1.8 (15 mg; 22% después de las 2 etapas; sólido blanco) puede prepararse siguiendo la Ruta 1, etapas 1, J, y K y esquemas de reacción 4 y 10.

CL/EM: $C_{25}H_{29}F_3N_2O_5S$; m/z 532 (M+1)

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

COMPUESTO 1.9 (EJEMPLO 52)

5



El compuesto 1.9 (55 mg; 43% para las 2 etapas; sólido blanco) puede prepararse siguiendo la Ruta 1, etapas 1, J, y K y esquemas de reacción 4 y 10.

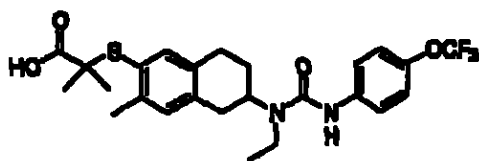
CL/EM: C₂₅H₂₉F₃N₂O₅S: m/z 576 (M+1)

Ácido 2-(6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico

15

106
105

COMPUESTO 1.10 (EJEMPLO 53)



5

El compuesto 1.10 (73 mg; 26% para las 2 etapas; sólido blanco) puede prepararse siguiendo la Ruta 1, etapas 1, J, y K y esquemas de reacción 4 y 10.

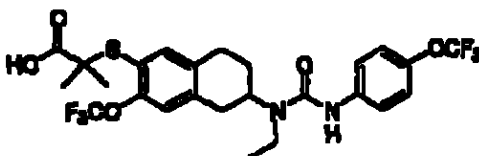
CL/EM: C₂₅H₂₉F₃N₂O₅S: m/z 511 (M+1)

10

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

COMPUESTO 1.11 (EJEMPLO 54)

15



20

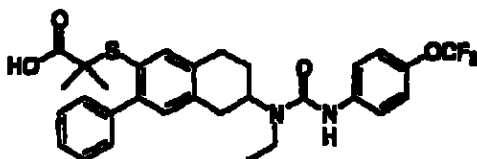
El compuesto 1.11 (118 mg; 58% para las 2 etapas; sólido blanco) puede prepararse siguiendo la Ruta 1, etapas 1, J, y K y esquemas de reacción 4 y 10.

CL/EM: C₂₅H₂₉F₃N₂O₅S: m/z 580 (M+1)

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

COMPUESTO 1.12 (EJEMPLO 55)

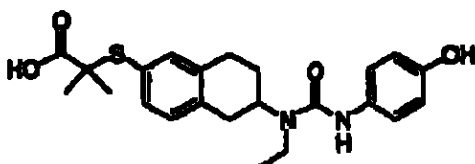
5



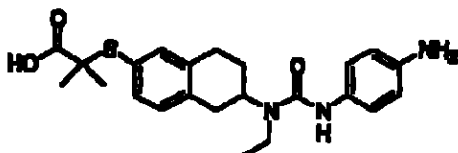
El compuesto 1.12 (118 mg; 58% para las 2 etapas; sólido
10 blanco) puede prepararse siguiendo la Ruta 1, etapas I, J, y K y esquemas de
reacción 4 y 10.

CL/EM: $C_{25}H_{29}F_3N_2O_5S$; m/z 573 ($M+1$)

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-hidroxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-
15 2-metilpropiónico (Ejemplo 56)



20 Ácido 2-{6-[4-Aminofenil]-1-etilureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (Ejemplo 57)

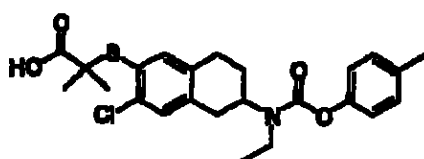


108
107

Ruta 5

Éster de tert-butilo del ácido 2-[3-cloro-6-(etil-p-toliloxycarbonil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil]-2-metil-propiónico.

5

COMPUESTO 5.0 (EJEMPLO 58)

A una mezcla de éster de tert-butilo del ácido 2-(3-cloro-6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil)-2-metil-propiónico y complejo de borano (80 mg; 201 μmol), se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL), a 0°C se le agregó p-tolil clorofomato (35 μL ; 241 μmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se permitió agitar a temperatura ambiente durante 6 días. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 30 mg (29%) de éster de tert-butilo del ácido 2-[3-cloro-6-(etil-p-toliloxycarbonil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil]-2-metil-propiónico como un aceite claro.

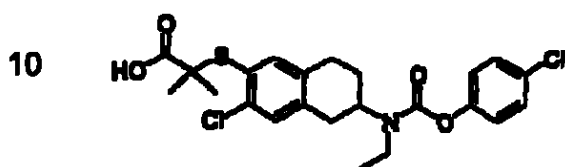
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6.67-7.29 (m, 6H), 4.28 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.89-2.06 (m, 2H), 1.39-1.46 (m, 15H), 1.21-1.31 (m, 3H)

El compuesto 5.0 (23 mg; 59%) se preparó siguiendo la etapa M de la ruta 2.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) : δ 6.96-7.34 (m, 6H), 4.27 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.91-3.14 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.45 (m, 6H), 1.28 (m, 3H) CL/EM: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4\text{S}$: m/z 462 (M+1)

5 Ácido 2-{3-cloro-6-[(4-cloro-fenoxycarbonil)-etil-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico.

COMPUESTO 5.1 (EJEMPLO 59)

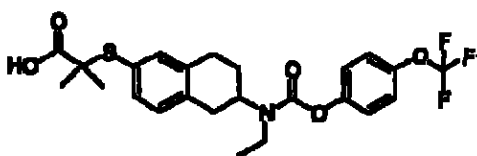


El compuesto 5.1 (34 mg; 35% para las 2 etapas; sólido blanco) se preparó siguiendo la Ruta 5, substituyendo el 4-clorofenil cloroformato por el p-tolil cloroformato y la etapa M de la ruta 2.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7.11-7.39 (m, 6H), 4.30 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.91-3.15 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.45 (m, 6H), 1.28 (m, 3H)

CL/EM: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$: m/z 482 (M+1)

Ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxycarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico.

COMPUESTO 5.2 (EJEMPLO 60)

5 El compuesto 5.2 puede prepararse siguiendo la Ruta 5, substituyendo el éster fenilo 4-trifluorometoxi éster 1-cloro-etilo del ácido carbónico por p-tolil cloroformato y la etapa M de la ruta 2.

Alternativamente, el compuesto 5.2 puede prepararse usando el siguiente procedimiento:

10

A. Éster 4-trifluorometoxi-fenil éster 1-cloro-etilo del ácido carbónico.

Esquema de reacción 1. Una solución de 1-cloroetil cloroformato (1.03 g; 7.20 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se enfrió a 0°C , se agregaron trifluorometoxifenol (1.09 g; 6.0 mmol) y trietilamina y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente. Después se agitó durante 3 h, la reacción se apagó con NaHCO_3 saturado, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con Hexano-EtOAc (10:1) para proporcionar 1.54 g (90%) del éster 4-trifluorometoxi-fenil éster 1-cloro-etilo del ácido carbónico como un aceite incoloro.

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.26 (m, 4H), 6.49 (q, 1H), 1.91 (d, 3H)

B. Éster 4-trifluorometoxi-fenilo del ácido etil-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-yl)-carbámico.

Esquema de reacción 1. A una mezcla de 6-metoxi-2-tetralona (950 mg; 5.39 mmol), 2 M de etilamina en THF (5.4 mL; 10.78 mmol) y ácido acético (648 mg; 10.78 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.29 g; 10.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego una solución 1N de NaOH se agregó, y se extrajo con éter (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, y el solvente se removió bajo presión reducida para dar un aceite amarillo ligero. Este aceite se agregó a una solución de éster 4-trifluorometoxi-fenil éster 1-cloro-etilo del ácido carbónico (1.23g; 4.31 mmol) en tolueno (8 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente seguido por 1 h a 90°C. La reacción se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O y se lavó con 1N de HCl acuoso y NaHCO₃ saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, y el solvente se removió bajo presión reducida. La cromatografía instantánea del residuo con un gradiente de hexano-CH₂Cl₂ para dar 1.05 g (48%) del éster 4-trifluorometoxi-fenilo del ácido etil-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-yl)-carbámico como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.10-7.30 (m, 4H), 6.99 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.41 (m, 2 H), 2.93 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.31 (m, 3H)

CL/EM: C₂₁H₂₃F₃NO₄: m/z 410 (M+1)

C. Éster 4-trifluorometoxi-fenilo del ácido etil-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico.

Esquema de reacción 1. Una solución de éster 4-trifluorometoxi-fenilo del ácido etil-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (898.6 mg; 2.19 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (8 mL) se enfrió a -78°C, una solución 1.0 M de tribromuro de boro-CH₂Cl₂ (6.57 mL, 6.57 mmol) se agregó lentamente. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se permitió que se entibiara a temperatura ambiente, se apagó con MeOH (10 mL) y se agitó durante 2 h adicionales. Los solventes se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea con hexano-EtOAc (2.5:1) para dar 849.4 mg (75%) de éster 4-trifluorometoxi-fenilo del ácido etil-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.05-7.30 (m, 4H), 6.90 (m, 1H), 7.41-7.60 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.31 (m, 3H)

CL/EM: C₂₀H₂₁F₃NO₄: m/z 396 (M+1)

D. Éster 4-trifluorometoxi-fenilo del ácido etil-(6-trisopropilsilanilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico.

Esquema de reacción 1. Una solución de éster 4-trifluorometoxi-fenilo del ácido etil-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (245.1 mg; 0.62 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 mL) y THF (3 mL) se enfrió a -30°C, trietilamina (216 µL, 1.55 mmol) y anhídrido triflico (125 µL, 0.74 mmol) se

agregaron sucesivamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se apagó con agua, y se extrajo con Et₂O (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y el solvente se removió bajo presión reducida. La

5 cromatografía instantánea del residuo con hexano-EtOAc (5:1) proporcionó 301.6 mg (92%) del triflato. Este triflato (279.8 mg; 0.53 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (61.2 mg; 0.053 mmol) se agregaron a una solución de tolueno generada de triisopropilsilanotiol (126 uL, 0.58 mmol) y NaH (13.9 mg; 0.58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vació dos veces,

10 y se puso a refluxo durante 4 h, y se concentró bajo presión reducida. La Cromatografía instantánea del residuo con hexano-EtOAc (10:1) proporcionó 261.8 mg (87%) del éster 4-trifluorometoxi-fenilo del ácido etil-(6-trisopropilsilanilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico como un aceite de color ligero.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.82-7.29 (m, 7H), 4.32 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.81-3.05 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.12-1.34 (m, 6H), 1.03-1.10 (m, 18H)

CL/EM: C₂₉H₄₁F₃NO₃SSl: m/z 568 (M+1)

20 E. Éster de tert-butilo del ácido 2-{6-[Etil-(4-trifluorometoxi-fenoxycarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il-sulfanil}-2-metil-propiónico.

Esquema de reacción 1. una solución de éster 4-trifluorometoxi-fenilo del ácido etil-(6-trisopropilsilanilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-

carbámico (260.0 mg; 0.46 mmol) y *tert*-butil α -bromoisobutirato (130 μ L, 0.69 mmol) en THF anhidro (2 mL) se enfrió a 0°C, una solución 1.0 M de TBAF (690 μ L, 0.69 mmol) se agregó, luego la reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, y luego se diluyó con agua, se extrajo con
5 Et₂O (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con Hexano-EtOAc (7: 1) para proporcionar 229.2 mg (90%) de éster de *tert*-butilo del ácido 2-[6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxicarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-
10 metil- propiónico como un aceite de color ligero.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.95-7.28 (m, 7H), 4.34 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.28 (m, 3H)

CL/EM: C₂₈H₃₄F₃NO₅SNa: m/z 576 (M+Na)

15

F. Ácido 2-[6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxicarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil]-2-metil-propiónico.

Esquema de reacción 1. Una solución del ácido 2-[6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxicarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil]-2-
20 metil-propiónico (120.8 mg; 0.22 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se enfrió a -78°C, y se agregó ácido trifluoroacético (4 mL) lentamente. La mezcla de reacción se permitió que se entibiara a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h. Los solventes se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía

instantánea con CH₂Cl₂-MeOH (94:6) para dar el ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxycarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.96-7.28 (m, 7H), 4.30 (m, 1H),
5 3.39 (m, 2H), 2.85-3.10 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.28 (m, 3H)

LC/MS: C₂₄H₂₇F₃NO₅S: m/z 498 (M + 1)

D. Formulación y Administración

Los presentes compuestos son agonistas PPAR alfa y son por lo tanto, útiles en el tratamiento o inhibición del progreso de las enfermedades
10 mediadas por PPAR alfa y condiciones tales como el síndrome X que incluyen obesidad, diabetes (o resistencia a la insulina) y dislipidemia.

La invención ofrece un método para tratar un sujeto con el síndrome X u obesidad; dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que
15 comprende un compuesto de la invención. La invención proporciona también un método para tratar o inhibir el avance de la diabetes o tolerancia de la glucosa disminuida en un sujeto que tiene síndrome X u obesidad, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la
20 invención.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en varias formas farmacéuticas para propósitos de la administración. Para preparar estas composiciones farmacéuticas, una cantidad efectiva de un

compuesto particular, en forma de sal de adición básica o ácida, como ingrediente activo está íntimamente mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable.

- Un portador puede tomar una amplia variedad de formas
- 5 dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración oral o inyección parenteral. Por ejemplo, para preparar las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquier medio farmacéutico usual.
- 10 Estos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes y soluciones, o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. En vista de su facilidad para la administración,
- 15 las tabletas y cápsulas representan la principal forma unitaria de dosificación oral ventajosa, en cuyo caso, los portadores farmacéuticos sólidos son empleados generalmente. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aun cuando otros ingredientes, pueden incluirse por ejemplo, para ayudar a la solubilidad.
- 20 Las soluciones inyectables, por ejemplo, pueden prepararse en las que el portador incluye una solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución de glucosa y salina. Las suspensiones inyectables pueden prepararse también en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos

apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente que mejora la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, en la que los aditivos no provocan un efecto nocivo significativo para la piel. Tales aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse en varias formas, por ejemplo, como un parche transdermal, como una cobertura, como un ungüento. Las sales de adición de los compuestos de la fórmula I, debido a su solubilidad de agua aumentada sobre la forma base correspondiente, son más adecuados en la preparación de las composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación como se usa en la especificación de la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingredientes activos calculados para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéuticamente requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son las tabletas (que incluyen tabletas revestidas o las señaladas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, oblea, soluciones

inyectables o suspensiones, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de sal de adición de ácidos no tóxicos terapéuticamente
5 activos que los compuestos descritos pueden formar. El último puede obtenerse convenientemente tratando la forma base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; u ácidos orgánicos tales
10 como por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, masónico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, palmóico y ácidos similares. El término sal de adición incluye también los solvatos en los que se pueden formar los
15 compuestos descritos así como las sales de los mismos. Tales solvatos son por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares. Al contrario la forma de sal pueden convertirse mediante el tratamiento con el álcali dentro de la forma base libre.

Las formas estereoisoméricas definen todas las formas
20 isoméricas posibles que los compuestos de la fórmula (I) pueden poseer. A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas posibles estereoquímicamente isoméricas, dichas mezclas contienen todos los

diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros esterogénicos pueden tener la configuración (R)- o -(S); sustituyentes en radicales saturados cíclicos bivalentes pueden tener ya sea la configuración *cis* o *trans*. La invención abarca las formas
5 estereoquímicamente isoméricas que incluyen diastereoisómeros, así como mezclas de las mismas en cualquier proporción de los compuestos descritos. Los compuestos descritos pueden existir también en sus formas tautoméricas. A pesar de que tales formas no se indican explícitamente arriba y en la siguiente fórmula, se pretende incluir dentro del alcance de la presente
10 invención. Por ejemplo, en el compuesto 2.1 o Ejemplo 3, existe un centro quiral en el C-2 del anillo indano. Para este compuesto, el isómero (S) es más activo que el isómero (R).

Aquellos expertos en el tratamiento de los trastornos o condiciones mediadas por el PPAR alfa pueden determinar fácilmente la
15 cantidad diaria efectiva de los resultados de prueba presentados más adelante y otra información. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente efectiva sería de 0.001 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0.01 mg/kg a 0.5 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente efectiva como dos, tres,
20 cuatro o más subdosis en intervalos apropiados durante el día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen 0.05 mg a 250 mg o 750 mg, y en particular 0.5 a 50 mg del ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Ejemplos incluyen

formas de dosificación de 2 mg, 4 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg y 35 mg. Los compuestos de la invención pueden prepararse también en formulaciones de parche transdermal o subcutánea o liberación en el tiempo. Los compuestos descritos pueden formularse también como un rocío u otras

5 formulaciones inhalables o tópicas.

La dosificación exacta y frecuencia de administración depende del compuesto particular de la fórmula (I) usada, la condición particular de que se trata, la severidad de la condición de que se trata, la edad, peso y condición física general del paciente particular, también el paciente puede

10 tomar otra medicación bien conocida por aquellos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva puede ser reducida o incrementada dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la invención inmediata. Los rangos de la cantidad diaria efectiva mencionada en la

15 presente son por lo tanto solo un lineamiento.

La siguiente sección incluye información detallada que relaciona el uso de los compuestos descritos y composiciones.

E. Uso

Los compuestos de la presente invención son

20 farmacéuticamente activos, por ejemplo, como agonistas PPAR alfa. De acuerdo a un aspecto de la invención, los compuestos son preferiblemente agonistas PPAR alfa selectivos, que tienen un índice de actividad (por

ejemplo, potencia PPAR alfa sobre la potencia PPAR gamma) de 10 o más, y preferiblemente 15, 25, 30, 50 ó 100 o más.

Los agonistas PPAR alfa son útiles para el tratamiento, prevención o inhibición en el progreso de una o más de las condiciones siguientes o enfermedades: Síndrome X, obesidad, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, niveles LDL elevados, niveles HDL incrementados, diabetes Tipo II, tolerancia de la glucosa disminuida, glucosa disminuida debido al ayuno, neuropatía, neuropatía, retinopatía, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión e hiperinsulinemia. Algunas modalidades de la invención se refieren al tratamiento de dos o más (tales como obesidad y dislipidemia, u obesidad y diabetes), tres o más (tales como obesidad, dislipidemia y diabetes o resistencia a la insulina), o cuatro o más de las condiciones de arriba o enfermedades (obesidad, hipertrigliceridemia u otra forma de dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión y glucosa disminuida debido al ayuno o combinaciones de las mismas).

Terapia combinada

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos. Estos agentes incluyen agentes antidiabéticos tales como metformina, insulina y sensibilizadores de la insulina (tales como TZD), agentes que reducen la presión sanguínea, agentes que reducen lípidos y agentes que reducen el

122
121

Índice de masa corporal o porcentaje de la grasa corporal o tejido adiposo, y moduladores de Adiponectina o Acrp30.

Los métodos se conocen en la técnica para determinar las dosis efectivas para propósitos profilácticos y terapéuticos para las composiciones farmacéuticas o las combinaciones de fármacos descritos, ya sea formulados o no en la misma composición. Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad efectiva reunida" como se usa en la presente, significa que la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que extrae la respuesta biológica o médica en un sistema del tejido, animal o humano que se investiga por un investigador, veterinario, doctor u otro médico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o desorden que se trata. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibir el ataque o progreso de una enfermedad), el término "cantidad efectiva reunida" se refiere a que la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto el ataque o progreso de una enfermedad que se investiga por un investigador, veterinario, doctor u otro médico.

Así, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos en donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad profilácticamente efectiva o terapéuticamente independiente, (b) al menos un fármaco en combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra sola, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con los fármacos

adicionales o secundarios de acuerdo a la invención, o (c) ambos fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administran solos, pero son terapéuticos o profilácticos cuando se administran al mismo tiempo.

5 Los agentes antidiabéticos incluyen inhibidores que transportan glucosa de sodio (T-1095 y T-1095 A), sensibilizadores de insulina tiazolidinodiona y no tiazolidinodiona, que disminuyen la resistencia de la insulina periférica mejorando los efectos de la insulina en los tejidos y órganos objetivo.

10 Algunos de los siguientes agentes se conocen por enlazar y activar al receptor nuclear peroxisoma proliferador activado receptor gamma (PPAR γ) que incrementa la transcripción de los genes sensibles a la insulina específicos. Ejemplos de agonistas PPAR gamma son las tiazolidinodionas tales como:

15 (1) rosiglitazona (2,4-tiazolidinodiona, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)- (Z)-2-butenodioato (1:1) o 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-2,4- tiazolidindiona, también conocido como AVANDIA; también conocido como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, o rosiglitazona maleato);

20 (2) pioglitazona (2,4-tiazolidindiona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-, monoclóhidrato, (+-) - o 5-((4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil)meti)-2,4-tiazolidindiona, conocido como ACTOS, ZACTOS, o

GLUSTIN; también conocido como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, clorohidrato de pioglitazona (USAN));

(3) troglitazona (5-((4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidindiona, conocido como
5 NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN, o PRELAY; también conocido como C1 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);

(4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidindiona o 5-((6-((2-fluorofenil)metoxi)-2-naftalenil)metil-2,4-tiazolidindiona o 5-(6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-ilmetil)tiazolidina-2,4-diona,
10 también conocido como MCC-555 o neoglitazona); y

(5) 5-BTZD.

Adicionalmente, las no tiazolidindionas que actúan como sensibilizadores de insulina incluyen, pero no se limitan a:

(1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, o PNU
15 182716: isoxazolidin-3,5-diona, 4-((4-(2-fenil-5-metil)-1,3-oxazolil)etilfenil-4)metil-);

(2) KRP-297 (5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida o 5-((2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil)-2-metoxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida); y

20 (3) Farglitazar (L-tirosina, N-(2-benzoilfenil)-o-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)- o N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)-L-tirosina, o GW2570 o GI-262570).

Otros agentes tienen también que mostrar que tienen una actividad del modulador PPAR tal como PPAR gamma, SPPAR gamma, y/o actividad del agonista PPAR delta/gamma. Los ejemplos se enlistaron a continuación:

- 5 (1) AD 5075;
- (2) clorohidrato R 119702 ((+)-5-(4-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-metoxi)bencil)tiiazolin-2,4-diona, o CI 1037 o CS 011);
- (3) CLX-0940 (proliferador de peroxisoma – actividad del receptor agonista alfa / proliferador de peroxisoma – actividad del receptor
- 10 agonista gamma);
- (4) ácido LR-90 (2,5,5-tris(4-clorofenil)-1,3-dioxano-2-carboxílico, agonista PPARdelta/gamma);
- (5) Tularik (agonista PPARgamma);
- (6) CLX-0921 (agonista PPARgamma);
- 15 (7) CGP-52608 (agonista PPAR);
- (8) GW-409890 (agonista PPAR);
- (9) GW-7845 (agonista PPAR);
- (10) L-764406 (agonista PPAR);
- (11) LG-101280 (agonista PPAR);
- 20 (12) LM-4156 (agonista PPAR);
- (13) Risarestat (CT-112);
- (14) YM 440 (agonista PPAR);
- (15) AR-H049020 (agonista PPAR);

- (16) ácido GW 0072 (4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis(fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazo lidinil)butil)benzoico);
- (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- 5 (19) NN 622 (DRF 2725);
- (20) AR-H039242 (AZ-242);
- (21) GW 9820 (fibrato);
- (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L-tirosina, conocido como GW 2331, agonista PPAR alfa/γ);
- 10 (23) SB 219994 ((S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa - ácido (2,2,2-trifluoroetoxi)bencenopropanoico o ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etoxi)fenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoroetoxi)propiónico o ácido bencenopropanoico, 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)-, (alfaS)-, agonista PPARalfa/γ);
- 15 (24) L-796449 (agonista PPAR alfa/γ);
- (25) Fenofibrato (ácido propanoico, 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-, éster de 1-metiletilo, conocido como agonista TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO PPAR alfa);
- (26) GW-9578 (agonista PPAR alfa);
- 20 (27) GW-2433 (agonista PPAR alfa/γ);
- (28) GW-0207 (agonista PPARγ);
- (29) LG-100641 (agonista PPARγ);
- (30) LY-300512 (agonista PPARγ);

(31) NID525-209 (NID-525);

(32) VDO-52 (VDO-52);

(33) LG 100754 (proliferador de peroxisoma – actividad del agonista receptor);

5 (34) LY-510929 (proliferador de peroxisoma – actividad del agonista receptor);

(35) bexaroteno ácido (4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etenil)benzoico, conocido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; también conocido como LGD 1069, LG 100069,

10 LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); y

(36) GW-1536 (agonista PPAR alfa/γ).

(B) Otro agente sensibilizador de insulina incluye, pero no se limitan a:

(1) INS-1 (D-quirositol o D-1,2,3,4,5,6-hexahidroxíciclohexano);

(2) Inhibidores de proteína de tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B);

(3) inhibidores de glicogen sintasa cinasa-3(GSK3);

(4) agonistas de beta 3 adrenoceptor tal como cloruro de ZD 2079 ((R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenoxi)etil)-N-(2-hidroxi-2-fenetil)amonio,

20 también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140;

(5) inhibidores de glicogen fosforilasa;

(6) inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa;

(7) picolinato cromoico, sulfato de vanadilo (vanadio oxisulfato);

- (8) KP 102 (compuesto de órgano-vanadio);
- (9) polinicotinato cromoico;
- (10) agonistas del canal de potasio NN 414;
- (11) YM 268 (5,5'-metilen-bis(1,4-fenilen)bismetilenbis(tiazolidin-
5 2,4-diona);
- (12) TS 971;
- (13) T 174 ((+)-5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)benzoxazol);
- (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2(S-((4-clorofenoxi)metil)-7alfa-
10 (3,4-diclorofenil)tetrahidropirrol(2,1-b)oxazol-5(6h)-ona);
- (15) éster 2-((2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etilo del ácido S 15261 ((-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil)benzoico);
- (16) AZM 134 (Alizyme);
- (17) ARIAD;
- 15 (18) R 102380;
- (19) ácido PNU 140975 (1-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;
- (20) ácido PNU 106817 (2-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;
- (21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidindiona;
- 20 (22) MXC 3255;
- (23) MBX 102;
- (24) ALT 4037;
- (25) AM 454;

- (26) Dimetil diéster del ácido JTP 20993 (2-(4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi)bencil)-malónico);
- (27) Dexlipotam (ácido 5(R)-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico, también conocido como ácido (R)-alfa lipoico o ácido (R)-tioctico);
- 5 (28) BM 170744 (ácido 2,2-Dicloro-12-(p-clorofenil)dodecanoico);
- (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-metil-2-(2-tienil)oxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiiazolidina-2,4-diona);
- (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiiazolidina-2,4-diona);
- 10 (31) CRE 16336 (EML 16336);
- (32) HQL 975 (ácido 3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)fenil)-2(S)-(propilamino)propiónico);
- (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil)metil)tiiazolidina-2,4-diona);
- 15 (34) DRF 554158;
- (35) DRF-NPCC;
- (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900, ó CLX 0901;
- (37) inhibidores IkappaB cinasa (IKK B)
- (38) inhibidores de la proteína cinasa activados por mitógeno
- 20 (MAPK)
- Estimuladores p38 MAPK
- (39) fosfatidil-inositida trifosfato
- (40) inhibidores del receptor de reciclaje de insulina

- (41) moduladores de glucosa transportadora 4
- (42) antagonistas TNF- α
- (43) antagonistas del antígeno-1 de diferenciación de célula de plasma (PC-1)
- 5 (44) inhibidores de proteína que se enlaza al lípido adipocito (ALBP/aP2)
- (45) fosfoglicanos
- (46) Galparan;
- (47) Receptron;
- 10 (48) factor de maduración de célula de isleta;
- (49) factor de potenciación de insulina (IPF o factor de potenciación de insulina -1);
- (50) proteína de enlace con acoplamiento de somatomedina C (también conocido como IGF- BP3, IGF-BP3, SomatoKine);
- 15 (51) Diab II (conocido como V-411) o Glucanina, producido por Biotech Holdings Ltd. o Volque Pharmaceutical;
- (52) inhibidores de glucosa-6 fosfatasa;
- (53) proteína transportadora de glucosa de ácido graso;
- (54) antagonistas del receptor glucocorticoide; y
- 20 (55) glutamina: moduladores de fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT).

(C) Biguanidas, las cuales disminuyen la producción de glucosa de hígado e incrementan la absorción de glucosa. Los ejemplos incluyen metformina tal como:

(1) 1,1-dimetilbiguanida (por ejemplo, Metformin-DepoMed, 5 Metformina - Biovail Corporation, o METFORMIN GR (polímero de retención gástrica metformina)); y

(2) clorohidrato de metformina (monoclorohidrato de N,N-dimetilimidodicarbonimidico diamida, también conocido como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE, o GLUCOPHAGE XR.

10 (D) inhibidores de Alfa-glucosidasa, en la cual se inhibe la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa en glucosa, por ello se suspende la digestión de carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos se rompen subsecuentemente en el intestino, reduciendo el pico de glucosa post—prandial. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

15 (1) acarbosa (D-glucosa, O -4,6-didesoxi-4-(((1S-(1alfa, 4alfa, 5beta, 6alfa))-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il)amino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-, también conocido como AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA, o ASCAROSE);

20 (2) Miglitol (3,4,5-piperidinatriol, 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-, (2R(2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))- ó (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinatriol, también conocido como BAY 1099, BAY M

1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);

(3) CKD-711 (O-4-desoxi-4-((2,3-epoxi-3-hidroximetil-4,5,6-trihidroxiciclohexano-1-il)amino)-alfa-b-glucopiranosil-(1-4)-alfa-D-

5 glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranososa);

(4) emiglitato éster etilo del ácido (4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil)etoxi)benzoico, también conocido como BAY o 1248 o MKC 542);

(5) MOR 14 (3,4,5-piperidinatriol, 2-(hidroximetil)-1-metil-, (2R-
10 (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))-, también conocido como N-metildesoxinojirimicina o N-metilmoranolina); y

(6) Voglibosa (3,4-didesoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol o D-epi-Inositol, 3,4-didesoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-, también
15 conocido como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

(E) Las insulinas incluyen actividad regular o corta, actividad intermedia, y insulinas de actividad larga, insulina no inyectable o inyectable, insulina de tejido selectivo, glucofosfocinina (D-quirositol), análogos de insulina tal como moléculas de insulina con diferencias menores
20 en la secuencia de aminoácido natural y pequeñas moléculas miméticas de insulina (insulina mimética) y moduladores de endosoma. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

(1) Biota;

- (2) LP 100;
- (3) (SP-5-21)-oxobis (1-pirrolidincarboditioato-S,S')vanadio,
- (4) aspartato de insulina (insulina humana (28B-L-ácido aspártico) o B28-Asp-insulina, también conocido como insulina X14, INA-X14,
- 5 NOVORAPID, NOVOMIX, o NOVOLOG);
- (5) detemir de insulina (Human 29B-(N6-(1-oxotetradecil)-L-lisina)-(1A-21A), (1B-29B)-insulina o NN 304);
- (6) lispro de insulina (insulina humana de "28B-L-lisina-29B-L-prolina, o Lys (B28), análogo de insulina Pro (B29)humana, también conocido
- 10 como insulina lys-pro, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25, o HUMALOG MIX 50/50);
- (7) glargina de insulina (humano (A21-glicina, B31-arginina, B32-arginina) insulina HOE 901, también conocido como LANTUS, OPTISULIN);
- (8) Suspensión de insulina de Zinc, extendida (Ultralente),
- 15 también conocido como HUMULIN U o ULTRALENTE;
- (9) Suspensión de insulina de Zinc (Lente), una suspensión de insulina de 70% de cristalino y 30% amorfo, también conocido como LENTE ILETIN II, HUMULIN L, o NOVOLIN L;
- (10) HUMULIN 50/50 (insulina de isofano al 50% y inyección de
- 20 insulina 50%);
- (11) HUMULIN 70/30 (insulina de isofano al 70% NPH y inyección de insulina 30%), también conocido como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prefilled;

(12) suspensión de isofano de insulina tal como NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N PREFILLED, HUMULIN N;

(13) inyección de insulina regular tal como ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R PREFILLED,

5 HUMULIN R, o Regular U-500 (Concentrado);

(14) ARIAD;

(15) LY 197535;

(16) L-783281; y

(17) TE-17411.

10 (F) moduladores de secreción de insulina tal como:

(1) péptido-1 de tipo glucagon (GLP-1) y sus miméticos;

(2) péptido glucosa-insulinotrópica (GIP) y sus miméticos;

(3) exendin y sus miméticos;

(4) inhibidores de dipeptil proteasa (DPP o DPPIV) tales como

15 (4a) DPP-728 o LAF 237 (2-pirrolidincarbonitrilo, 1-(((2-((5-ciano-2-piridinil)amino)etil)amino)acetil), conocido como NVP- DPP-728, DPP-728A, LAF-237);

(4b) P 3298 o P32/98 (di-(3N-((2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoil)-1,3-tiazolidina)fumarato);

20 (4c) ácido TSL 225 (triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico);

(4d) pirrolidida de Valina (valpyr);

(4e) 1-aminoalquilisoquinolinona-4-carboxilatos y análogos de los mismos;

(4f) SDZ 272-070 (1-(L-Valil)pirrolidina);

(4g) TMC-2A, TMC-2B, o TMC-2C;

5 (4h) Dipéptido de nitrilos (2-cianopirrolodidas);

(4i) Inhibidores CD26; y

(4j) SDZ 274-444;

(5) antagonistas de glucagon tales como AY-279955; y

(6) agonistas de amilino en los cuales incluyen, pero no se limitan a, pramlintida (AC-137, Symlin, tripro-amylin o acetato de pramlintida).

Los presentes compuestos pueden también incrementar la sensibilidad a la insulina con un incremento más pequeño en el peso corporal que el que se encuentra con el uso de los agonistas PPAR gamma existentes. Los agentes antidiabéticos orales pueden incluir insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGI, agonistas PPAR alfa, y agonistas PPAR gamma, y agonistas duales PPAR alfa/gamma.

Los agonistas PPAR alfa son útiles para el tratamiento, prevención, o inhibición del progreso de una o más de las siguientes condiciones o enfermedades: hiperlipidemia de fase I, hiperlipidemia pre-clínica, hiperlipidemia de fase II, hipertensión, enfermedad arterial coronaria (CAD), e hipertrigliceridemia. Los compuestos preferidos de la invención son útiles para reducir los niveles de suero de lipoproteínas de baja densidad (LDL), IDL, y/o LDL de densidad pequeña y otras moléculas aterogénicas, o

moléculas que causan complicaciones ateroscleróticas o dislipidémicas, por ello reduciendo las complicaciones cardiovasculares. Los compuestos preferidos también son útiles para elevar los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), para reducir los niveles de triglicéridos, LDL, y/o ácidos grasos. También es deseable para reducir FPG/HbA1c.

Como agonistas PPAR alfa, los compuestos de la invención pueden ser más potentes y eficaces para reducir los triglicéridos que los fibratos conocidos. Los presentes compuestos también pueden incrementar el metabolismo de grasa y/o lípido, al proporcionar un método para perder peso, perder peso de grasa, reducir el índice de masa corporal, reducir los lípidos (tal como reducir los triglicéridos), o tratar la obesidad o la condición del sobrepeso. Los ejemplos de agentes que reducen los lípidos incluyen secuestrantes del ácido biliar, derivados de ácido fibríco, ácido nicotónico, e inhibidores de la HMGCoA reductasa. Los ejemplos específicos incluyen estatinas tales como LIPITOR®, ZOCOR®, PRAVACHOL®, LESCOL®, y MEVACOR®, y pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novertis) y formas de liberación prolongada de las mismas, tales como ADX-159 (lovastatina de liberación prolongada), así como Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid, y Tricor.

Los ejemplos de agentes que reducen la presión sanguínea incluyen agentes anti-hipertensos, tales como inhibidores de la enzima que cubren la angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec, y Zestril), bloqueadores adrenérgicos

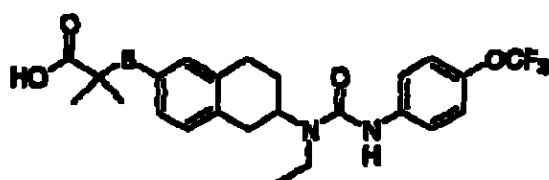
137
136

- (tales como Cardura, Dibenzylidine, Hylorol, Hytrin, Minipress, y Minizide),
bloqueadores alfa/beta adrenérgicos (tales como Coreg, Normodyne, y
Trandate), bloqueadores del canal de calcio (tales como Adalat, Calan,
Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace,
5 Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor, y Verelan), diuréticos,
antagonistas del receptor de angiotensina II (tales como Atacand, Avapro,
Cozaar, y Diovan), bloqueadores beta adrenérgicos (tales como Betapace,
Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral,
Tenormin, Toprol-XL, y Zebeta), vasodilatadores (tales como Deponit,
10 Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titradosa, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-
Dur, Roclo Nitrolingual, Nitrostat, y Sorbitrate), y combinaciones de los
mismos (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide,
Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

15

F. EJEMPLOS

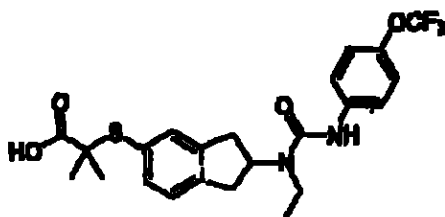
Los siguientes ejemplos químicos y biológicos se pretende que ilustren,
no que limiten la invención.

EJEMPLO 1

5 **Ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico**

$EC_{50} = 0.023 \mu M$

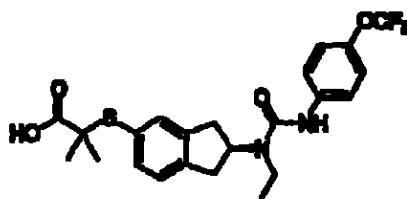
10

EJEMPLO 2

15

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$EC_{50} = 0.027 \mu M$

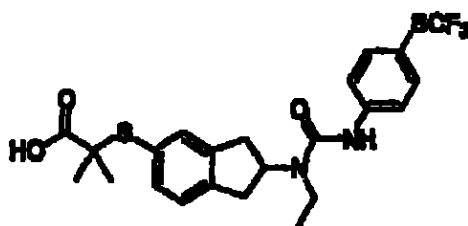
EJEMPLO 3

5 **Ácido (S)-2-{2-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-**
metilpropiónico

$EC_{50} = 0.0002 \mu M$

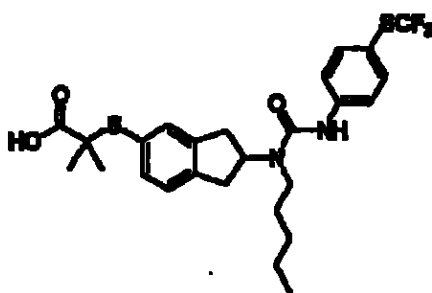
EJEMPLO 4

10



15 **Ácido 2-{2-[1-Etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-**
metilpropiónico

$EC_{50} = 0.037 \mu M$

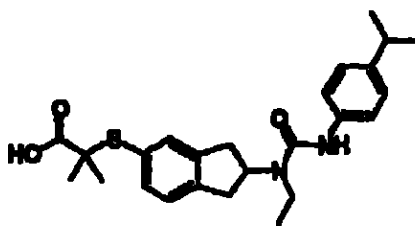
EJEMPLO 5

5

**Ácido 2-Metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-
ilsulfanil}propiónico**

EC₅₀ = 0.053 μM

10

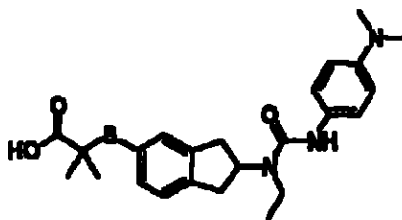
EJEMPLO 6

15

Ácido 2-{2-[1-Etil-3-(4-isopropilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

EC₅₀ = 0.056 μM

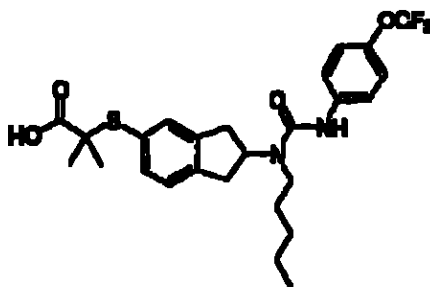


EJEMPLO 7

5

Ácido 2-{2-[3-(4-Dimetilaminofenil)-1-etilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

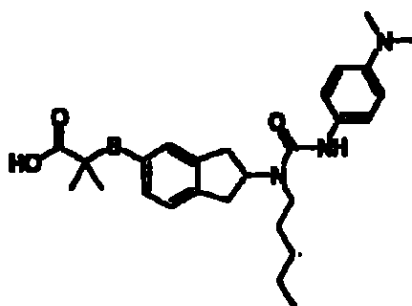
EC₅₀ = 0.075 μM

EJEMPLO 8

15

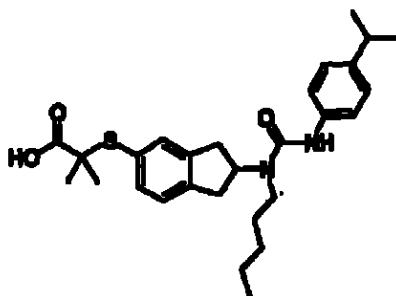
Ácido 2-Metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

EC₅₀ = 0.073 μM

EJEMPLO 9

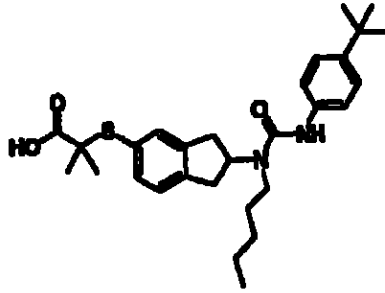
Ácido 2-{2-[3-(4-Dimetilaminofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$EC_{50} = 0.131 \mu m$

EJEMPLO 10

Ácido 2-{2-[3-(4-Isopropilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$EC_{50} = 0.165 \mu M$

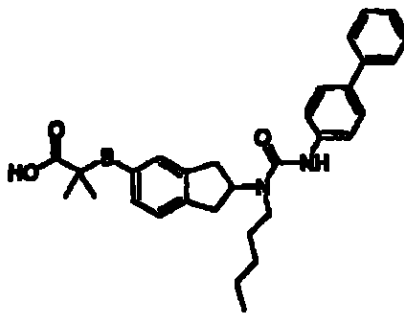
EJEMPLO 11

5

Ácido 2-[2-[3-(4-tert-butilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

$EC_{50} = 0.173 \mu M$

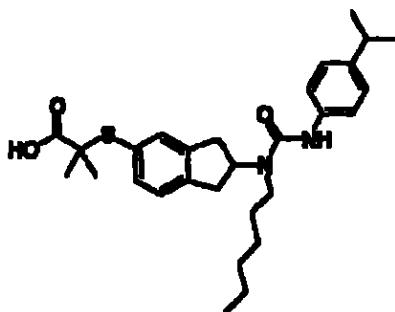
10

EJEMPLO 12

15

Ácido 2-[2-[3-(bifenil-4-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico

$EC_{50} = 0.183 \mu M$

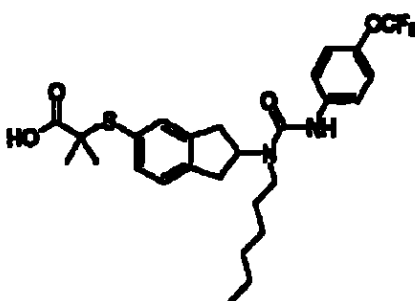
EJEMPLO 13

5

Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-hexil)ureído]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$EC_{50} = 0.184 \mu M$

10

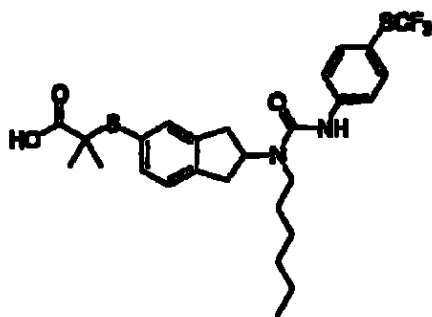
EJEMPLO 14

15

Ácido 2-Metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureído]indan-5-ilsulfanil}propiónico

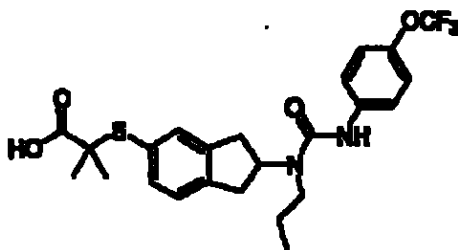
$EC_{50} = 0.213 \mu M$

20

EJEMPLO 15

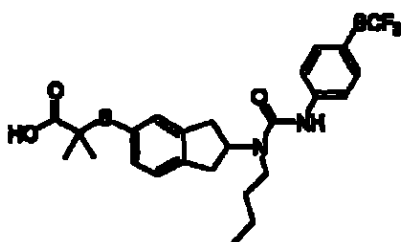
Ácido 2-metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-
ilsulfanil}propiónico

$EC_{50} = 0.123 \mu M$

EJEMPLO 16

Ácido 2-Metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-
ilsulfanil}propiónico

$EC_{50} = 0.158 \mu M$

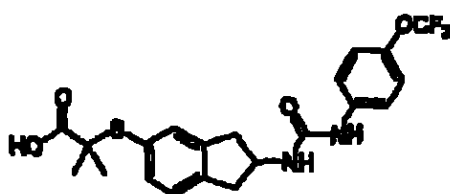
EJEMPLO 17

5

Ácido 2-Metil-2-{2-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

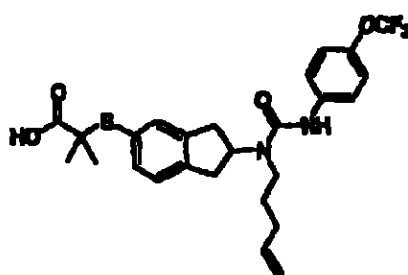
EC₅₀ = 0.160 μM

10

EJEMPLO 18

15 Ácido 2-Metil-2{2-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

EC₅₀ = 0.135 μM

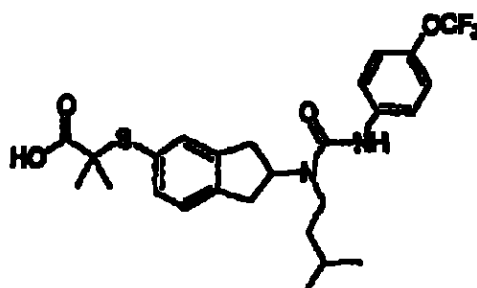
EJEMPL 19

5

Ácido 2-Meti-2-{2-[1-pent-4-enil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-
ilsulfanil}propiónico

$EC_{50} = 0.125 \mu M$

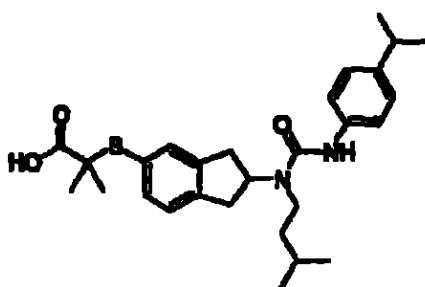
10

EJEMPLO 20

15

Ácido 2-Metil-2-{2-[1-(3-metilbutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-
ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$EC_{50} = 0.106 M$

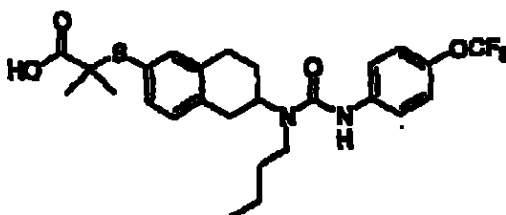
EJEMPLO 21

5

Ácido 2-{2-[3-(4-Isopropilfenil)-1-(3-metilbutil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$EC_{50} = 0.106 \mu M$

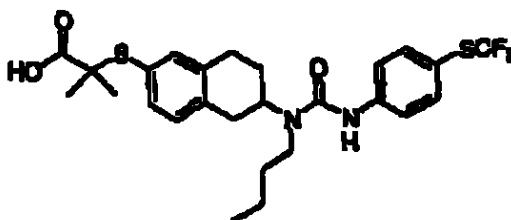
10

EJEMPLO 22

15

Ácido 2-{6-[1-Butil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$EC_{50} = 0.219 \mu M$

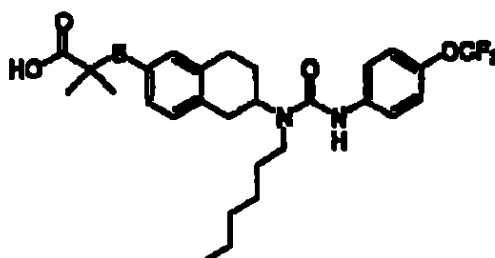
EJEMPL 23

5

Ácido 2-{6-[1-Butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

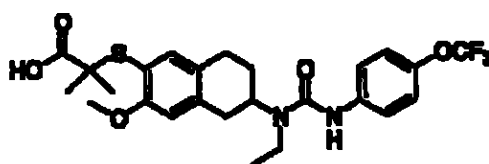
$$EC_{50} = 0.244 \mu M$$

10

EJEMPLO 24

15 Ácido 2-{6-[1-Hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0.235 \mu M$$

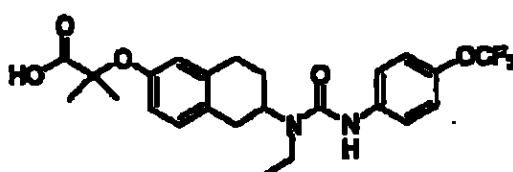
EJEMPLO 47

5 **Ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfani}-2-metilpropiónico**

$EC_{50} = 0.045 \mu M$

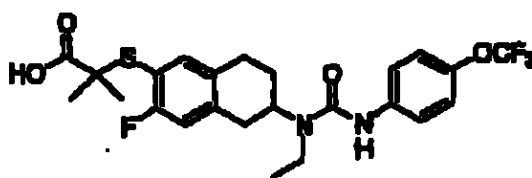
EJEMPLO 49

10



15 **Ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-uredio]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi}-2-metil-propiónico**

$EC_{50} = 0.309 \mu M$

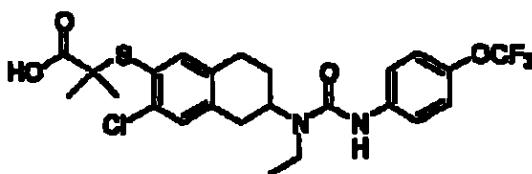
EJEMPLO 50

5

Ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0.010 \mu M$$

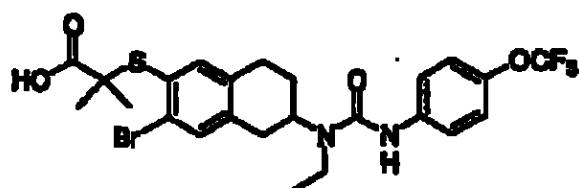
10

EJEMPLO 51

15

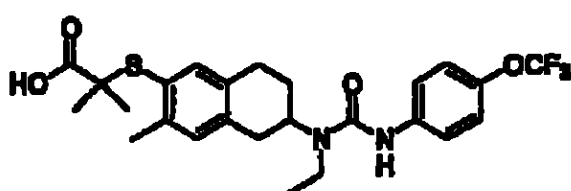
ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0.027 \mu M$$

EJEMPL 52

5 **Ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico**

$EC_{50} = 0.017 \mu M$

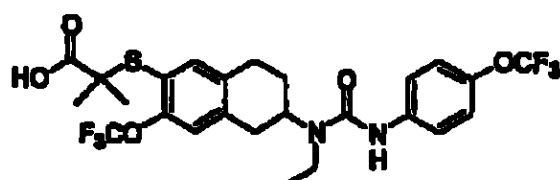
EJEMPLO 53

10

Ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

15

$EC_{50} = 0.042 \mu M$

EJEMPLO 54

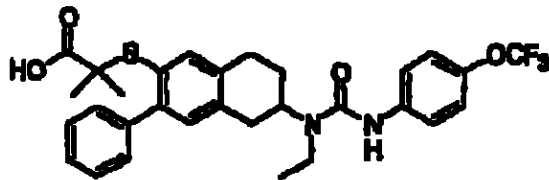
20

Ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$$EC_{50} = 0.131 \mu M$$

EJEMPLO 55

5



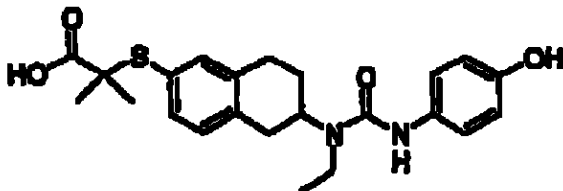
Ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

10

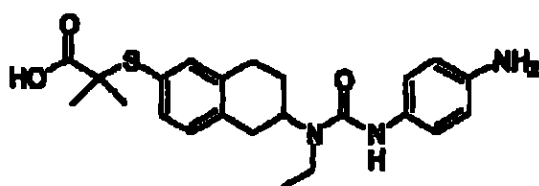
$$EC_{50} = 0.545 \mu M$$

EJEMPLO 56

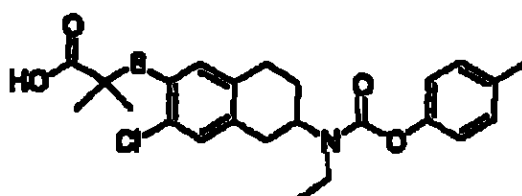
15



Ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-hidroxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

EJEMPL 57

- 5 **Ácido 2-{6-[4-aminofenil]-1-etil-ureido}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico**

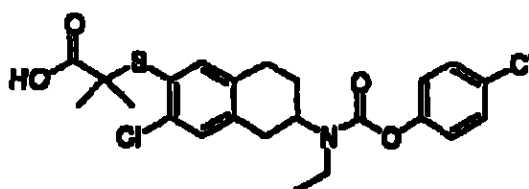
EJEMPLO 58

10

- Ácido 2-{3-Cloro-6-[(4-metil-fenoxicarbonil)-etil-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico**

15

$$EC_{50} = 0.340 \mu M$$

EJEMPLO 59

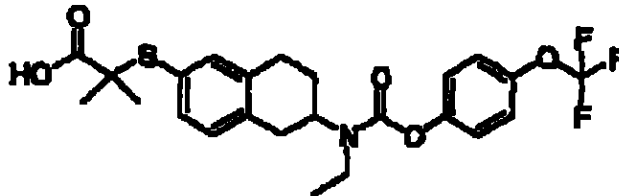
20

- Ácido 2-{3-Cloro-6-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-etil-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico**

$$EC_{50} = 0.390 \mu M$$

EJEMPLO 60

5



Ácido 2-{6-[Etil-(4-trifluorometoxi-fenoxycarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico

$$EC_{50} = 0.002 \mu M$$

10

EJEMPLO BIOLOGICO 1

Ensayo ADN_b HD

La línea celular de hematoma de rata H4IIE se obtuvo de ATCC.

- 15 Las células se cultivaron en un matraz de cultivo del tejido de 175cm² o se sembró en una placa de 96 pozos (alto contenido de suero, 10% de suero de feto bovino y 10% de suero de ternero) de un medio de cultivo y mantenerse a 37°C y 5% de CO₂ durante todo el estudio. Veinticuatro horas después, el sembrado inicial a mano de la placa de 96 pozos (aproximadamente
- 20 100,000/pozo), se inició el ensayo de inducción del gen HD. El medio se removió y reemplazó con 100 ul del medio de cultivo de suero bajo (suero de ternero tratado al 5% de carbón mineral/dextrano) que contenía el vehículo (DMSO) o los compuestos de prueba o estándar. Las células se regresaron al

incubador durante 24 horas de cultivo. Al terminar con la aplicación de la prueba inmunogénica, se añadieron 50 ul de una solución amortiguadora de lisis con las sondas CE, LE, BL específicas del gen HD directamente dentro de cada pozo para iniciar el ensayo de ARNm HD ADNb. El ensayo ADN
5 ramificado se realizó de acuerdo al protocolo del fabricante (Bayer Diagnostics; Emeryville. CA). Al final del ensayo, la luminiscencia se cuantificó en un luminómetro de placa de microtitulación MLX Dynex. Los EC₅₀ se determinaron mediante regresión no lineal con un ajuste sigmoidal que utiliza un Prisma de Graphpad.

10

EJEMPLO BIOLOGICO 2

Ensayos de transfección para los receptores PPAR δ

Las células HEK293 se hicieron crecer en un medio DMEM/F-12
15 suplementado con FBS al 10% y glutamina (GIBCOBRL). Las células se co-transfectaron con ADN para el receptor PPAR-Gal4 y Reportero Gal4-Luciferasa usando el reactivo DMRIE-C. Al siguiente día, el medio que contenía ADN se reemplazó con carbón mineral al 5% tratado con un medio de crecimiento FBS. Después de seis horas, las células se sembraron en
20 placas de 96 pozos y se incubaron a 37°C en el incubador de CO₂ durante toda la noche. Las células se probaron mediante pruebas inmunogénicas por medio de compuestos de prueba y se incubaron durante 24 horas a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%. La actividad de luciferasa se ensayó usando el kit

157
156

de ensayo de luciferasa Steady-Glo de Promega. El reactivo DMRIE-C se adquirió de GIBCO Cat. No.10459-014. El Medio de Suero Reducido OPTI-MEM I se adquirió de GIBCO Cat. No. 31985. El kit de ensayo de luciferasa Steady-Glo se obtuvo a partir de la Parte Promega # E254B.

5

Datos *In Vitro*

10

15

20

Ejemplo	PPARα EC ₅₀ (μM)	PPARδ FI ¹ [EC ₅₀ (μM)]	PPARγ FI ² [EC ₅₀ (μM)]
1	0.023		
2	0.027	4.2	0.24
3	0.002	> 10]	> 10]
4	0.037		3.7
5	0.053	2.5	4.0
6	0.056	3.6	1.9
7	0.075	0.8	0
8	0.073	5.9	1.9
9	0.131	1.0	2.9
10	0.163		5.1
11	0.173		6.1
12	0.183		11
13	0.184		1.2
14	0.213	1.3	0.3
15	0.123	1.2	
16	0.158		0.37
17	0.160		0.43
18	0.135		0.31
19	0.125	1.4	
20	0.106		0.44
21	0.106		0.03
22	0.219		
23	0.244		
24	0.235		
25	0.208	4.5	
26	0.130	2.1	
27	0.294		
28	0.323	8.2	
29	0.382		
30	0.385		
31	0.497		
32	0.497	1.5	
33	0.537	0.8	
34	0.657		
35	0.772	5.6	
36	0.796		
37	0.838	1.9	
38	0.950		
39	1.00	9.3	

5

40	1.30		
41	2.21		
42	2.34		
43	2.99		
44	2.09		
45	0.780		
46	1.39	6.0	
47	0.045	> 3	
48	0.014	> 3	
49	0.309	> 3	
50	0.010	> 3	> 3
51	0.027	> 10	
52	0.017	> 3	
53	0.042	0.873	
54	0.131	> 3	
55	0.545	1.72	
58	0.340	0.613	> 3
59	0.390	0.655	1.11
60	0.002	> 3	> 3

10

^{*1} Inducción de pliegues para PPARδ estándar: FI= 36.1

^{*2} Inducción de pliegues para PPARγ estándar: FI= 70.3

EJEMPLO BIOLOGICO 3

Ensayo aP2 para los agonistas PPAR gamma

15

20

El procedimiento se describe en detalle en Burris et al., Molecular Endocrinology, 1999, 13:410, el cual está incorporado en la presente mediante la referencia en su totalidad, y los resultados del ensayo aP2 resultan de una actividad intrínseca agonista que puede estar presente con un incremento de veces sobre el vehículo en la inducción de la producción de ARNm aP2.

Veinticuatro horas después del sembrado manual inicial de las placas de 96 pozos (alrededor de 20,000/pozo), puede iniciarse el ensayo de

diferenciación. El medio puede ser removido y reemplazado con 150 μ l del medio de diferenciación que contiene vehículo (DMSO) o compuestos de prueba. Las células pueden regresar al incubador durante 24 horas de cultivo. Al terminar la prueba inmunogénica, el medio puede ser eliminado y 100 μ l de la solución amortiguadora lisis pueden añadirse para iniciar el ensayo ARNm aP2 de ADNb. El ensayo ADN ramificado puede realizarse de acuerdo al protocolo de los fabricantes (Bayer Diagnostics; Emeryville, CA). Los resultados pueden ser expresados como el incremento de veces de una producción de ARNm aP2 activado sobre los controles del vehículo. Cada EC₅₀ y Emax pueden determinarse mediante la regresión no lineal con una curva de ajuste sigmoideal.

Siguiendo la prueba inmunogénica de los preadipocitos, las células pueden ser lisadas con una solución amortiguadora lisis (Bayer Diagnostics) que contienen los oligonucleótidos aP2. Después de una incubación de 15 minutos a 53°C o 30 minutos en un incubador de 37°C, 70 μ l de la solución amortiguadora lisis a partir de cada pozo puede añadirse a un pozo de captura correspondiente (preincubado con 70 μ l de la solución amortiguadora de bloqueo (Bayer Diagnostics)). La placa de captura puede incubarse durante toda la noche a 53°C en un incubador de la placa (Bayer Diagnostics). Después de esta incubación, el ADNb y las sondas etiquetadas pueden ser formadas en pares dirigidas por el fabricante. Después de una incubación de 30 minutos con el substrato de fosfatasa alcalina luminiscente, dioxitano, la luminiscencia puede ser cuantificada en un luminómetro de placa

159

de microtitulación Dynex MLX. Las sondas de oligonucleótidos diseñadas para formar pares en el ARNm aP2 funciona en el sistema de detección del ARNm ADnb se diseñan con el software ProbeDesigner (Bayer Diagnostics). Este paquete de software analiza una secuencia objetivo de interés con una serie

5 de algoritmos para determinar que regiones de la secuencia pueden desarrollarse como lugares de captura, etiquetado o formación de pares básicos en sondas espaciales. Las secuencias de los oligonucleótidos son como sigue:

SEC ID N0.1

10 CATTGTGAGTTTTCTAGGATTATTCTTTCTCTTGGAAAGAAAGT

SEC ID N0.2 ATGTTAGGTTTGGCCATGCCTTTCTCTTGGAAAGAAAGT

SEC ID N0.3 CCTCTCGTTTTCTTTATGGTTTTCTCTTGGAAAGAAAGT

SEC ID N0.4

GCTTATGCTCTCTCATAAACTCTCGTGGTTTCTCTTGGAAAGAAAGT

15 SEC ID N0.5

CCAGGTACCTACAAAAGCATCACATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEC ID N0.6

CCCACTCCTACTTCTTTTCATATAATCATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT.

SEC ID N0.7

20 AGCCACTTTCCTGGTGGCAAATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEC ID N0.8

CATCCCCATTCACTGATGATCTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEC ID N0.9

GTACCAGGACACCCCATCTAAGGTTTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT.

SEC ID NO.10

GGTTGATTTTCCATCCCATTCTGCACATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

.

5 SEC ID NO. 11

GCATTCCACCACCAGTTTATCATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEC ID NO. 12

GCGAACTTCAGTCCAGGTCAACGTCCCTTGTTTAGGCATAGGACCCGTGT
CT

10 SEC NO.13

TCCCACAGAATGTTGTAGAGTTCAATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEC ID NO.14

AAAACAACAATATCTTTTTGAACAATATATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEQ ID NO.15 TCAAAGTTTTCACTGGAGACAAGTTT

15 SEQ ID NO.16 AAAGGTACTTTCAGATTTAATGGTGATCA

SEQ ID NO.17 CTGGCCCAGTATGAAGGAAATCTCAGTATTTTT

SEQ ID NO.18 TCTGCAGTGACTTCGTCAAATTC

SEQ ID NO.19 ATGGTGCTCTTGACTTTCCTGTCA

SEC ID NO.20 AAGTGACGCCTTTCATGAC

EJEMPL 4 BIOLOGICO**Dosificación en el día 11 del ejemplo 13 en ratones hembra db/db de 6-7
semanas de edad**

5 (Ratones db/db hembras (C57 BLK S/J-m+/+Lepr^{db}, Jackson
Labs, Bar Harbor, ME), de 6-7 semanas de edad, se alojaron cuatro por jaula
en jaulas de caja de zapatos de base sólida. La temperatura ambiente se
mantuvo a 68-72°F y humedad a 50-65%. La iluminación del ambiente fue a
partir de un ciclo de luz de 12 horas/12 horas de oscuridad. Los ratones se
10 alimentaron con una dieta reducida en grasa #5K52, Rata NIH certificada y
Ratón/Auto 6F (P M I Nutrition Int'L, St. Louis, Mo, vía W.F. Fisher y Son, Inc.,
Bound Brook, NJ). Los alimentos y el agua se suministraron ad libitum.

El compuesto se preparó como suspensiones en 0.5% de
hidroxipropil-metilcelulosa (Dow Chemical, Midland, MI). El volumen de
15 dosificación fue de 10 ml/kg de peso corporal. Los ratones diabéticos db/db
hembras se les dio levadura en forma oral una vez diariamente durante 11
días con ya sea metilcelulosa al 0.5% en dH₂O (vehículo) o agonistas PPAR o
en 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg/día. El peso corporal se midió en las mañanas
el día 1, antes de la dosificación, y en el día 12 antes del sangrado. 18-24
20 horas después de la dosis final para cada grupo, los ratones se anestesiaron
con CO₂/O₂ (70:30) y sangraron mediante la perforación del sinus retro-orbital
en microtubos que contenían un activador de freno y después se colocaron en
hielo. Las muestras de suero se prepararon mediante centrifugación. Los

163
162

triglicéridos y la glucosa de suero se determinaron usando un analizador de química sanguínea COBAS Mira Plus (Roche Diagnostics, NJ). La insulina del suero se midió usando un Kit de ELISA de insulina ALPCO.

El análisis estadístico se realizó usando el programa Prism 5 (Graphpad, Monrovia, CA) y realizando una forma ANOVA con una prueba de comparación múltiple Dunnet.

Datos *in vivo*

10

Ejemplo ¹	Δ Plasma TG	Δ Plasma Glucosa	Δ Plasma Insulina	Δ BW
1 ²	-52 %	-73 %	-46 %	-12 %
2 ²	-56 %	-60 %	-53 %	-59 % ³
3 ²	-66 %	-66 %	-69 %	-136% ²
4 ⁴	-47 %	-49 %	-13 %	-11 %
5 ⁴	-19 %	-31 %	-43 %	+56 %
6 ²	-50 %	-49 %	-19 %	-54 %
7 ²	-63 %	-44 %	-40 %	-27 %
8 ⁴	-27 %	-28 %	-38 %	-2 %
9 ⁴	-6 %	-13 %	-40 %	+0.05 %

¹ Los ratones *db/db* dosificados @ 1.0 mpk. Los datos se representan como un % de cambio comparado con los animales tratados con el vehículo.

NC = sin cambio

² 10 días de dosificación oral

³ 11 días de dosificación oral

⁴ 5 días de dosificación oral

EJEMPLO 5 BIOLOGICO**Dosificación en el día 11 del ejemplo en ratones hembra db/db de 7
semanas de edad**

5 (Ratones db/db hembras (C57 BL/6J-Lep^{ob}, Jackson Labs, Bar Harbor, ME), de 7 semanas de edad, se alojaron dos por jaula en jaulas de caja de zapatos de base sólida. La temperatura ambiente se mantuvo a 68-72°F y humedad a 50-65%. La iluminación del ambiente fue a partir de un ciclo de luz de 12 horas/12 horas de oscuridad. Los ratones se alimentaron con una dieta #5K50, de Rata y Ratón NIH certificada (P M I Nutrition Int'L, St. Louis, Mo, vía W.F. Fisher y Son, Inc., Bound Brook, Nj). Los alimentos y el agua se suministraron ad libitum.

El compuesto se preparó como suspensiones en 0.5% de hidroxipropil-metilcelulosa (Dow Chemical, Midland, MI). El volumen de dosificación fue de 10 ml/kg de peso corporal. Los ratones diabéticos ob/ob hembras (8/grupo) se les dio levadura en forma oral una vez diariamente durante 11 días con ya sea metilcelulosa al 0.5% en dH₂O (vehículo) o agonistas PPAR o en 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg/día. El peso corporal se midió en las mañanas el día 1, antes de la dosificación, y en el día 12 antes del sangrado. 18 horas después de la dosis final para cada grupo, los ratones se anestesiaron con CO₂/O₂ (70%:30%) y sangraron mediante la perforación del seno retro-orbital en microtubos que contenían un activador de freno y después se colocaron en hielo. Las muestras de suero se prepararon

765
164

mediante centrifugación. Los triglicéridos y la glucosa de suero se determinaron usando un analizador de la química sanguínea COBAS Mira Plus (Roche Diagnostics, NJ). La insulina y los ácidos grasos libres se midieron usando un Kit de ELISA de insulina ALPCO y un kit Wako NEFA, respectivamente.

El análisis estadístico se realizó usando el programa Prism (Graphpad, Monrovia, CA) con una forma ANOVA y una prueba de comparación múltiple Dunnet.

10 Datos *In vivo*

Ejemplo ¹	Δ Plasma TG
50	-86 %

¹ Los ratones *db/db* dosificados @ 1.0 mpk. Los datos se representan como un % de cambio comparado con los animales tratados con el vehículo.

15

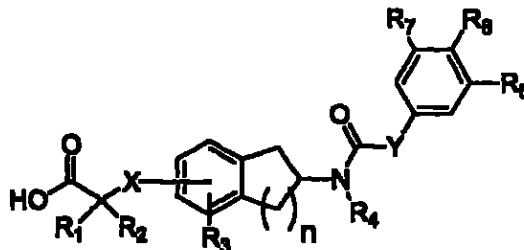
F. Otras modalidades

Las características y principios de la invención se ilustran en la discusión, ejemplos y reivindicaciones de la presente. Varias adaptaciones y modificaciones de la invención serán aparentes por una persona experta en la técnica, tales modalidades se encuentran también dentro del alcance de la invención. Las publicaciones citadas en la presente se incorporan en su totalidad mediante la referencia.

20

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de la fórmula I



10 Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster C₁₋₈ o amida C₁₋₈ del mismo, en donde cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H, alquilo C₁₋₈, (CH₂)_mNR_aR_b, (CH₂)_mOR_a, (CH₂)_mNH(CO)R_a, o (CH₂)_mCO₂R_a, donde cada uno de R_a, R_b, y R_a es independientemente H o alquilo C₁₋₈, o R₁ y R₂ tomados
 15 juntos con el átomo de carbono al cual se enlazan son un cicloalquilo C₃₋₇; m es entre 1 y 6; n es 1 ó 2; X es O o S; en donde X está en la posición 5 ó 6 cuando n es 1; y en donde X está en la posición 6 ó 7 cuando n es 2; R₃ es H, fenilo, alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, halo, ciano, alquilo C₁₋₈, nitro, NR₉R₁₀, NHCOR₁₀, CONHR₁₀; y COOR₁₀; y R₃ es orto o meta hasta X; R₄ es H o
 20 -(alquilenos C₁₋₅)R₁₅, donde R₁₅ es H, alquilo C₁₋₇, [di(alquilo C₁₋₂)amino]alquilenos C₁₋₈, (alcoxiacilo C₁₋₃)(alquilenos C₁₋₈), alcoxi C₁₋₈, alquenilo C₃₋₇, o alquinilo C₃₋₈, en donde R₄ tiene no más de 9 átomos de carbono; R₄ puede también ser -(alquilenos C₁₋₅)R₁₅ en donde R₁₅ es cicloalquilo C₃₋₆.

167
166

fenilo, fenilo-O-, fenilo-S-, o un heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; Y es NH, NH-CH₂, y O; cada uno de R₅ y R₇ es independientemente seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, halo, ciano, nitro, COR₁₁, COOR₁₁, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxí, fenilo, NR₁₁R₁₂ y

5 heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; R₆ es seleccionado de alquilo C₁₋₆, halo, ciano, nitro, COR₁₃, COOR₁₃, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxí, fenilo, NR₁₃R₁₄ y heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; además, ya sea R₅ y R₆ ó R₆ y R₇ pueden tomarse juntos para ser una porción

10 divalente, saturada o insaturada seleccionada de -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, y (CH₁₋₂)_pN(CH₁₋₂)_q, p es 0-2 y q es 1-3, donde la suma (p + q) es al menos 2; cada uno de R₉ y R₁₀ es independientemente alquilo C₁₋₆; cada uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, y R₁₄ es independientemente H o alquilo C₁₋₆; en donde cada una de las porciones hidrocarbilo y heterocarbilo anteriores pueden substituirse con entre

15 1 y 3 substituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxí, nitro, ciano, y metoxi.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque uno de R₁ y R₂ es metilo o etilo.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2,

20 caracterizado además porque cada uno de R₁ y R₂ es metilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁ y R₂ tomados juntos son ciclobutilo o ciclopentilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 es H.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 es alcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , halo, ciano, alquilo C_{1-6} , nitro, NR_9R_{10} , $NHCOR_{10}$, $CONHR_{10}$; ó $COOR_{10}$.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es H o alquilo C_{2-7} .

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque R_4 es H o alquilo C_{2-5} .

10 9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque R_4 es etilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque R_4 es H.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 1.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 2.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es $NH-CH_2$.

20 14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es NH.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es S.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es O.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque al menos uno de R₅ y R₇ es H.

5 18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque R₆ es alquilo C₁₋₄, halometoxi, halometiltio, o di(alquilo C₁₋₃)amino.

10 19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque R₈ es trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometiltio, t-butilo, isopropilo, o dimetilamino.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R₃ es H, R₄ es alquilo C₂₋₇, y Y es NH.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque X es S.

15 22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque n es 1.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque n es 2.

20 24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque R₄ es alquilo C₂₋₅.

25.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque R₄ es etilo.

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque R_6 es trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometiltio, t-butilo, isopropilo, o dimetilamino.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_mNR_aR_b$, o $(CH_2)_mOR_a$, donde cada uno de R_a , R_b , y R_a es independientemente H o alquilo C_{1-6} ; m es entre 1 y 6; n es 1 ó 2; X es O o S; en donde X está en la posición 5 ó 6 cuando n es 1; y en donde X está en la posición 6 ó 7 cuando n es 2; R_3 es H, fenilo, alcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , halo,
10 alquilo C_{1-6} , o NR_9R_{10} , y R_3 es orto o meta hasta X; R_4 es H o -(alquilenilo C_{1-5}) R_{15} , donde R_{15} es H, alquilo C_{1-7} , [di (alquilo C_{1-2})amino](alquilenilo C_{1-6}), (alcoxiacilo C_{1-3})(alquilenilo C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , o alquenilo C_{3-7} , en donde R_4 tiene no más de 9 átomos de carbono; R_4 puede también ser -(alquilenilo C_{1-5}) R_{15} en donde R_{15} es cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, fenilo-O-, fenilo-S-, o un
15 heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; Y es NH o $NHCH_2$; cada uno de R_5 y R_7 es independientemente seleccionado de H, alquilo C_{1-6} , halo, COR_{11} , $COOR_{11}$, alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , hidroxilo, y $NR_{11}R_{12}$; R_8 es seleccionado de alquilo C_{1-6} , halo, COR_{13} , $COOR_{13}$, alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , fenilo, $NR_{13}R_{14}$ y heterociclilo de 5-6
20 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente alquilo C_{1-6} ; cada uno de R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente H o alquilo C_{1-6} ; en donde cada una de las porciones hidrocarbilo y heterocarbilo anteriores pueden ser substituidas entre

1 y 3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, amino, metilo, etilo, hidroxilo, y metoxi.

- 28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de: ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-{2-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-{2-[1-Etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-Metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico; ácido 2-{2-[1-Etil-3-(4-isopropilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-Metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-etilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-metil-2-{2-[1-(3-metilbutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-metilbutil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-Metil-2-{2-[1-pent-4-enil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico; ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-

trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; y ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico.

- 29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
- 5 caracterizado además porque se selecciona de: ácido 2-Metil-2-{2-(1-hexil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico; ácido 2-{2-[3-(4-Dimetilaminofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-Metil-2-{2-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanilo}propiónico; ácido 2-Metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-
- 10 ilsulfanil}propiónico; ácido 2-Metil-2-{2-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico; ácido 2-{2-[3-(4-Isopropilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-{2-[3-(4-tert-butilfenil)-1-(3-pentil)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-{2-(3-(bifenil-4-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico;
- 15 ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-hexil)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-Metil-2-{2-[1-butil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico; ácido 2-{6-(1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-
- 20 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-

trifluorometoxifenilo)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; y ácido 2-Metil-2-[2-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil]propiónico.

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de: ácido 2-[6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-[6-[3-(4-Trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-[2-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-[6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-[6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenilo)ureido]-3-metilo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-[2-[1-Etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenilo)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; y ácido 2-Metil-2-[2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil]propiónico.

31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de: ácido 2-[2-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-[2-[1-Etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico; ácido 2-Metil-2-[2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil]propiónico; y ácido 2-[6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico.

32.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el que se reclama en la reivindicación 1, 20, 27, 28, 30, ó 31.

33.- El uso de un compuesto como el que se reclama en la reivindicación 1, 20, 27, 28 ó 31 para preparar un medicamento para tratar o inhibir la progresión del síndrome X en un paciente.

5 34.- El uso como se reclama en la reivindicación 33, en donde el
síndrome X es una combinación de (a) Una o más condiciones seleccionadas
de tolerancia a la glucosa disminuida, hiperinsulinemia, hiperglicemia,
resistencia a la insulina, y diabetes de tipo II tardía, intermedia o temprana
(NIDDM), tolerancia a la glucosa de ayuno disminuida y complicaciones de las
mismas; (b) Dislipidemia (c) Obesidad o una condición de sobrepeso; e (d)
10 Hipertensión.

35.- El uso como se reclama en la reivindicación 33, en donde el
síndrome X es una combinación de dos o más condiciones
seleccionadas de (a).

15 36.- El uso como se reclama en la reivindicación 33, en donde el
compuesto es un primer agente farmacéuticamente activo, y en donde el
medicamento es administrable con una cantidad conjuntamente efectiva de un
segundo agente farmacéuticamente activo que es un agente anti-diabético, un
agente de disminución de lípidos, o un agente de disminución de presión
sanguínea.

20 37.- El uso como se reclama en la reivindicación 36, en donde el
segundo agente es seleccionado de insulina y agentes moduladores PPAR
alfa o PPAR gamma.

775
174

38.- El uso como se reclama en la reivindicación 36, en donde el medicamento es administrable con una cantidad conjuntamente efectiva de un tercer agente farmacéuticamente activo.

5 39.- El uso como se reclama en la reivindicación 39, en donde el tercer agente farmacéuticamente activo es seleccionado de un agente anti-diabético, un agente de disminución de lípidos, y un agente de disminución de presión sanguínea.

10 40.- El uso de un compuesto de la fórmula (I), para preparar un medicamento para tratar la obesidad o una condición de sobrepeso en un paciente.

41.- El uso como se reclama en la reivindicación 40, en donde el medicamento es útil para tratar la dislipidemia y ya sea la obesidad o una condición de sobrepeso.

15 42.- El uso como se reclama en la reivindicación 40, en donde el medicamento es útil para tratar la obesidad y una condición seleccionada del diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, hiperglicemia, tolerancia a la glucosa disminuida y hiperinsulinemia.

Folios 1764/177
tarselias
60

PCT REQUEST

PRD-50NP-PCT

Duplicate of original printed on 05.10.2003 02:58:11 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD-50NP-PCT
I	Title of invention	TREATING SYNDROME X WITH SUBSTITUTED TETRALINS AND INDANES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-6040
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CHEN, Xiaoli
III-1-5	Address:	115 Sleepy Hollow Lane Belle Mead, NJ 08502 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

178
175

PCT REQUEST

2/5

PRD-50NP-PCT

Duplicate of original printed on 05.10.2003 02:58:11 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	DEMAREST, Keith, T.
III-2-5	Address:	1 Newell Road Flemington, NJ 08822 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	LEE, Jung
III-3-5	Address:	1034 Ingram Court Ambler, PA 19002 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	MATTHEWS, Jay, M.
III-4-5	Address:	305 Walden Lane Lansdale, PA 19446 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	RYBCZYNSKI, Philip
III-5-5	Address:	29 Tuscarora Trail Branchburg, NJ 08876 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

180
177

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Phil, S.,
IV-1-2	Address:	Johnson & Johnson 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-6040
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	eshen1@corus.jnj.com
IV-1-5	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	SHEN, Evelyn, D. (39,834)
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

+81
178

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	21 October 2002 (21.10.2002)
VI-1-2	Number	60/419,927
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	15 August 2003 (15.08.2003)
VI-2-2	Number	60/495,758
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as Item(s):	VI-1, VI-2
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VIII	Declarations	Number of declarations
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purpose of the designation of the United States of America)	-
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosure or exceptions to lack of novelty	-

PCT REQUEST

PRD-50NP-PCT

Duplicate of original printed on 05.10.2003 02:58:11 PM

+82
179

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	109	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	125	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	Postcard	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	SHEN, Evelyn, D.	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/037777 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 323/52,
A61K 31/17, 31/325, A61P 3/04, 3/10, 9/12

(74) Agents: JOHNSON, Phil, S. et al.: Johnson & Johnson, 1
Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/033088

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

(22) International Filing Date: 17 October 2003 (17.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60419,927 21 October 2002 (21.10.2002) US
60495,758 15 August 2003 (15.08.2003) US

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

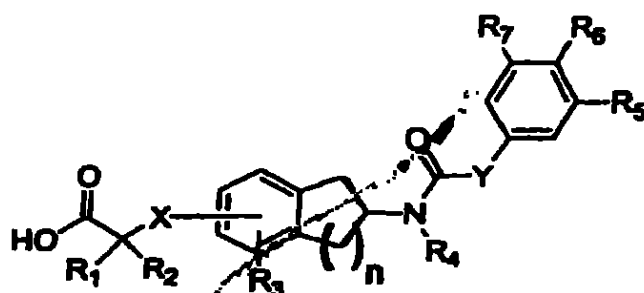
(71) Applicant (*for all designated States except US*):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (BE/BE); Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHEN, Xiboli
[US/US]; 115 Sleepy Hollow Lane, Belle Mead, NJ 08502
(US). DEMAREST, Keith, T. [US/US]; 1 Newell Road,
Flemington, NJ 08822 (US). LEE, Jung [US/US]; 1034
Ingram Court, Ambler, PA 19002 (US). MATTHEWS,
Jay, M. [US/US]; 305 Walden Lane, Lansdale, PA 19446
(US). RYBCZYNSKI, Philip [US/US]; 29 Tawcans
Trail, Branchburg, NJ 08876 (US).

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

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

(54) Title: TREATING SYNDROME X WITH SUBSTITUTED TETRALINS AND INDANES



(57) Abstract: The invention features tetralin and
indane compounds of Formula I, compositions con-
taining them, and methods of using them as PPAR
alpha modulators to treat or inhibit the progression
of, for example, diabetes.

VO 2004/037777 A1

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
PATENT INFORMATION
SERVICES

181
181
Cfor
EDS

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

JUL - 71 2004
PCT
— TO FILE REFER TO

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

JOHNSON, Philip S. and SHEN, Evelyn
D.
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08903
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing
(day/month/year) 01/07/2004

Applicant's or agent's file reference
PRD-50NP-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/US03/33088	International filing date (day/month/year) 17/10/2003	Priority date (day/month/year) 21/10/2002
---	--	--

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. et al.

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
- REMINDER**
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).
Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.
For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.
The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer OBERHAUSER A S Tel. (+49-89) 2399 2828
---	---

Form PCT/IB/RA 416 (August 2003) P/0471



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference PRD-50NP-PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPBA/416)
International application No. PCT/US03/33088	International filing date (day/month/year) 17/10/2003	Priority date (day/month/year) 21/10/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C323/52		
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. et al.		

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

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19/05/2004	Date of completion of this report 28/06/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer DE BUNDEL E R J Tel. (+49-89) 2399 2828



186
163

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

187
184

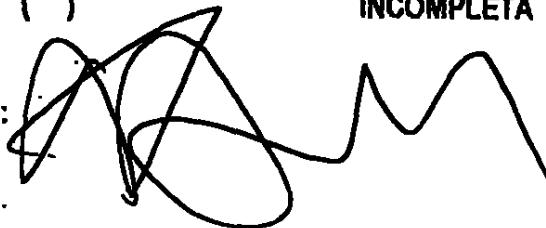
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
Radicación : 65040979 96202290 Folios: 106
Fecha (AMB): 2025-05-29 14:06:46
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 65040979 96202290 Folios: 106
Fecha (AMB): 2025-05-29 14:06:46
Tramite : 012 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se presenta la solicitud.	()	/
- Descripción de la invención.	()	/
- Datos de serenos 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 o 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 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:



Fecha:

2020
Bogotá, D.C.,

Folio 188-

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Oficio N° - 06570

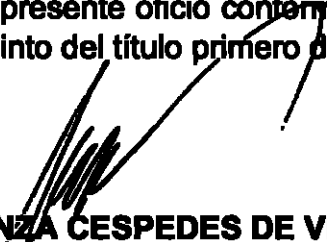
ASUNTO:	Radicación N°	05-48979
	Solicitud internacional	PCT/US2003/033088
	Fecha inicio fase nacional	21/05/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486/00.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 05 AGO. 2005

202027


5/08/005