



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-28510

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO ACIDOS 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACETICOS Y ANALOGOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C 323/10

A61K31/185

A61P3/10

A61P3/04

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

22/03/2007

SS

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

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, Bélgica

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica

Lugar de Constitución: Bélgica

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 ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2005/032938** Fecha **14 de septiembre de 2005**

Publicación Internacional No. **WO 2006/031969 A1** Fecha **23 de marzo de 2006**

6. TÍTULO (54) **ACIDOS 4-((FENOXIALQUILITIO)-FENOXIACETICOS Y ANALOGOS**

7

Clasificación Internacional (51)

C07C 323/10

**A61K31/185 A61P3/10
A61P3/04**

8 **Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

15 de septiembre de 2004

(31) Número de Solicitud

60/609.967

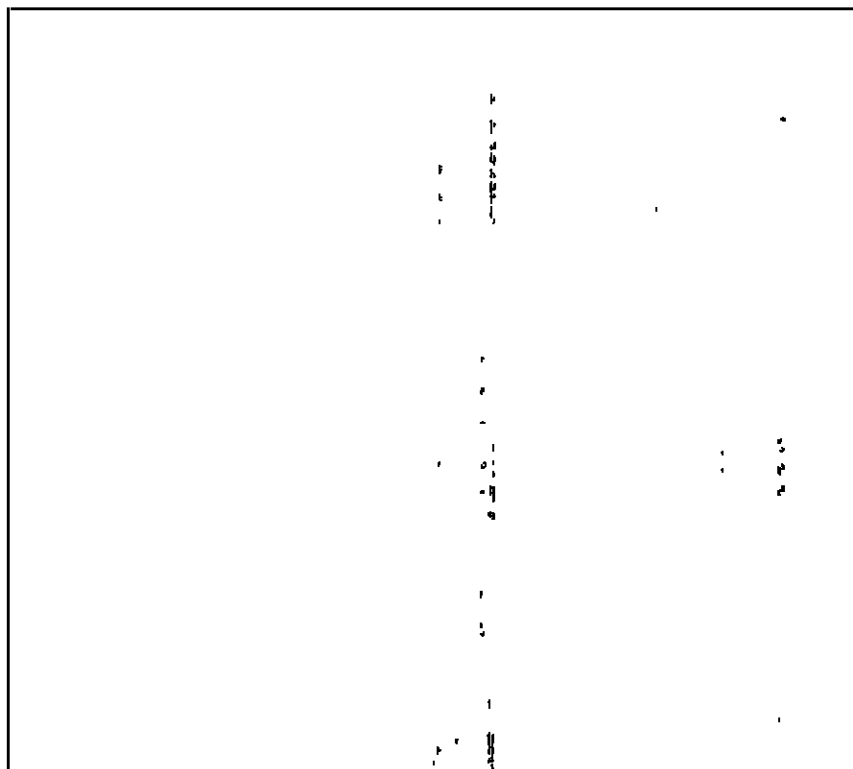
9

Comprobante de pago No. 07 - 19.049

Fecha 06 de marzo de 2007

- ☒ 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 Protocolo 17.154
- ☐ 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 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA



C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

3
2

3036

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-028510-00000-0000
REC 2007-03-22 15:58:49 Udp 2007 NUEVECHACUNES
178 11 PATENTICITU
EVB: J/0 FASENACIONALI
ACI 411 PRESENTACION FOLIOS 115

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 19,049
FECHA : MARZO 6 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 6	50962789	06/03/2007	6.169,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **DEANGELIS, Alan**
(108 Route 31 South, Pennington, New Jersey 08534, Estados Unidos de América),
2.) **DEMAREST, Keith, T.**
(1 Newell Road, Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América),
3.) **KUO, Gee-Hong**
(3 Traveller Way, Scotch Plains, New Jersey 07076, Estados Unidos de América),
4.) **PELTON, Patricia**
(6 Rice Lane, Long Valley, New Jersey 07853, Estados Unidos de América),
5.) **WANG, Aihua**
(1723 Foxwood Drive, Jamison, Pennsylvania 18929, Estados Unidos de América),
6.) **ZHANG, Rui**
(155 Matthews Farm Road, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América)

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Bélgica, domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse, Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **" ACIDOS 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACETICOS Y ANALOGOS"**.

Clase: C07C 323/10


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen

T.P. 68.228

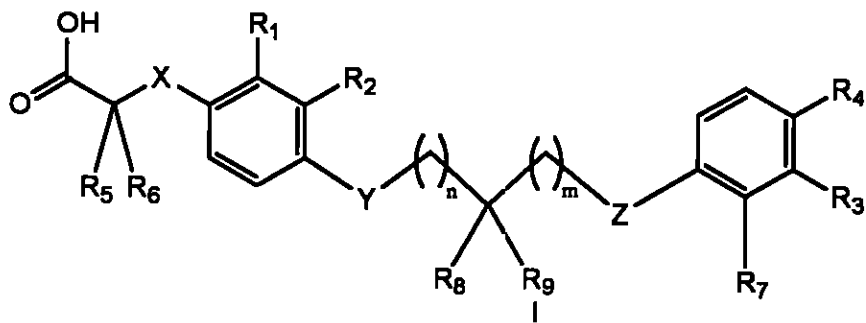
Cod. 5376

EUA/ra.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud 07-28510 22) Fecha de solicitud 22-03-2007 (30) Prioridad Estadinense (31) No. Prioridad 60/609,967 (32) Fecha 15/09/04 (33) Pais US		(51) Int Cl C07C 323/10 ; A61K 31/185 A61P 3/10 (71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (72) Inventor(es) DEANGELIS, Alan // DEMAREST, Keith, T // KUO, Gee-Hong // PELTON, Patricia // WANG, Aihua // ZHANG, Rui. (74) Agente JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional 15-04-2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha 14/09/05 No de solicitud PCT/US2005/032938		(87) Publicación internacional Fecha Fecha (dd/mm/aa) 23/03/06 N° publicación WO 2006/031969 A1	
(54) Titulo ACIDOS 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACETICOS Y ANALOGOS.			

Reivindicación(es):

1 - Un compuesto de Fórmula (I)



en donde X se selecciona de un enlace covalente, S, y O, Y es S u O, Z es O o CH₂, con la condición de que cuando Y es O, entonces Z es O, R₁ y R₂ se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, halo, y NR_eR_e, en donde R_e y R_e son de manera independiente H o alquilo de C₁₋₃, R₃ y R₄ se seleccionan de manera independiente de H, halo, ciano, alquilo de C₁₋₅, hidroxil, acilo de C₂₋₄, alcoxi de C₁₋₄, y NR_eR_e, en donde R_e y R_e son de manera independiente H o alquilo de C₁₋₃, con la condición de que R₃ y R₄ no son ambos H, R₅ y R₆ se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₈ sustituido, con la condición de que R₅ y R₆ no son ambos H, R₇ se selecciona de H, halo, alquilo de C₁₋₈, y fenilo, R₈ y R₉ se seleccionan de manera independiente de halo, fenilo, alquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₈, alquenilo de C₂₋₈, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquil de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₇, cicloalquil de C₃₋₇, alcoxi de C₁₋₇, cicloalquiloxi de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₈ y cicloalquiloxi de C₃₋₇, alcoxi de C₁₋₇, o R₈ y R₉ juntos forman un alquilidenilo de C₁₋₈ o alquenilidenilo de C₃₋₈, o R₈, R₉ y el átomo de carbono al cual están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₇ o un heterociclilo de 5 o 6 miembros; n es 0, 1 ó 2; y m es 0, 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención tiene como característica los ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos y análogos, composiciones que los
5 contienen y métodos de uso de los mismos como moduladores PPAR para tratar o inhibir la progresión de, por ejemplo, la dislipidemia.

DH**P07-376F**

ACIDOS 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACETICOS Y ANALOGOS

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta Solicitud reclama la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No 60/609,967, presentada en Septiembre 15, del 2004, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad

10 CAMPO DE LA INVENCION

La invención tiene como característica los ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos y análogos, composiciones que los contienen y métodos para utilizarlos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR), son sensores metabólicos que regulan la expresión de los genes involucrados en la homeostasis de la glucosa y los lípidos. Los agonistas del subtipo PPAR α , tales como LOPID[®] (gemfibrozil) y TRICOR[®] (fenofibrato), y los agonistas del subtipo PPAR γ , tales como AVANDIA[®] (maleato de rosiglitazona), se utilizan para el tratamiento de la dislipidemia y la diabetes.

respectivamente. Otro miembro de esta familia del receptor nuclear, el receptor delta activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR delta o PPAR δ), es también un factor de transcripción necesario reportado como que está involucrado en regular los genes involucrados en el metabolismo de los lípidos y el consumo de energía. El PPAR delta ha mostrado actuar como un receptor de "compuerta", que modula la expresión de otros PPAR (Shi et al , 2002, Proc Natl Acad Sci USA, 99(5) 2613-2618). Cada subtipo de receptor tiene una distribución del tejido distinta. 1) el PPAR α muestra la expresión más alta en el hígado, 2) el PPAR γ aparece principalmente en el tejido adiposo, y 3) el PPAR δ tiene la distribución más amplia, de manera ubicua en la rata adulta (Braissant et al., 1996, Endocrinology 137(1): 354-366), y en todos los tejidos humanos probados hasta la fecha, incluyendo el hígado, riñón, tejido adiposo abdominal y músculo esquelético (Auboeuf et al., 1997, Diabetes 46(8):1319-1327).

El receptor alfa activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR alfa o PPAR α), es un factor de transcripción necesario que regula los genes relacionados con el metabolismo del ácido graso y la acción de la insulina. Los genes regulados por el PPAR alfa incluyen enzimas involucradas en la beta oxidación de ácidos grasos, la proteína de transporte del ácido graso del hígado y apo A1, un componente importante de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). De manera selectiva, los agonistas del PPAR alfa de alta afinidad incrementan la oxidación del ácido graso hepático, que a su vez disminuye los triglicéridos circulantes y los ácidos grasos libres

Los ejemplos de agonistas de PPAR alfa conocidos útiles de manera variada para la hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis incluyen fibratos tales como fenofibrato (Fournier), gemfibrozil (Parke-Davis/Pfizer, Mylan, Watson), clofibrato (Wyeth-Ayerst, Novopharm), bezafibrato y ciprofibrato y ureidofibratos tales como GW 7647, GW 9578 y GW 9820 (GlaxoSmithKline)

La diabetes es una enfermedad causada, o contribuida por múltiples factores y caracterizada por hiperglicemia que puede asociarse con la mortalidad incrementada y prematura debido a un riesgo incrementado para las enfermedades microvasculares y macrovasculares tales como nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), hipertensión, isquemia, apoplejía y enfermedad cardíaca. La diabetes del Tipo I (IDDM), resulta de la deficiencia genética de la insulina, la hormona que regula el metabolismo de la glucosa. La diabetes del Tipo II es conocida como la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM), y se debe a una resistencia profunda al efecto regulador de la insulina en el metabolismo de la glucosa y los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, es decir, el músculo, el hígado y el tejido adiposo. Esta resistencia a la insulina o sensibilidad reducida a la insulina resulta en una activación insuficiente de la insulina de la captación de glucosa, la oxidación y almacenamiento en los músculos y una represión inadecuada de la insulina de la lipólisis en el tejido adiposo así como la producción y secreción de glucosa en el hígado. Muchos diabéticos del Tipo II también son obesos, y se cree

que la obesidad causa y/o exacerba muchos problemas de salud y sociales, tales como enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía, apnea obstructiva del sueño, gota, hiperlipidemia, osteoartritis, fertilidad reducida y función psicosocial disminuida

5 Una clase de compuestos, las tiazolidindionas (glitazonas), se han sugerido como capaces de aminorar muchos síntomas de la NIDDM, uniéndose a la familia de receptores del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR). Incrementan la sensibilidad a la insulina en el músculo, el hígado y el tejido adiposo en muchos modelos animales de
10 NIDDM, resultando en la corrección de los niveles elevados en plasma de glucosa, triglicéridos y ácidos grasos libres no esterificados, sin ninguna aparición de hipoglucemia Sin embargo, han ocurrido efectos indeseables en estudios animales y/o humanos, incluyendo hipertrofia cardíaca, hemadilución y toxicidad del hígado.

15 Muchos agonistas de PPAR γ actualmente en desarrollo, tienen un anillo de tiazolidindiona como un elemento estructural común. Los agonistas de PPAR γ han mostrado ser extremadamente útiles para el tratamiento de la NIDDM y otros trastornos que involucran resistencia a la insulina La troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona se han aprobado para el
20 tratamiento de la diabetes del Tipo II en los Estados Unidos. También hay alguna indicación de que los derivados de tiazolidindiona que contienen bencimidazol pueden utilizarse para tratar el trastorno del intestino irritable (IBD), inflamación y cataratas (JP 10195057)

La enfermedad cardiovascular (CVD) prevalece en el mundo y con frecuencia está asociada con otros estados de enfermedad tales como diabetes y obesidad. Muchos estudios de población han intentado identificar los factores de riesgo para la CVD, de estos, los niveles altos en plasma del colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), los niveles altos en triglicéridos (>200 mg/dl), y los niveles bajos del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL-C), están considerados entre los más importantes. Actualmente, hay pocas terapias que se dirigen al HDL-C bajo y a los triglicéridos.

Recientemente, se han publicado ligandos potentes para el PPAR δ , proporcionando un mejor entendimiento de su función en el metabolismo de los lípidos. El efecto principal de estos compuestos en ratones db/db (Leibowitz et al., 2000, FEBS Lett 473(3):333-336) y en monos rhesus obesos (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9) 5306-5311), fue un incremento en el colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y una disminución en los triglicéridos, con poco efecto en la glucosa (aunque los niveles de insulina estaban disminuidos en los monos). La HDL-C elimina el colesterol de las células periféricas a través de un proceso llamado transporte inverso del colesterol. El primer paso y limitante de la velocidad, una transferencia del colesterol y los fosfolípidos celulares al componente A-I de la lipoproteína de HDL, está mediado por el transportador A1 del casete de unión a ATP (ABCA1) (Lawn et al., 1999, J Clin. Investigation 104(8): R25-R31). La activación de PPAR δ ha mostrado incrementar el nivel de HDL-C a

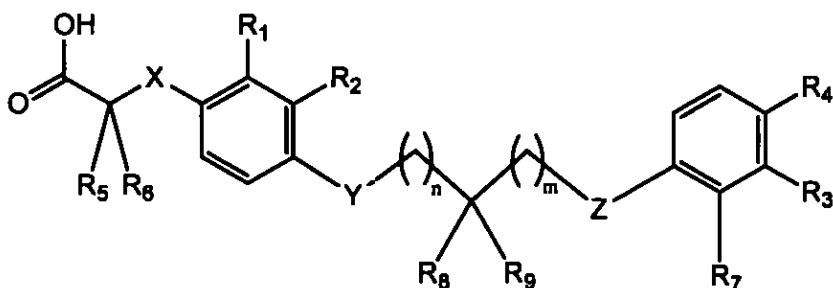
través de la regulación transcripcional de ABCA1 (Oliver et al , 2001, Proc. Natl Acad. Sci USA 98(9): 5306-5311). A través de la inducción del ARNm de ABCA1 en macrófagos, los agonistas de PPAR δ pueden incrementar los niveles de HDL-C en pacientes y eliminar el exceso de colesterol de los macrófagos cargados con lípidos, inhibiendo por lo tanto el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. La terapia existente para la hipercolesterolemia incluye los fármacos de estatina, que disminuyen el LDL-C, pero muestran un pequeño efecto en el HDL-C y los fibratos, los agonistas de PPAR α que tienen baja potencia, inducen únicamente una modesta elevación de HDL-C. Además, como los fibratos, los agonistas de PPAR δ también pueden reducir los triglicéridos, un factor de riesgo adicional para la enfermedad cardiovascular y la diabetes. El nivel elevado de ácidos grasos libres ha mostrado contribuir a la resistencia a la insulina y la progresión de la diabetes (Boden, G. PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN PHYSICIANS (1999 Mayo-Junio), 111(3), 241-8).

Los ejemplos de los agonistas de PPAR delta conocidos útiles de manera variada para la hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis incluyen L-165041 (Leibowitz et al., 2000) y GW501516 (Oliver et al., Procedimientos de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América (2001), 98(9), 5306-5311) El tratamiento de lo monocitos de THP-1 diferenciados con GW501516 indujo la expresión del ARNm de ABCA1 y mejoró el flujo de colesterol de estas células.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención tiene como característica los compuestos de
Fórmula (I) siguiente:

5



10

(I)

en donde

X se selecciona de un enlace covalente, S, y O,

Y es S u O;

Z es O o CH₂, con la condición de que cuando Y es O, entonces

15 Z es O;

R₁ y R₂ se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, halo, y NR_aR_b, en donde R_a y R_b son de manera independiente H o alquilo de C₁₋₃,

20 R₃ y R₄ se seleccionan de manera independiente de H, halo, ciano, alquilo de C₁₋₅, hidroxil, acilo de C₂₋₄, alcoxi de C₁₋₄, y NR_cR_d, en donde R_c y R_d son de manera independiente H o alquilo de C₁₋₃, con la condición de que R₃ y R₄ no son ambos H;

R_5 y R_6 se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C_{1-8} y alquilo de C_{1-8} sustituido, con la condición de que R_5 y R_6 no son ambos H;

R_7 se selecciona de H, halo, alquilo de C_{1-8} , y fenilo,

- 5 R_8 y R_9 se seleccionan de manera independiente de halo, fenilo, alquilo de C_{1-9} , alcoxi de C_{1-8} , alqueno de C_{2-9} , alquenilo de C_{2-9} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalcoxi de C_{3-7} , cicloalquil de C_{3-7} -alquilo de C_{1-7} , cicloalquil de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-8} , y cicloalquilo de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} , o R_8 y R_9 juntos forman un alquilidenilo de C_{1-9} o
- 10 alquenilidenilo de C_{3-9} ; o R_8 , R_9 y el átomo de carbono al cual están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-7} o un heterociclilo de 5 o 6 miembros;

n es 0, 1 ó 2, y

m es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

- 15 La invención también tiene como característica composiciones que incluyen uno o más compuestos de Fórmula (I) y un portador o excipiente farmacéutico.

- Estas composiciones y métodos siguientes, pueden incluir además agentes farmacéuticamente activos adicionales, tales como agentes
- 20 que disminuyen los lípidos o agentes que disminuyen la presión sanguínea, o ambos.

Otro aspecto de la invención incluye métodos para utilizar los compuestos o composiciones descritas en varios métodos para tratar, prevenir

o inhibir la progresión de una condición mediada de manera directa o indirecta por el PPAR delta. Tales condiciones incluyen, de manera no exclusiva, diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, trastorno del intestino irritable, inflamación, catarata, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico X, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mezclada e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerosis, obesidad, y otros trastornos relacionados con el metabolismo de los lípidos y complicaciones de la homeostasis de la energía.

Una modalidad de la presente invención es un método para tratar una condición mediada por PPAR, tal como una condición mediada por PPAR delta, y opcionalmente una o más condiciones mediadas por PPAR alfa o PPAR gamma, condiciones mediadas por PPAR alfa o PPAR gamma las cuales, pueden ser las mismas o diferentes de la condición mediada por el PPAR delta, el método comprende administrar a un paciente en necesidad del tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición descrito en la presente

Otra modalidad de la presente invención es un método para inhibir el inicio y/o inhibir la progresión de una condición mediada por PPAR delta, el método comprende administrar a un paciente en necesidad del tratamiento, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto o composición descrita en la presente.

Los ejemplos de condiciones que pueden tratarse con el agonista de PPAR-delta incluyen, de manera no exclusiva, diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad. La dislipidemia incluye hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mezclada. Por ejemplo, la dislipidemia (incluyendo la hiperlipidemia), pueden ser una o más de las siguientes condiciones. HDL bajas (< 35 ó 40 mg/dl), triglicéridos altos (> 200 mg/dl), y LDL altas (> 150 mg/dl)

Los ejemplos de condiciones que pueden tratarse con un agonista de PPAR alfa, incluyen el Síndrome X (o Síndrome Metabólico), dislipidemia, presión sanguínea alta, obesidad, glucosa en ayuno disminuida, resistencia a la insulina, diabetes del Tipo II, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y esteatohepatitis no alcohólica

Las características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes de la descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones siguientes.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20

La invención tiene como característica composiciones que contienen los compuestos de Fórmula (I) en la sección de la Breve Descripción anterior, y los métodos para utilizarlos

Los compuestos preferidos de la invención son agonistas de PPAR delta que tienen al menos una, y de manera preferida dos o tres de las siguientes características, cuando se administran a pacientes con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajo HDL-C, obesidad, diabetes y/o

5 Síndrome Metabólico X: 1) incrementan el nivel de HDL-C, 2) disminuyen los triglicéridos, 3) disminuyen los ácidos grasos libres, y 4) disminuyen los niveles de insulina. La mejora en los niveles de HDL-C y triglicéridos es benéfica para la salud cardiovascular. Además, un nivel disminuido de triglicéridos y ácidos grasos libres contribuye a disminuir la obesidad y

10 aminorar o evitar la diabetes.

De acuerdo con un aspecto de la invención, los compuestos de la invención son compuestos de PPAR dobles, en otras palabras, son tanto agonistas de PPAR delta como agonistas de PPAR alfa, de manera preferida, en donde la potencia EC_{50} de los compuestos que se relacionan con el PPAR

15 delta es menor que $0.2 \mu M$ y la potencia que se relaciona con el PPAR alfa es menor que $3 \mu M$. Por ejemplo, los agonistas de PPAR alfa-delta dobles más preferidos, son aquellos compuestos que tienen una potencia de EC_{50} que se relaciona con el PPAR delta que es menor que $0.03 \mu M$, y en donde la potencia que se relaciona al PPAR alfa es menor que $1 \mu M$.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención son agonistas pan-PPAR, a saber, compuestos que tienen actividad agonista de PPAR alfa, PPAR delta y PPAR gamma, de manera preferida, en donde la potencia de EC_{50} para el PPAR delta es menor que 0.2

μM ; la potencia para el PPAR alfa es menor que $3 \mu\text{M}$; y la potencia para el PPAR gamma es menor que $1 \mu\text{M}$. Los agonistas pan-PPAR más preferidos tienen una potencia EC_{50} para PPAR delta que es menor que $0.03 \mu\text{M}$; una potencia para PPAR alfa que es menor que $1 \mu\text{M}$, y una potencia para PPAR

5 gamma que es menor que $0.7 \mu\text{M}$.

El PPAR delta, expresado de manera ubicua, puede actuar como un receptor de compuerta que regula la expresión/actividad de otros receptores nucleares tales como otros PPAR. Por ejemplo, el PPAR delta ha mostrado bloquear la adipogénesis mediada por $\text{PPAR}\gamma$ y la expresión de la

10 acil-CoA oxidasa, también ha mostrado estar asociado con los correpresores SMRT del receptor nuclear (mediador silenciador para los receptores de la hormona retinoide y tiroidea), SHARP (SMART y proteína del represor asociado con la histon desacetilada), y HDAC (histon desacetilasa). Así, las condiciones mediadas directamente por estos receptores nucleares, tales

15 como la obesidad y la diabetes del Tipo II, pueden medirse de manera indirecta por el PPAR delta (véase, por ejemplo, Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99(5): 2613-2618).

Algunos aspectos de la invención se relacionan con tratar la hipertrigliceridemia, niveles que se elevan de HDL, niveles que disminuyen de

20 LDL, y/o disminuir el colesterol total. De manera preferida, los métodos de tratamiento están asociados con las mejoras en la extensión, duración o grado de los efectos laterales tales como edema, asociado normalmente con otras terapias existentes.

La invención se describe además a continuación La especificación está arreglada como sigue. A) Términos; B) Compuestos, C) Síntesis, D) Formulación y Administración; E) Uso; F) Ejemplos Biológicos, G) Otras Modalidades, y reivindicaciones

5

A. Términos

El término "sujeto" como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, de manera preferida un mamífero, de manera más preferida un humano, que es el objeto del tratamiento, observación o experimento.

10

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza en la presente, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio, prevención, tratamiento o el

15

retraso del inicio o progresión de los síntomas de la enfermedad o trastorno siendo tratado.

20

Las condiciones mediadas de manera directa o indirecta por el PPAR delta incluyen, de manera no exclusiva, diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad.

Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad efectiva conjunta" como se utiliza en la presente, significa aquella cantidad de cada

compuesto activo o agente farmacéutico, solo o combinación, que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema de tejido, animal o humano, que se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno siendo

5 tratado. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibir el inicio o progresión de un trastorno), el término "cantidad efectiva conjunta", se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o combinación, que trata o inhibe en un sujeto el inicio o progresión de un trastorno que se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina u

10 otro clínico. Así, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos, en donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad terapéutica o profilácticamente independiente, (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra sola, pero que es terapéutica

15 o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o los fármacos adicionales de acuerdo con la invención, o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administran solos, pero son terapéuticos o profilácticos cuando se administran juntos

20 A menos que se indique de otra manera, como se utiliza en la presente y cada vez que se utilizan solos o como parte de un grupo sustituyente, "alquilo" y "alcoxi" incluyen cadenas lineales o ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, tales como C₁₋₆, C₁₋₄, C₃₋₈, C₂₋₅, o

cualquier otro intervalo, y a menos que se indique de otra manera, incluyen porciones sustituidas y no sustituidas. Por ejemplo, los radicales alquilo de C_{1-6} incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. Los radicales alcoxi se forman de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos previamente. "Alquilo" y "alcoxi", incluyen porciones no sustituidas o sustituidas con una o más sustituciones, tales como entre 1 y 5, 1 y 3, o 2 y 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser los mismos (dihidroxi, dimetilo), similares (cloro, flúor), o diferentes (sustituidos con clorobencilo o aminometilo). Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo (tales como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo y 3-yodociclopentilo), hidroxialquilo (tales como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo), aminoalquilo (tales como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo y 2-aminopropilo), alcoxilalquilo, nitroalquilo, alquilalquilo, cianoalquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, fenoxialquilo, heteroariloxialquilo (tal como 2-piridiloxialquilo), heterocicliloxi-alquilo (tal como 2-tetrahidropiranoxi-alquilo), tioalquilalquilo (tal como MeS-alquilo), tiofenilalquilo (tal como phS-alquilo), carboxilalquilo y así sucesivamente. Un grupo di(alquil de C_{1-3})amino incluye grupos alquilo seleccionados de manera independiente para formar, por ejemplo, metilpropilamino e isopropilmetilamino, además de grupos dialquilamino que tienen dos del mismo grupo alquilo tales como dimetilamino o dietilamino.

El término "alquenilo" incluye radicales hidrocarbónico de cadena lineal o ramificada, sustituidos opcionalmente como en lo anterior, con al menos un enlace doble carbono-carbono (sp^2). Los alquenilos 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 hidrocarbónico que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como el 2-penten-4-ino, se agrupan como alquínulos en la presente. Alquénulo incluye cicloalquénulo. Las formas *cis* y *trans* o (E) y (Z) se incluyen dentro de la invención. "Alquénulo" puede estar sustituido con una o más sustituciones incluyendo, de manera no exclusiva, cianoalquénulo y tioalquénulo.

El término "alquínulo" incluye radicales hidrocarbónico de cadena lineal y ramificada sustituidos opcionalmente como en lo anterior, con al menos un enlace triple carbono-carbono (sp). Los alquínulos incluyen etinilo, propinilos, butinilos y pentinilos. Los radicales hidrocarbónico que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como el 2-penten-4-ino, están agrupados como alquínulos en la presente. El alquínulo no incluye cicloalquínulo.

El término "Ac" como se utiliza en la presente, ya sea utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo (CH_3CO-). El término "acilo" como se utiliza en la presente, se refiere a un sustituyente que tiene un grupo carbonilo ($C=O$) y uno o más grupos alquilo o alquénulo. Por

ejemplo, acilo de C_{2-4} incluye, de manera no exclusiva, acetilo, $CH_3CH_2-(C=O)-CH_2-$ y $CH_3CH_2CH_2(C=O)-$

El término "halógeno" o "halo", deberá incluir yodo, bromo, cloro y flúor.

5 Los términos "arilo" o "Ar" como se utilizan en la presente, se refieren a un sistema anular de hidrocarburo aromático no sustituido o sustituido, tal como fenilo y naftilo. Cuando el grupo Ar o arilo está sustituido, puede tener de uno a tres sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , alquilo de C_1-C_8 fluorado
 10 (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi de C_1-C_8 fluorado (por ejemplo, trifluorometoxi), halógeno, ciano, alquilcarbonilo de C_1-C_8 tales como acetilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquilamino de C_1-C_4 (es decir, $-NH$ -alquilo de C_1-C_4), dialquilamino de C_1-C_4 (es decir, $-N$ -[alquilo de C_1-C_4]₂, en donde los grupos alquilo pueden ser los mismos o diferentes), o fenilo no sustituido,
 15 mono, di o trisustituido, en donde los sustituyentes en el fenilo se seleccionan de manera independiente de alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , alquilo de C_1-C_8 fluorado, alcoxi de C_1-C_8 fluorado, halógeno, ciano, acetilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquilamino, dialquilamino o un heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S

20 El término "heteroarilo" como se utiliza en la presente, representa un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico de cinco o seis miembros, no sustituido o sustituido, que consiste de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo heteroarilo unirse a

cualquier heteroátomo o átomo de carbono, que resulte en la creación de una estructura estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, de manera no exclusiva, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolicinilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, purinilo, piracinilo, pirazolilo, piridacinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo o triazolilo. Cuando el grupo heteroarilo se sustituye, el grupo heteroarilo puede tener de uno a tres sustituyentes incluyendo, de manera no exclusiva, alquilo de C₁-C₈, halógeno y arilo.

El término "heterociclilo" incluye anillos no aromáticos sustituidos opcionalmente que tienen átomos de carbono y al menos un heteroátomo (O, S, N) o una porción de heteroátomo (SO₂, CO, CONH, COO) en el anillo. Un heterociclilo puede ser saturado, parcialmente saturado, no aromático o fusionado. Los ejemplos de heterociclilo incluyen ciclohexilimino, imdazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperacinilo, piperidilo, piridilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo y tienilo.

A menos que se indique de otra manera, el heteroarilo y el heterociclilo pueden tener una valencia que lo conecte 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. De manera preferida, un heterociclilo monocíclico tiene entre 5 y 7 átomos en el anillo, o entre 5 y 6 átomos en el anillo; puede haber entre 1 y 5 heteroátomos o porciones de

heteroátomo en el anillo, y de manera preferida entre 1 y 3, o entre 1 y 2 heteroátomos o porciones de heteroátomo

El heterociclilo y heteroarilo también incluyen anillos fusionados, por ejemplo, bicíclicos, tales como aquéllos fusionados opcionalmente con un
5 anillo aromático de cinco o seis miembros carbocíclico o heterocíclico sustituido opcionalmente. Por ejemplo, "heteroarilo", incluye un anillo heteroaromático de seis miembros sustituido opcionalmente que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno fusionados con un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico de cinco o seis miembros sustituido opcionalmente. El anillo
10 aromático de cinco o seis miembros heterocíclico fusionado con el anillo aromático de cinco o seis miembros, contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, en donde es un anillo de seis miembros, o 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde es un anillo de cinco miembros

15 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula, sea independiente de sus definiciones en cualquier otro lugar en esa molécula. Se entenderá que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden seleccionarse por alguien con experiencia ordinaria en la técnica para
20 proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en el campo, así como aquellos métodos expuestos en la presente.

En donde las porciones químicas están combinadas, tales como en etoximetilo o feniletilo, el término se describe en la dirección de la periferia al punto de conexión del resto de la molécula. Por ejemplo, el etoximetilo es $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y el feniletilo es un grupo fenilo enlazado por $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ al resto de la molécula (y no un grupo fenilo enlazada a la molécula por un grupo CH_3CH_2 como un sustituyente en el fenilo). En donde se utilizan paréntesis, indican una sustitución periférica.

Como se utiliza en la presente, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, de manera directa o indirecta, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

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

15

B. Compuestos

La presente invención tiene como característica composiciones que contienen y métodos de uso de los compuestos de Fórmula (I) como se describió anteriormente. A menos que se indique de otra manera, en la Fórmula (I), cada hidrocarbilo (alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, etc.,) o heterocarbilo (heterociclilo, heteroarilo, porción de heteroátomo tal como sulfonilo, amino, amido, etc.), puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, "alquilo" incluye alquilo sustituido no sustituido y

20

"heterociclilo" y "arilo" y "alcoxi" y así sucesivamente, también pueden estar sustituidos o no sustituidos. Por ejemplo, en donde R_4 es "metilo o metoxi", a menos que se indique de otra manera, estos términos incluyen de manera colectiva: metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo y diclorofluorometoxi, y así sucesivamente.

Los ejemplos incluyen aquellos compuestos en donde (a) X es S u O; (b) X es un enlace covalente; (c) X es O; (d) Y es O, (e) Y es S; (f) Z es O; (g) Z es CH o CH₂; (h) m es 1; (i) m es 2, (k) n es 1; (l) R_1 y R_2 se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, F, Cl y Br; (m) R_1 y R_2 se seleccionan de manera independiente de H, metilo, metoxi, F y Cl; (n) R_3 y R_4 se seleccionan de manera independiente de H, halo, ciano, acetilo, alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₂; (o) R_3 se selecciona de manera independiente de H, F, Cl, metilo y metoxi, (p) R_4 se selecciona de manera independiente de H, halo, ciano, alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₂; (q) R_3 se selecciona de manera independiente de H, halo, ciano, alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₂ y R_4 se selecciona de manera independiente de F, Cl, metilo y metoxi; (r) R_3 se selecciona de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH y -COCH₃, y R_4 se selecciona de H, Cl y metilo; (s) R_8 y R_9 juntos forman alquilidenilo de C₁₋₉ o alquenilidenilo de C₃₋₉, o R_8 , R_9 y el átomo de carbono al cual se unen, forman juntos un cicloalquilo de C₃₋₇; (t) R_8 y R_9 se seleccionan de manera independiente de halo, fenilo,

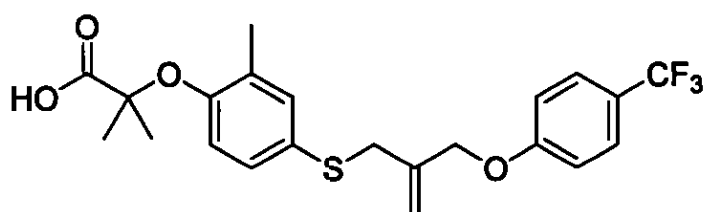
alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₉, alquenoilo de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquil de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; (u) R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, acetilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi; (v) R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ se selecciona de H, Cl y metilo; (w) X es O y Y es O, (x) Z es O y Y es O; (y) R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi; (z) X es O, Y es O, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi; (z2) Z es O, Y es O, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi, (aa) R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi, y R₅ y R₆ juntos forman alquilideno de C₁₋₉ o alquenoilideno de C₃₋₉, o R₈, R₉ y el átomo de carbono al cual están unidos, forman juntos un cicloalquilo de C₃₋₇; (bb) X es O, Y es O, Z es O, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi, y R₈ y R₉ se seleccionan de manera independiente de halo, fenilo, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₉, alquenoilo de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquil de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇,

cicloalquiloxi de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆ y cicloalquiloxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; (cc) X es O, Y es O, Z es O, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi; (dd) X es O, Y es O, Z es O, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi, y R₈ y R₉ juntos forman alquilidenilo de C₁₋₉ o alquenilidenilo de C₃₋₉, o R₈, R₉ y el átomo de carbono al cual se unen, forman juntos un cicloalquilo de C₃₋₇; (ee) X es O, Y es O, Z es O, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi, y R₈ y R₉ se seleccionan de manera independiente de halo, fenilo, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₉, alqueniloxi de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquil de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquiloxi de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆ y cicloalquiloxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; (ff) X es O, Y es O o S, Z es O, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi, m es 1, y n es 1, (gg) X es O, Y es O o S, Z es O, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi, m es 1, n es 1, y R₈ y R₉ se seleccionan de manera independiente de halo, fenilo, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₉, alqueniloxi de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquil de

C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquil de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquiloxi de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆ y cicloalquiloxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; (hh) R₅ y R₆ son alquilo de C₁₋₄, (ii) R₅ y R₆ son metilo; (jj) R₅ y R₆ son ambos metilo, ambos de X y Z son O, R₇ es H, y R₈ y R₉ forman =CH₂, o combinaciones de los
5 anteriores

Los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse además de.

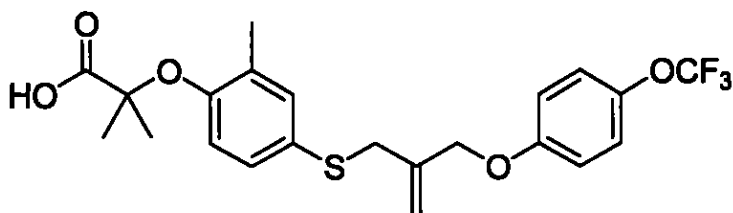
10



Compuesto 1

Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-propiónico

15

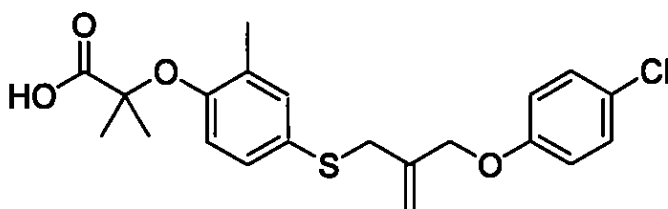


Compuesto 2

Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-propiónico

20

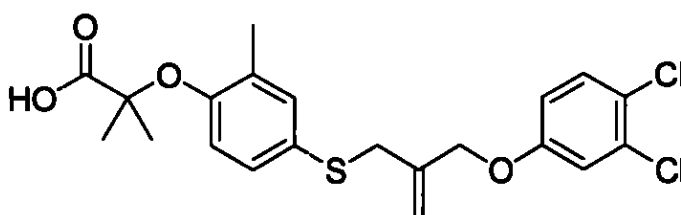
25



5

Compuesto 3

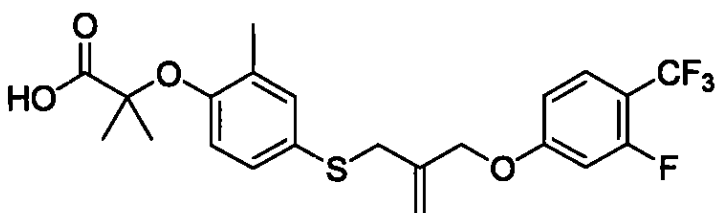
Acido 2-{4-[2-(4-cloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico



10

Compuesto 4

Acido 2-{4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico



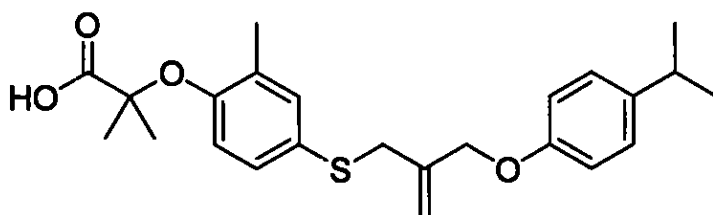
15

Compuesto 5

Acido 2-{4-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

20

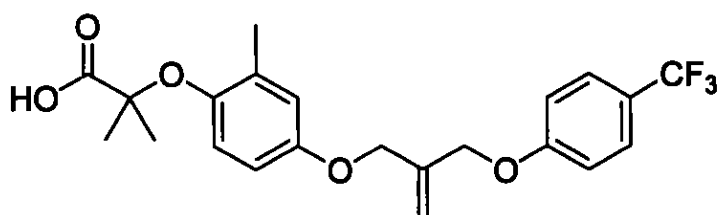
26



5

Compuesto 6

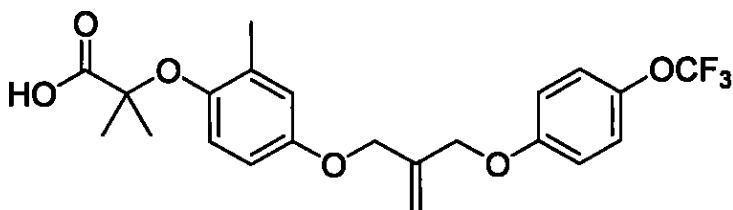
Acido 2-{4-[2-(4-Isopropil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico



10

Compuesto 7

Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-aliloxi]-fenoxi}-propiónico



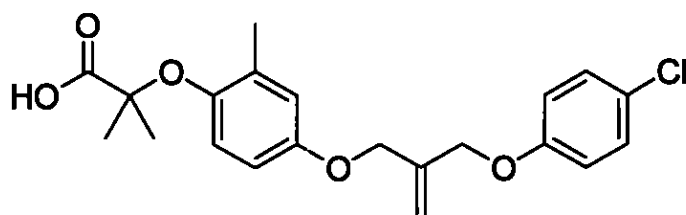
15

Compuesto 8

20

Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-aliloxi]-fenoxi}-propiónico

27

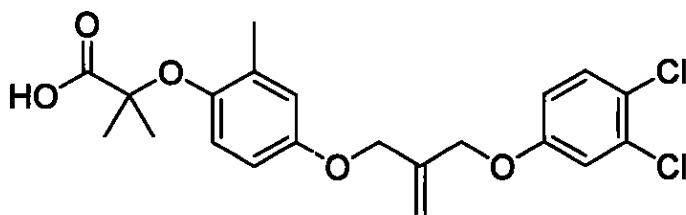


5

Compuesto 9

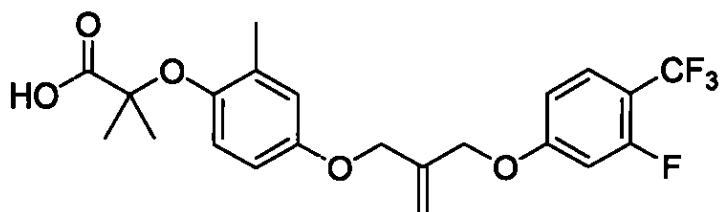
Acido 2-{4-[2-(4-cloro-fenoximetil)-aliloxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

10

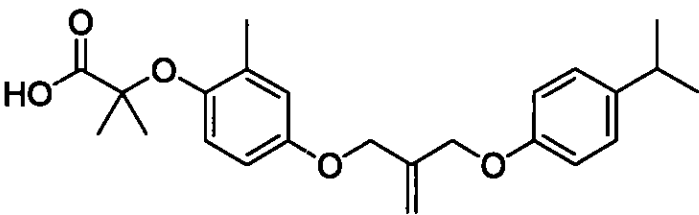
**Compuesto 10**

Acido 2-{4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-aliloxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

15

**Compuesto 11**

20 Acido 2-{4-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil)-aliloxi]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico



5

Compuesto 12

Acido 2-[4-[2-(4-Isopropil-fenoximetil)-aliloxi]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico

Un compuesto preferido se lista en el Cuadro 1.

10

CUADRO 1

Número de compuesto	Estructura
151	

Los compuestos farmacéuticos de la invención incluyen una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto descrito anteriormente.

En donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales,

pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se entenderá que todos de tales isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y por lo tanto, pretenden

5 incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar abarcados dentro del alcance de esta invención.

La invención proporciona los compuestos descritos y

10 estrechamente relacionados, formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos, tales como sales, ésteres, amidas, hidratos y formas solvatadas de los mismos; formas enmascaradas o protegidas, y mezclas racémicas, o formas enantiomérica u óptimamente puras.

Las sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables

15 incluyen sales de carboxilato (por ejemplo, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico no aromático), sales, ésteres y amidas de adición de aminoácidos que están dentro de una relación beneficio/riesgo razonable, farmacológicamente efectivos y adecuados para el contacto con los tejidos del paciente sin toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica. Las sales

20 representativas incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valeriato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato.

Estos pueden incluir cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amida, tales como tetrametil amonio, metilamina, trimetilamina y etilamina. Véase, por ejemplo, S.M. Berge, et al ,
5 "Pharmaceutical Salts", J Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, que se incorpora en la presente como referencia. Las amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención, incluyen aquéllas derivadas de amoniaco, alquil aminas de C₁₋₆ primarias y di(alquil de C₁₋₆)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen porciones anulares heterocíclicas o
10 heteroaromáticas de 5 ó 6 miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas se derivan de amoniaco, alquil aminas de C₁₋₃ primarias, y di(alquil de C₁₋₂)aminas. Los ésteres farmacéuticamente aceptables representativos de la invención incluyen ésteres de alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₅₋₇, fenilo, y
15 fenilalquilo de (C₁₋₆). Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos.

La invención también incluye los compuestos descritos que tienen uno o más grupos funcionales (por ejemplo, amino o carboxilo) enmascarados por un grupo protector. Algunos de estos compuestos enmascarados o protegidos son farmacéuticamente aceptables, otros serán
20 útiles como intermediarios. Los intermediarios y los procedimientos sintéticos descritos en la presente, y las modificaciones menores de los mismos, también están dentro del alcance de la invención.

Grupos protectores de hidroxilo

La protección para el grupo hidroxilo incluye éteres metílicos, éteres metílicos sustituidos, éteres etílicos sustituidos, éteres bencílicos sustituidos y éteres de sililo

5

Eteres metílicos sustituidos

Los ejemplos de los éteres metílicos sustituidos incluyen metoximetilo, metiltiommetilo, t-butiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, 10 guaiacolmetilo, t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropirano, 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopirano, 15 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

Eteres etílicos sustituidos

20 Los ejemplos de éteres etílicos sustituidos incluyen 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo y bencilo.

Eteres bencílicos sustituidos

Los ejemplos de éteres bencílicos sustituidos incluyen p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, p,p'-dinitrobenzhdrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinilo)fenilmetilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditriol-2-ilo y S,S-dióxido de bencisotiazolilo.

Eteres de sililo

Los ejemplos de éteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y t-butilmetoxifenilsililo

Esteres

Además de los éteres, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éster. Los ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato,

trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, p-P-fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato)

5

Carbonatos

Los ejemplos de carbonatos incluyen metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, 2-(trifenilfosfonio)etilo, isobutilo, vinilo, alilo, p-nitrofenilo, bencilo, 10 p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo, 4-etoxi-1-naftilo y ditiocarbonato de metilo

Escisión Asistida

Los ejemplos de escisión asistida incluyen 2-yodobenzoato, 15 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencensulfonato, carbonato de 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato y 2-(metiltiometoxi)metil)benzoato

Esteres Misceláneos

20 Los ejemplos de ésteres misceláneos incluyen 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato (tigloato), o-(metoxicarbonil)benzoato,

p-P-benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinotioilo y 2,4-dinitrofenilsulfenato

Sulfonatos

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

Grupos protectores de amino

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

Los ejemplos de carbamatos incluyen los carbamatos de metilo y etilo, carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos de escisión asistida, carbamatos de escisión proteolítica, derivados del tipo urea y carbamatos misceláneos.

15

Carbamatos

Los ejemplos de carbamatos de metilo y etilo incluyen al metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 2,7-di-t-butil-{9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)}metilo y 4-

- 20 metoxifenacilo

Etilo sustituido

Los ejemplos de carbamatos de etilo sustituido incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'- y 4'-piridil)etilo, 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo, t-butilo, 1-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinaamilo, 8-quinolilo, N-hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromobencilo, p-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 9-antrilmetilo y difenilmetilo.

Escisión asistida

Los ejemplos de la escisión asistida incluyen el 2-metiltioetilo, 2-metilsulfonietilo, 2-(p-toluensulfonil)etilo, {2-(1,3-ditianil)}metilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, m-cloro-p-aciloxibencilo, p-(dihidroxiboril)bencilo, 5-bencisoxazoliometilo y 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo

Escisión proteolítica

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

Derivados del tipo urea

Los ejemplos de los derivados del tipo urea incluyen el derivado de fenotiacinil-(10)-carbonilo, N'-p-toluensulfonilaminocarbonilo y N'-fenilaminotiocarbonilo.

5

Carbamatos misceláneos

Los ejemplos de los carbamatos misceláneos incluyen el t-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, p-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, p-deciloibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, o-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-yodoetilo, isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-(4-piridil)etilo, fenilo, p-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-tri-t-butilfenilo, 4-(trimetilamonio)bencilo y 2,4,6-trimetilbencilo.

15

Los ejemplos de amidas incluyen.

20

Amidas

N-formilo, N-acetilo, N-cloroacetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-

piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, N-benzoilo, N-p-fenilbenzoilo

Escisión asistida

- 5 N-o-nitrofenilacetilo, N-o-nitrofenoxiacetilo, N-acetoacetilo, (N'-ditiobenciloxicarbonilamino)acetilo, N-3-(p-hidroxifenil)propionilo, N-3-(o-nitrofenil)propionilo, N-2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propionilo, N-2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propionilo, N-4-clorobutirilo, N-3-metil-3-nitrobutirilo, N-o-nitrocinaamoilo, derivado de N-acetilmetionina, N-o-nitrobenzoilo, N-o-
- 10 (benzoiloximetil)benzoilo y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona

Derivados de imida cíclicos

- N-ftalimida, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, 1,3-dimetil-
- 15 1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituida en la posición 5, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituida en la posición 5 y 3,5-dinitro-4-piridonilo sustituido en la posición 1.

Grupos protectores de -NH especiales

- 20 Los ejemplos de grupos protectores de NH especiales incluyen

N-alquil y N-aril aminas

N-metilo, N-alilo, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, N-3-acetoxipropilo, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo), sales de amonio cuaternario, N-bencilo, N-di(4-metoxifenil)metilo, N-5-dibenzosuberilo, N-trifenilmetilo, N-(4-
5 metoxifenil)difenilmetilo, N-9-fenilfluorenilo, N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, N-ferrocenilmetilo y N'-óxido de N-2-picolilamina.

Derivados de imina

N-1,1-dimetiltiometileno, N-bencilideno, N-p-metoxibencilideno,
10 N-difenilmetileno, N-[(2-piridil)mesitil]metileno y N-(N',N'-dimetilaminometileno).

Protección para el grupo carboxilo

Esteres

15 Los ejemplos de los ésteres incluyen el formiato, benzoilformiato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, benzoato

Esteres de metilo sustituidos

20 Los ejemplos de los ésteres de metilo sustituidos incluyen el 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo,

fenacilo, p-bromofenacilo, α -metilfenacilo, p-metoxifenacilo, carboxamidometilo y N-ftalimidometilo.

Esteres de etilo sustituidos en la posición 2

- 5 Los ejemplos de los ésteres de etilo sustituidos en la posición 2 incluyen el 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, ω -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditianil-2-metilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(p-toluensulfonil)etilo, 2-(2'-piridil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 1-metil-1-feniletilo, t-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, 10 cinamilo, α -metilcinamilo, fenilo, p-(metilmercapto)fenilo y bencilo.

Esteres de bencilo sustituidos

- Los ejemplos de los ésteres de bencilo sustituidos incluyen el trifenilmetilo, difenilmetilo, bis(o-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-15 dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, piperonilo, 4-picolilo y p-P-bencilo

20 Esteres de sililo

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

Esteres activados

Los ejemplos de los ésteres activados incluyen los tioles

Derivados misceláneos

5 Los ejemplos de los derivados misceláneos incluyen los oxazoles, 2-alquil-1,3-oxazolidinas, 4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidinas, 5-alquil-4-oxo-1,3-dioxolanas, orto ésteres, el grupo fenilo y el complejo de pentaaminocobalto (III).

10 Esteres de estanilo

Los ejemplos de los ésteres de estanilo incluyen el trietilestanilo y tri-n-butilestanilo

C. Síntesis

15 La invención proporciona métodos para hacer los compuestos descritos, de acuerdo con los métodos de síntesis orgánica, tradicionales, así como métodos sintéticos de matriz o combinatorios. Los Esquemas de Reacción A hasta G describen las rutas sintéticas sugeridas. Utilizando estos Esquemas de Reacción, los lineamientos a continuación y los ejemplos,

20 alguien con experiencia en la técnica podrá desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado, que están dentro de la invención. Estos ejemplos son representativos de los esquemas sintéticos preferidos, pero no se consideran como una limitante del alcance de la invención

Alguien con experiencia en la técnica reconocerá que la síntesis de los compuestos de la presente invención puede efectuarse comprando los compuestos intermediarios o intermediarios protegidos descritos en cualquiera de los Esquemas de Reacción descritos en la presente. Alguien con
5 experiencia en la técnica reconocerá además que durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos en la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas relacionadas. Esto puede realizarse por medio de los grupos protectores convencionales, tales como aquéllos
10 descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Estos grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa conveniente utilizando los métodos conocidos en la técnica.

En donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de
15 estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Estos compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus
20 componentes enantioméricos mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sales. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por la separación cromatográfica y la

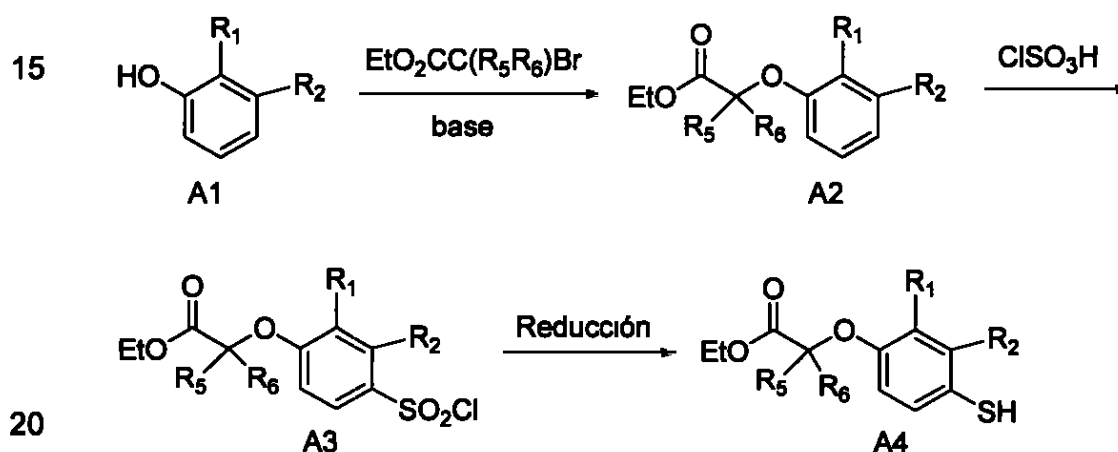
eliminación del auxiliar quiral De manera alterna, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de HPLC quiral.

Los ejemplos que utilizan las rutas sintéticas preferidas incluyen los Ejemplos I y II Los compuestos análogos de los compuestos objetivos de estos ejemplos pueden hacerse de acuerdo con rutas similares. Los compuestos descritos son útiles en la investigación básica y como agentes farmacéuticos, como se describe en la siguiente sección.

Lineamientos generales

Una síntesis preferida de la Fórmula (I), se demuestra en los Esquemas de Reacción A hasta G

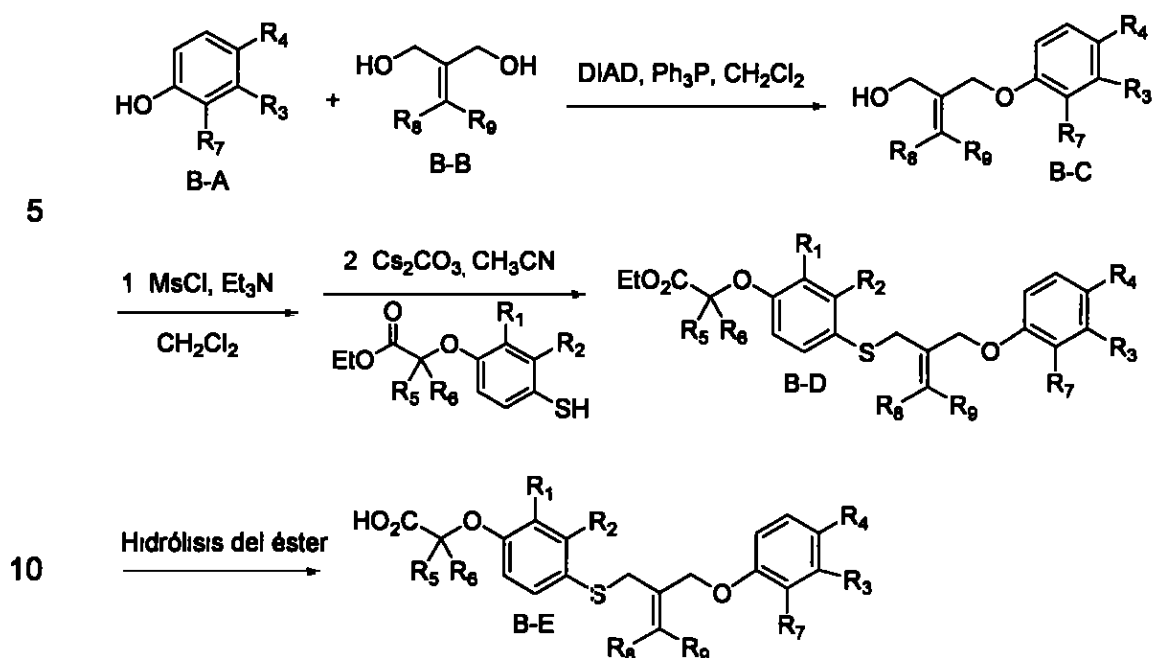
ESQUEMA DE REACCION A



De acuerdo con el Esquema de Reacción A, en donde R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se describió anteriormente (excepto que R_5 y R_6 no forman un

espiro de cicloalquilo de C_{3-6} o un espiro de heterociclilo de 5 ó 6 miembros), el fenol A1, una variedad del cual está comercialmente disponible (tal como 3-metilfenol, 2-etilfenol, 2-propilfenol, 2,3-dimetilfenol, 2-clorofenol, 2,3-diclorofenol, 2-bromofenol y 2-aminofenol), se alquila para formar el éster etílico del ácido fenoxiacético A2 con un éster del ácido haloacético adecuado, tal como el éster etílico del ácido bromoacético o el éster etílico del ácido 2-bromo-2-metilpropiónico, en la presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH , en un solvente adecuado tal como CH_3CN o THF. La sulfonación del éster etílico del ácido fenoxiacético A2 con un agente de sulfonación apropiado, tal como el ácido clorosulfónico, ocurre de manera selectiva en la posición para, para proporcionar el éster etílico del ácido 4-clorosulfonilfenoxiacético A3. La transformación del cloruro de sulfonilo A3 al bencentiol A4 se logra utilizando un metal como un agente reductor, tal como estaño o zinc, en un medio ácido tal como etanol o dioxano.

En los Esquemas de Reacción B, D y E, R_8 y R_9 pueden seleccionarse de, por ejemplo, H, alquilo de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-8} , fenilo, halo y ciano.

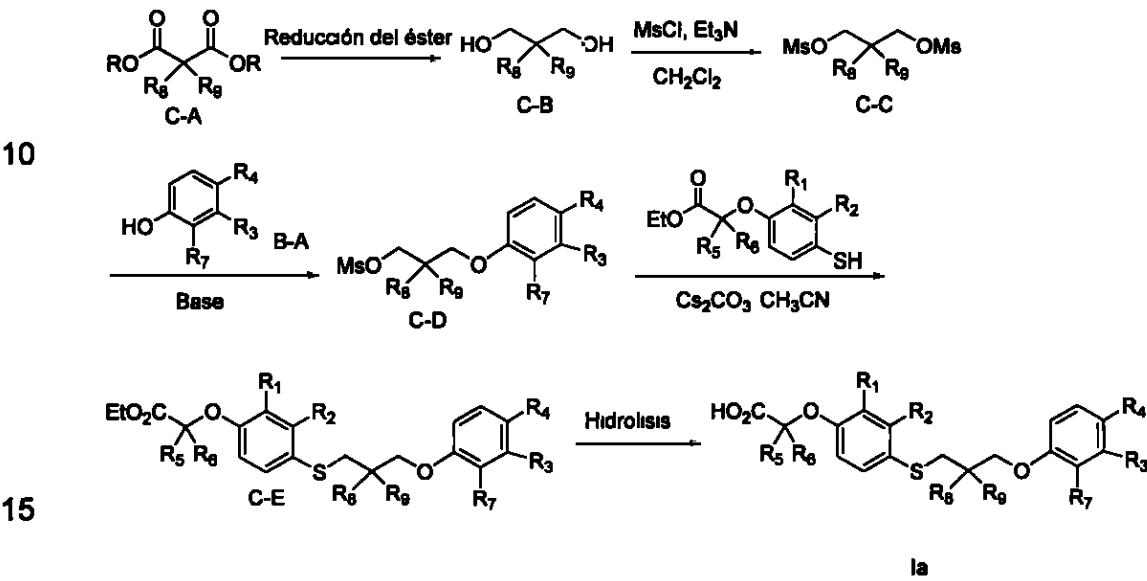
ESQUEMA DE REACCION B

En el Esquema de Reacción B, la reacción de Mitsunobu del 1,3-diol B-B con el fenol B-A, proporciona el alcohol B-C, empleando una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo en un solvente adecuado tal como THF. El éster etílico del ácido fenoxiacético B-D se obtiene en dos pasos: (1) la conversión del alcohol B-C al mesilato bajo condiciones estándar, empleando cloruro de metansulfonilo y trietilamina en un solvente apropiado tal como CH₂Cl₂, y (2) la alquilación del bencenotiol B-D, preparado de acuerdo con el Esquema de Reacción A anterior, con el intermediario de mesilato utilizando una base adecuada tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaH en un solvente apropiado tal como CH₃CN o THF, bajo nitrógeno. Bajo condiciones se saponificación

estándar, se convirtió el éster etílico del ácido fenoxiacético B-D al ácido B-E bajo nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen el uso de NaOH como una base en un sistema de solvente alcohólico acuoso tal como agua-metanol, o utilizando LiOH como una base en un sistema de agua-THF

5 más suave

ESQUEMA DE REACCION C

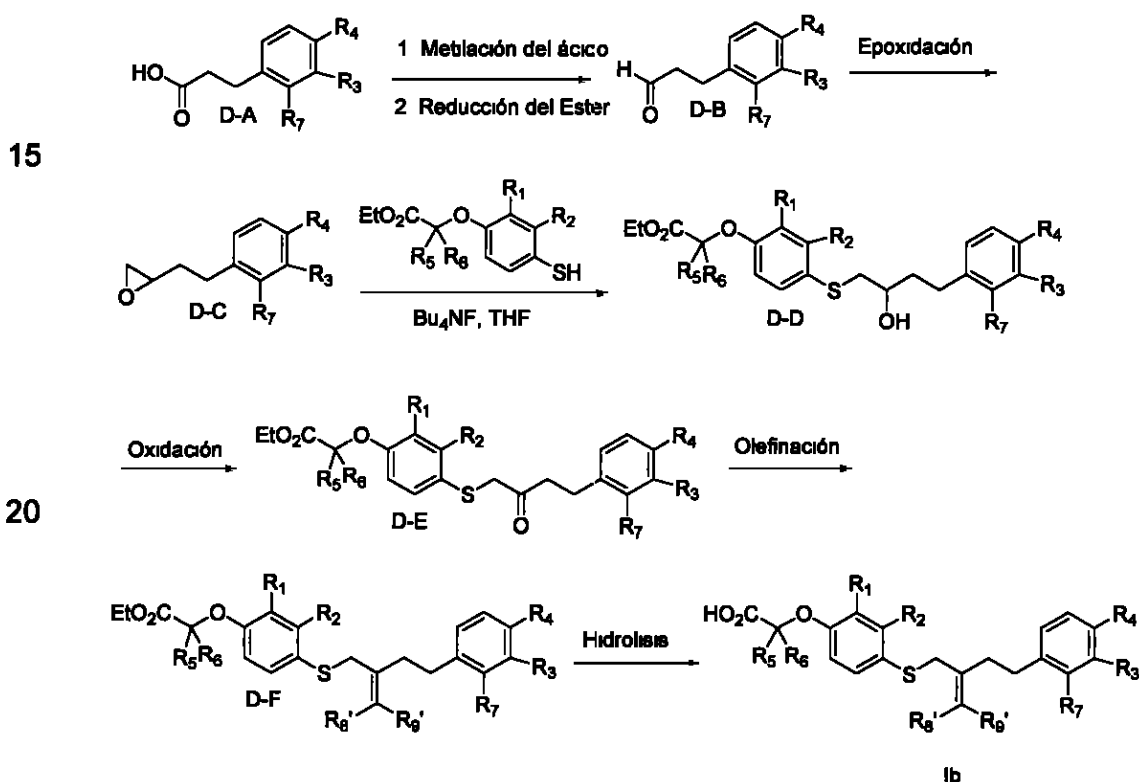


En el Esquema de Reacción C, el malonato C-A sustituido con R₈ y R₉, se reduce al propan-1,3-diol C-B, utilizando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio.

20 Después el propan-1,3-diol C-B se convirtió al dimesilato C-C utilizando cloruro de metansulfonilo y trietilamina en un solvente apropiado tal como CH₂Cl₂, C-C reacciona con el fenol B-A en la presencia de una base adecuada tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaH en un solvente apropiado tal como CH₃CN o

THF para producir el mesilato C-D. El éster etílico del ácido fenoxiacético C-E se obtuvo mediante la alquilación del bencenol A-D, preparado de acuerdo con el Esquema de Reacción A anterior, con el mesilato C-D utilizando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH en un solvente apropiado tal como CH_3CN o THF bajo nitrógeno. Bajo condiciones estándar de saponificación, se convirtió el éster etílico del ácido fenoxiacético C-E al ácido la bajo nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen el uso de NaOH como una base en un sistema de solvente alcohólico acuoso tal como agua-metanol, o utilizando LiOH como una base en un sistema agua-THF más suave.

ESQUEMA DE REACCION D

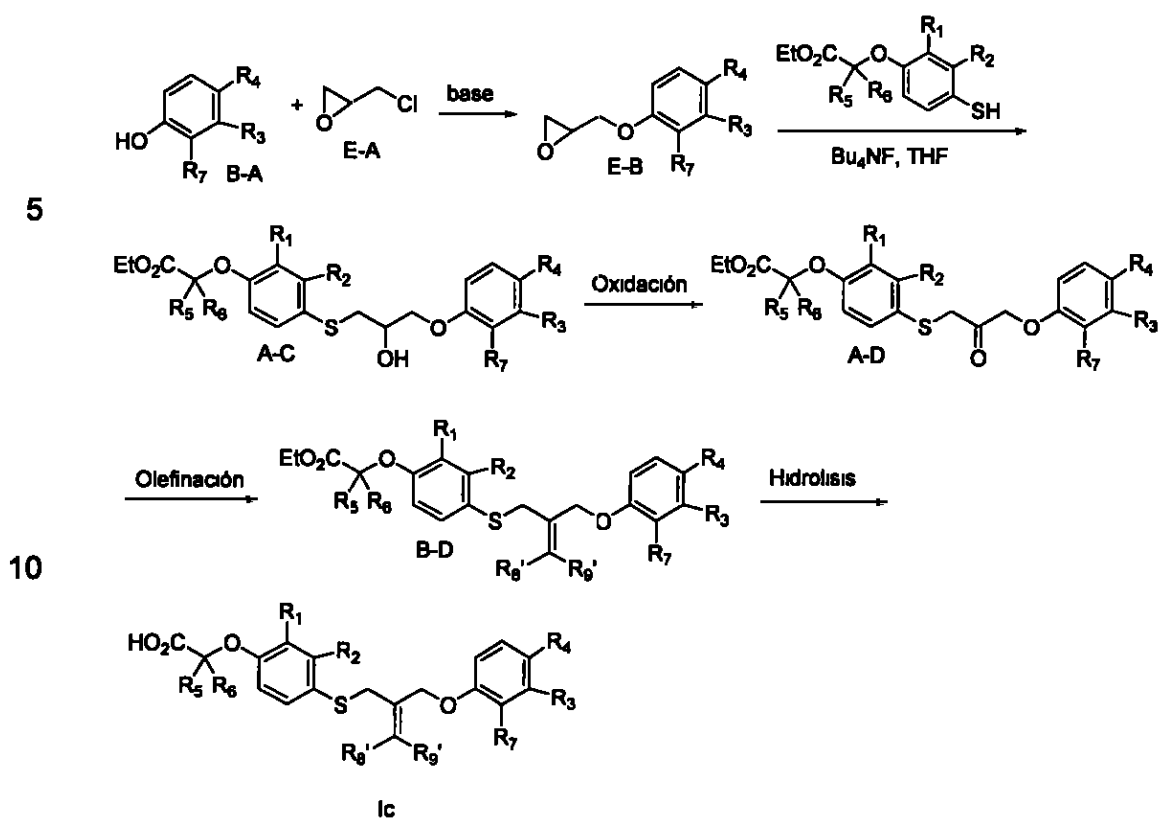


De acuerdo con el Esquema de Reacción D, en donde R_8' y R_9' se seleccionan de manera independiente de H y alquilo de C_{1-6} , el aldehído D-B puede prepararse en dos pasos mediante la metilación del ácido D-A, utilizando (trimetilsilil)diazometano como un agente de metilación seguido por

5 la reducción del intermediario del éster metílico con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio. El aldehído D-B se transforma al epóxido D-C mediante la reacción con metiluro de dimetilsulfonio, que se genera in situ a partir del tratamiento del yoduro de trimetilsulfonio con una base fuerte tal como el anión de DMSO. La apertura

10 del anillo de epóxido de D-C con el bencenotiol A-D en la presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio proporciona el alcohol D-D, el cual se oxida a la cetona D-E bajo condiciones de oxidación suaves, utilizando anhídrido acético y sulfóxido de dimetilo. Varios tipos de olefinación de la cetona D-E pueden llevarse a cabo para proporcionar el alqueno D-F.

15 Por ejemplo, la reacción de Wittig y la olefinación de D-E con reactivo de Tebbe pueden proporcionar todos D-F. Finalmente, la saponificación del éster de etilo D-F bajo condiciones estándar proporciona el ácido Ib.

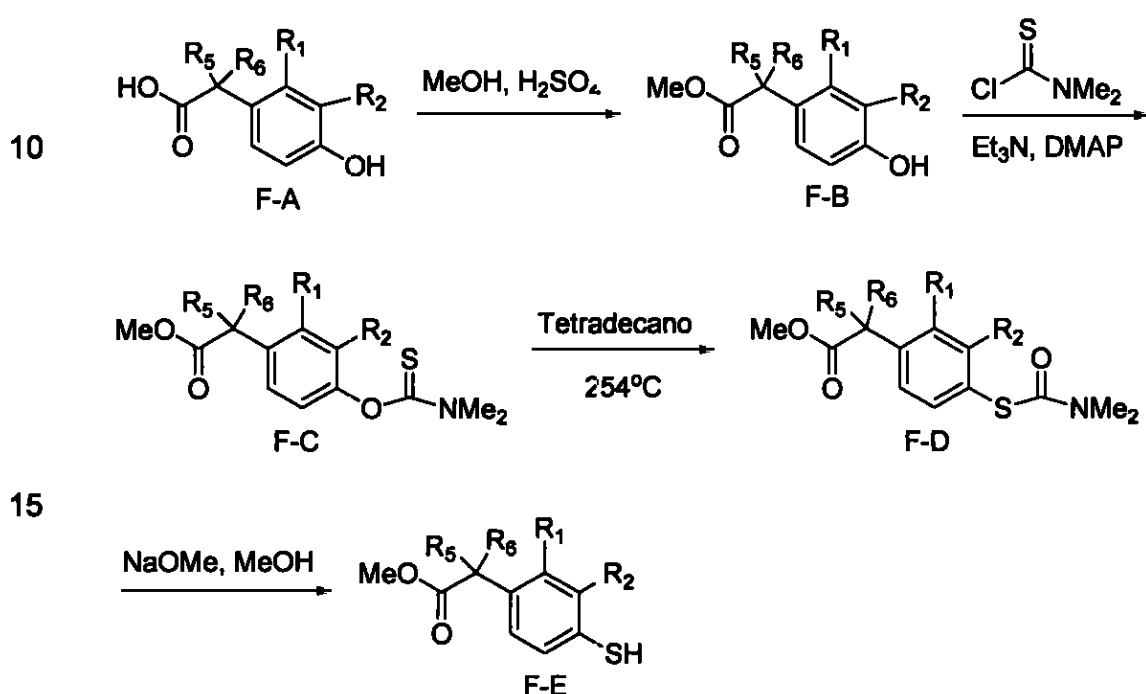
ESQUEMA DE REACCION E

El Esquema de Reacción E muestra otra ruta para preparar el ácido E-E como se demuestra en el Esquema de Reacción B. En el Esquema de Reacción E, el epóxido E-B se obtiene mediante el tratamiento del fenol B-A con una base apropiada tal como carbonato de cesio, seguida por la alquilación con la 2-clorometil-oxirano E-A. La apertura del anillo de epóxido de E-B con el bencentiol A-D, preparado en el Esquema de Reacción A anterior, en la presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio proporciona el alcohol E-C, el cual se oxida con la cetona E-D bajo condiciones de oxidación suave, utilizando anhídrido acético y sulfóxido

de dimetilo Varios tipos de olefinación de la cetona E-D puede llevarse a cabo para proporcionar el alqueno B-D. Por ejemplo, la reacción de Wittig y la olefinación de E-D con el reactivo de Tebbe pueden proporcionar todos B-D. Finalmente, la saponificación del éster etílico B-D bajo condiciones estándar

5 proporciona el ácido Ic.

ESQUEMA DE REACCION F. Síntesis de F-E



De acuerdo con el Esquema de Reacción F, el ácido

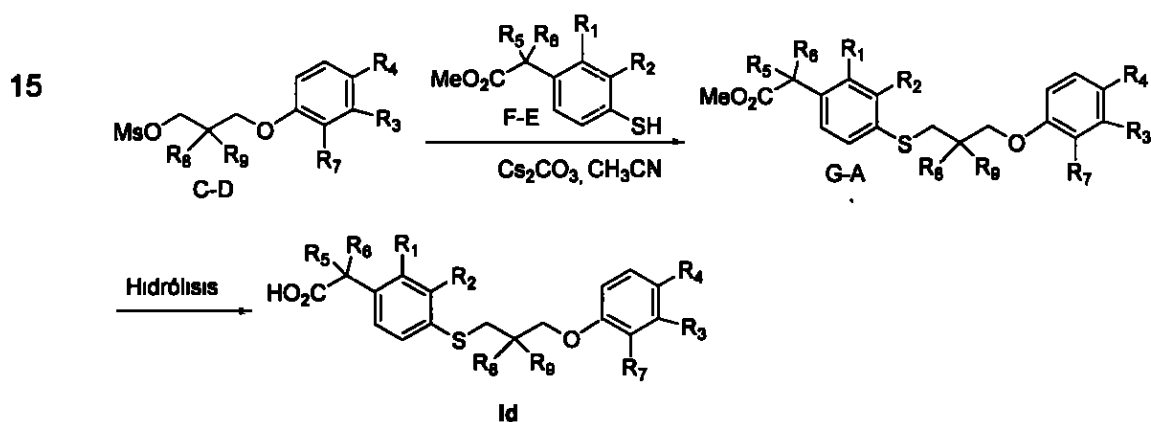
20 (4-hidroxifenil)acético F-A, una variedad del cual está comercialmente disponible (tal como ácido 3-bromo-4-hidroxifenil acético, ácido 3-cloro-4-hidroxifenil acético, ácido 3-fluoro-4-hidroxifenil acético, ácido 4-hidroxifenil acético y ácido 4-hidroxifenil-3-nitroacético), se metiló

para formar el éster metílico del ácido (4-hidroxifenil)acético F-B en metanol en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido adecuado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. El fenol F-B se convirtió al éster metílico del ácido (4-dimetiltiocarbamoiloxifenil)acético F-C mediante la reacción con

5 cloruro de dimetiltiocarbamoilo en la presencia de algunas bases apropiadas tales como trietilamina y 4-(dimetilamino)píridina. A temperatura alta, en el intervalo preferido de 250 a 300°C, F-C se reordena al éster metílico del ácido (4-dimetilcarbamoilsulfanilfenil)acético F-D en un solvente de alto punto de ebullición tal como tetradecano. Mediante el tratamiento con una base

10 adecuada tal como metóxido de sodio, F-D se transforma al éster metílico del ácido (4-mercaptofenil)acético F-E

ESQUEMA DE REACCION G



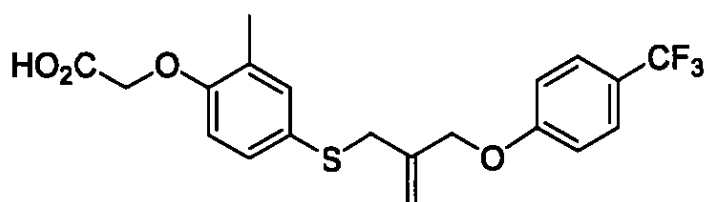
En el Esquema de Reacción G, el éster metílico del ácido acético G-A se obtiene mediante la alquilación del bencentiol F-E, preparado de acuerdo con el Esquema de Reacción F anterior, con el mesilato C-D

utilizando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH en un solvente apropiado tal como CH_3CN o THF bajo nitrógeno. Bajo condiciones estándar de saponificación, el éster metílico G-A se hidroliza al ácido Id.

5

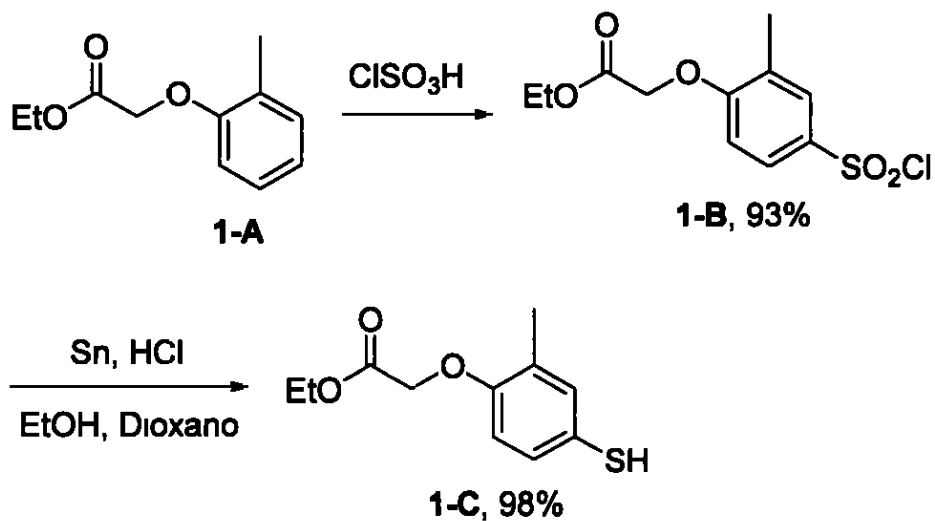
EJEMPLOS**EJEMPLO I**

10



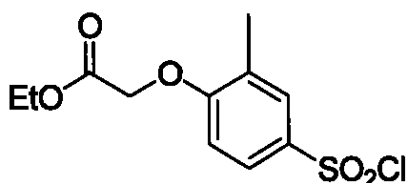
Acido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

15

ESQUEMA DE REACCION 1

20

52



5

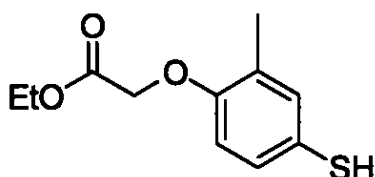
1-B

Ester etílico del ácido (4-clorosulfonil-2-metil-fenoxi)-acético

A un matraz que contiene ácido clorosulfónico (15.0 mL, 226 mmoles) a 4°C, se le agregó lentamente (2-metilfenoxi)acetato de etilo 1-A (10.0 g, 51.6 mmoles). La mezcla se agitó a 4°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se vertió en agua con hielo. El precipitado blanco se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío durante la noche para proporcionar 14.0 g (93%) de 1-B como un sólido blanco;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.84 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.29 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ES) *m/z*: 315 (M+Na⁺)

20



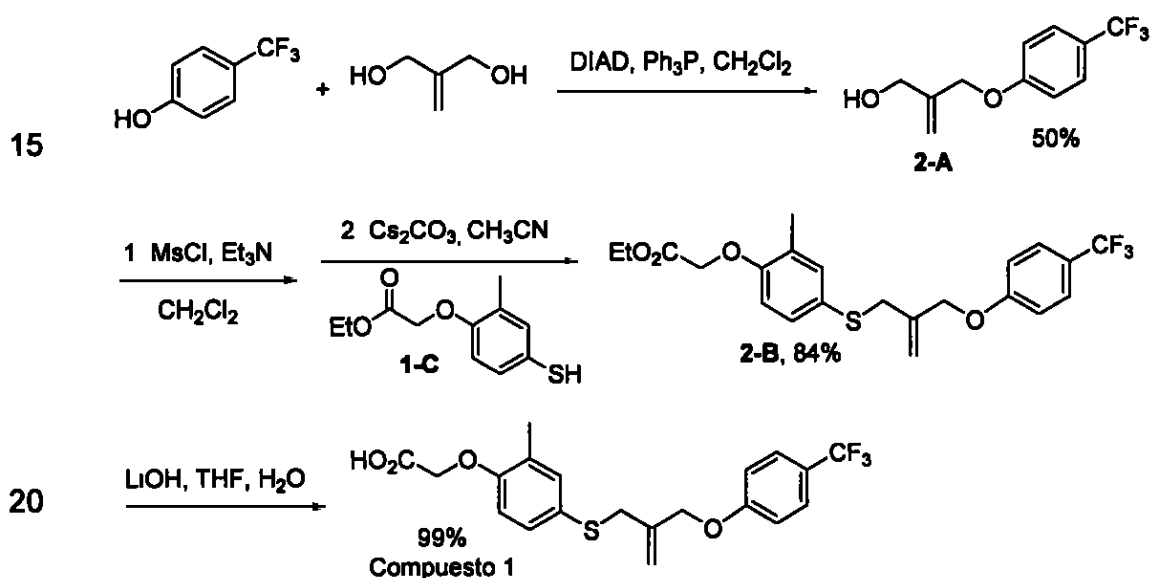
1-C

Ester etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético

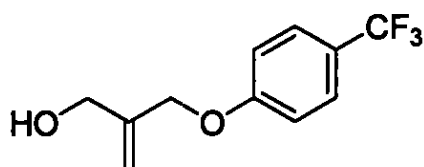
A una solución de 1-B (4.70 g, 16.1 mmoles) en EtOH (20 mL), se le agregó una solución de HCl 4.0 M en dioxano (20 mL), seguido por polvo de estaño de 100 mallas (9.80 g, 82.6 mmoles) en una porción. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, se vertió en CH₂Cl₂/hielo (100 mL), y se
 5 filtró. El filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 3.56 g (98%) de 1-C como un aceite amarillo,

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.03 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz,
 10 3H).

ESQUEMA DE REACCION 2



54



5

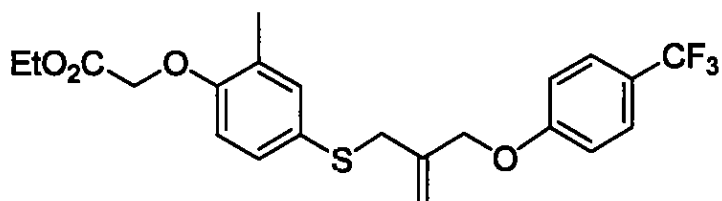
2-A

2-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-prop-2-en-1-ol

A una mezcla de 4-trifluorometilfenol (49.0 g, 302 mmoles), 2-metilen-1,3-propandiol (40.0 g, 454 mmoles), y azodicarboxilato de diisopropilo (67.4 g, 333 mmoles) en CH_2Cl_2 (400 mL) a 0°C , se cargó con una solución de trifenilfosfina (87.2 g, 333 mmoles) en CH_2Cl_2 (400 mL) gota a gota. Después, la mezcla se agitó a 0°C y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, el CH_2Cl_2 se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se le agregó Et_2O y hexano, y la mezcla se enfrió a 0°C . El precipitado sólido se filtró, y el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc /hexano 1/4), para proporcionar 35.2 g (50%) de 2-A;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)

55



5

2-B

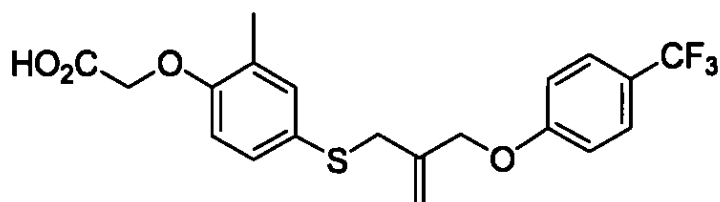
**Ester etílico del ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-
alilsulfanil]-fenoxi}-acético**

Procedimiento general 1 para la formación del tioéter:

10 A una solución de 2-A (18.1 g, 78.2 mmol) en CH_2Cl_2 (400 mL) a 0°C , se le agregó Et_3N (23.0 mL, 165 mmol) y cloruro de metansulfonilo (13.4 g, 117 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche, y se diluyó con NaHCO_3 saturado (100 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 24.2 g del producto crudo.

Una mezcla del producto crudo anterior, el éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético 1-C (21.2 g, 93.8 mmol), y Cs_2CO_3 (76.2 g, 234 mmol) en CH_3CN (290 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le agregó agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10), para proporcionar 28.8 g (84%) de 2-B;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M} + \text{Na}^+$)



10 Acido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

Procedimiento general 2 para la hidrólisis de los ésteres etílicos y metílicos.

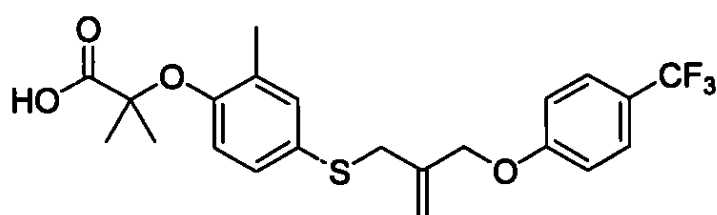
15 A una solución de 2-B (28.8 g, 65.5 mmoles) en THF (576 mL) a 0°C bajo N_2 , se le agregó LiOH 1.0 M (131 mL, 131 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante 2.5 horas, la mezcla se enfrió a 0°C , se acidificó con HCl 1 M, y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron mediante
20 cromatografía en columna para proporcionar 26.7 g (99%) del ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 8.4$

Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.65 (s, 4 H), 3.57 (s, 2H), 2.23 (s, 3H); MS (ES) m/z 435 ($M+Na^+$).

EJEMPLO II

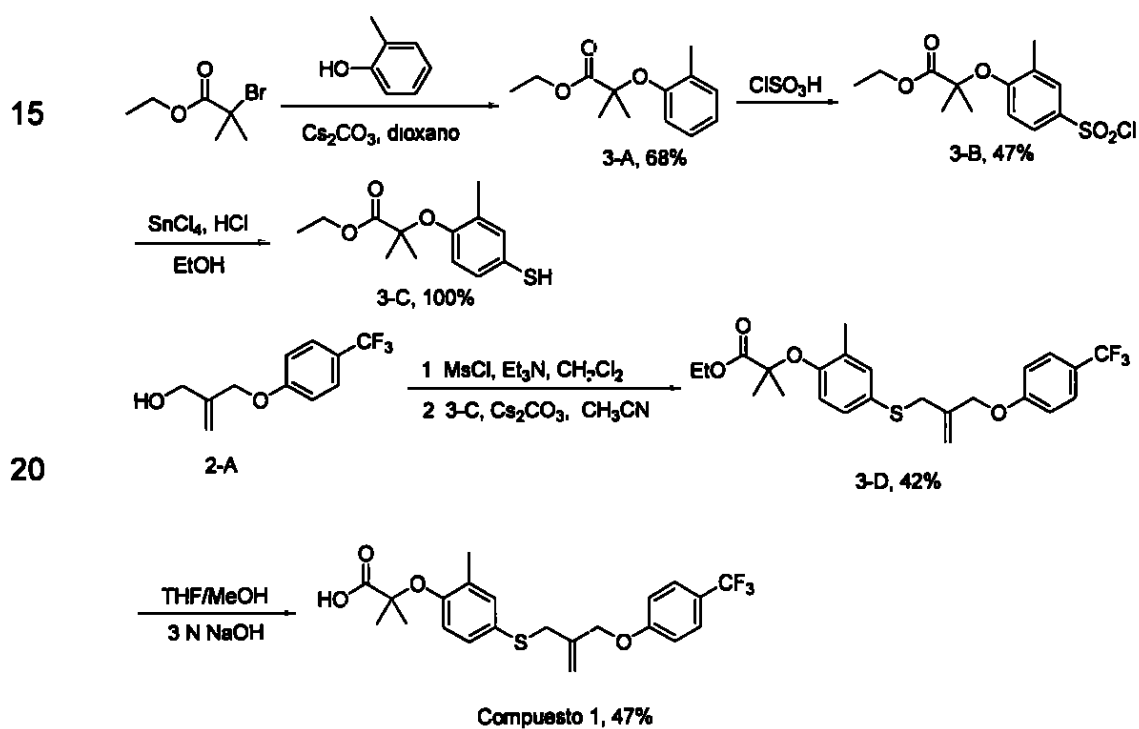
5



Compuesto 1

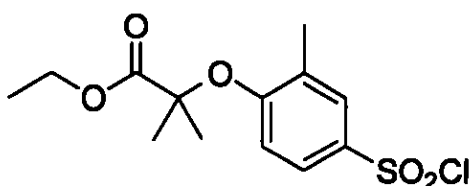
10 **Acido 2-metil-2-[2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi]-propiónico**

ESQUEMA DE REACCION 3



A una solución del éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (8.27 mL, 64 mmoles) y o-metil-fenol (7.60 g, 70.2 mmoles) en dioxano (100 mL), se le agregó Cs_2CO_3 (31.25 g, 96 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar, el solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se disolvió en éter y a continuación, la solución se lavó con NaOH 1 N. Después de secar, la solución se concentró para proporcionar 9.69 g (68%) de 3-A,

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.24 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz).



15

3-B

Ester etílico del ácido 2-(4-clorosulfonil-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico

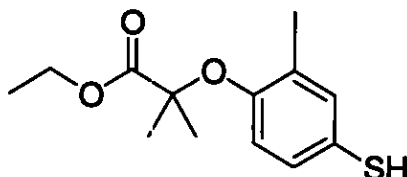
Se agregó lentamente ClSO_3H (15.2 mL, 0.229 moles) a 3-A (11.3 g, 0.051 moles) a 0°C. La temperatura se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Tras la agitación, la mezcla de reacción se vertió en hielo. El sólido se filtró y se secó con vacío para proporcionar 7.7 g (47%) de 3-B;

20

59

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.9$, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.23 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz); MS (ES) m/z : 343 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

5



3-C

Ester etílico del ácido 2-(4-mercapto-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico

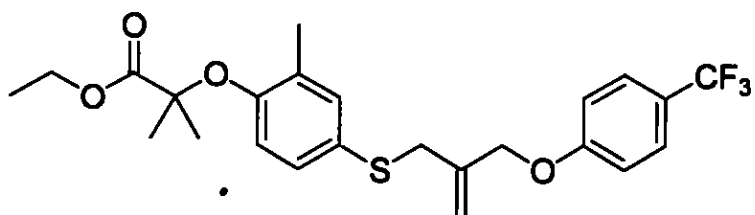
10

A una solución de 3-B (2.0 g, 6.25 mmoles) en EtOH (7.8 mL), se le agregó HCl-dioxano (4 M, 7.8 mL, 31.2 mmoles) y polvo de estaño (3.7 g, 31.2 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y a continuación se vertió en hielo. La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, la solución se concentró para proporcionar 3.37 g (~100%) de 3-C;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.23 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz); MS (ES) m/z : 255 ($\text{M}+\text{H}^+$)

20

60



5

3-D

**Ester etílico del ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-
alilsulfanil]-fenoxi}-propiónico**

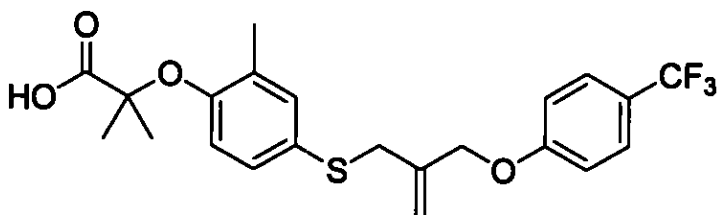
A una solución de 2-A (139 mg, 0.6 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 mL) a
 10 0°C , se le agregó Et_3N (0.18 mL, 1.28 mmoles), y a continuación MeSO_2Cl
 (0.1 g, 0.9 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y a
 continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la
 concentración, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en
 columna (50% de CH_2Cl_2 en hexanos), para proporcionar 188 mg del
 15 intermediario crudo.

El intermediario crudo anterior, 3-C (183 mg, 0.72 mmoles) y
 Cs_2CO_3 (469 mg, 1.44 mmoles) en acetonitrilo se agitaron a temperatura
 ambiente durante 3 horas. Se agregó agua y Et_2O , la fase orgánica se
 separó, y la fase acuosa se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas
 20 combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en
 columna (hexano/ EtOAc 10:1), para proporcionar 140 mg (42%) de 3-D;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.18 (s,
 1H), 7.07 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.5$

Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.22 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES) m/z 491 (M+Na⁺).

5



Compuesto 1, 47%

10 Una mezcla de 3-D (128 mg, 0.27 mmoles), THF (0.7 mL), MeOH (1.4 mL) y NaOH 3 N (0.7 mL), se agitó a 25°C durante 4 horas. Se agregaron HCl 1 N y Et₂O, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH: 15 10.1), para proporcionar 57 mg (47%) del Compuesto 1;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.59 (s, 6H); MS (ES) m/z: 439 (M-H⁺).

20

D Formulación y administración

Los presentes compuestos son agonistas de PPAR delta y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento o inhibición de la progresión de las

condiciones mediadas por PPAR delta, tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, obesidad y complicaciones de las mismas. Por ejemplo, las complicaciones de la diabetes incluyen tales condiciones tales como neuropatía, nefropatía y retinopatía.

La invención tiene como característica un método para tratar a un sujeto con una enfermedad mediada por PPAR delta, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. La invención también proporciona un método para tratar o inhibir la progresión de la diabetes o la tolerancia disminuida a la glucosa en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en varias formas farmacéuticas para propósitos de administración. Para preparar estas composiciones farmacéuticas, una cantidad efectiva de un compuesto particular, en forma de sal de adición de base o ácido, como el ingrediente activo, puede mezclarse íntimamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

Un portador puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

Estas composiciones farmacéuticas, están de manera deseable, en una forma de dosificación unitaria adecuada, de manera preferida, para la administración oral o la inyección parenteral. Por ejemplo, para preparar las composiciones en una forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios

5 farmacéuticos usuales. Estos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes y lo similar, en el caso de preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, o portadores sólidos, tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y lo similar, en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. En vista de su facilidad

10 para la administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, caso en el cual se emplean generalmente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para

15 ayudar en la solubilidad. Por ejemplo, pueden prepararse soluciones inyectables, en las cuales el portador comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de una solución salina y glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, caso en el cual, pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y lo similar,

20 apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente que mejorará la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores,

aditivos los cuales no causan un efecto dañino 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 de varias maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un punto localizado, como un ungüento. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I, debido a su solubilidad incrementada en agua con respecto a la forma básica correspondiente, son más adecuadas en la preparación de las composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma de unidad de dosificación para la facilidad de la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación, como se utiliza en la especificación, se refiere en la presente a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son tabletas (incluyendo tabletas ranuras o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y lo similar, y múltiples segregados de las mismas.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de la sal de adición de ácido terapéuticamente activas, no tóxicas, de los compuestos descritos. Lo último puede obtenerse de manera

conveniente tratando la forma básica con el ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálcos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico; nítrico; fosfórico y ácidos similares, o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, 5 acético, propanoico, hidroxiaético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, palmoico y los ácidos similares. El término sal de adición, también comprende los solvatos que los compuestos descritos, así como las 10 sales de los mismos, son capaces de formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y lo similar. De manera inversa, la forma salina puede convertirse mediante el tratamiento con álcali a la forma de la base libre.

Las formas estereoisoméricas definen todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer. A 15 menos que se mencione o indique de otra manera, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas isoméricas estereoquímicamente posibles, las mezclas contienen todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más particularmente, los centros estereogénicos pueden tener la configuración (R) 20 o (S); los sustituyentes en los radicales saturados cíclicos bivalentes, pueden tener ya sea la configuración cis o trans. La invención abarca las formas estereoquímicamente isoméricas incluyendo diastereoisómeros, así como mezclas de los mismos en cualquier proporción de los compuestos descritos.

Los compuestos descritos también pueden existir en sus formas tautoméricas. Tales formas, aunque no se indican explícitamente en las fórmulas anteriores y siguientes, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

5 Aquellos con experiencia en el tratamiento de trastornos o condiciones mediados por el PPAR alfa, podrían determinar fácilmente la cantidad diaria efectiva de los resultados de prueba presentados de aquí en 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,
10 de manera más preferida, de 0.01 mg/kg a 0.5 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente efectiva como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos a través del día. Tales 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
15 ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Los 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 también pueden prepararse en formulaciones de liberación con el tiempo o de parches subcutáneos o transdérmicos. El compuesto descrito también puede formularse como un rocío u otras
20 formulaciones tópicas o inhalables.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la condición particular siendo tratada, la severidad de la condición siendo tratada, la edad, el peso y la

condición siendo tratada, la edad, el peso y la condición física general del paciente particular, así como otra medicación que el paciente pueda estar tomando, como es bien sabido por aquellos con experiencia en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria efectiva puede disminuirse o
5 incrementarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de la cantidad diaria efectiva mencionados aquí, son por lo tanto únicamente guías.

La siguiente sección incluye información detallada con respecto
10 al uso de los compuestos y composiciones descritos

E Uso

Los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente activos, por ejemplo, como agonistas del PPAR delta y de
15 manera preferida, como agonistas dobles del PPAR alfa/delta. De acuerdo con un aspecto de la invención, los compuestos son, de manera preferida, agonistas selectivos del PPAR delta, que tienen un índice de actividad (por ejemplo, potencia del PPAR delta con respecto a la potencia del PPAR alfa/gamma), de 10 o más, y de manera preferida, de 15, 25, 30, 50 ó 100 o
20 más. De acuerdo con otro aspecto, los compuestos son agonistas dobles del PPAR alfa y PPAR delta.

De acuerdo con la invención, los compuestos y las composiciones descritos son útiles para aminorar los síntomas asociados con,

el tratamiento de y la prevención de las siguientes condiciones y enfermedades hiperlipidemia de fase I, hiperlipidemia preclínica, hiperlipidemia de fase II, hipertensión, CAD (enfermedad arterial coronaria), aterosclerosis, enfermedad coronaria cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, diabetes del tipo II, resistencia a la insulina, tolerancia disminuida a la glucosa, dislipidemia y HDL-C bajo. Los compuestos preferidos de la invención son útiles para reducir los niveles en suero de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL) y/o LDL de poca densidad y otras moléculas aterogénicas, o moléculas que causan complicaciones ateroscleróticas, reduciendo por lo tanto las complicaciones cardiovasculares. Los compuestos preferidos también son útiles para elevar los niveles en suero de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), para reducir los niveles en suero de triglicéridos, LDL y/o ácidos grasos libres. También es deseable disminuir la glucosa en plasma en ayuno (FPG/HbA1c)

Las enfermedades mediadas por el PPAR alfa incluyen Síndrome X (o Síndrome Metabólico), dislipidemia, presión sanguínea alta, obesidad, resistencia a la insulina, glucosa en ayuno disminuida, diabetes del tipo II, aterosclerosis, esteatohepatitis no alcohólica, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y bajo HDL-C.

De acuerdo con un aspecto de la invención, los compuestos descritos pueden utilizarse en un método para tratar o inhibir la progresión de una condición mediada por el PPAR-delta y opcionalmente, una condición

mediada por el PPAR-alfa, el método comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición de la invención.

Otro aspecto de la invención es un método de uso en donde la
5 condición mediada por el PPAR-delta se selecciona de hiperlipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, hipercolesteremia, diabetes del tipo II, resistencia a la insulina, y tolerancia disminuida a la glucosa, y otras condiciones descritas en la presente; y una condición mediada por PPAR-alfa se selecciona de Síndrome X (o Síndrome Metabólico), dislipidemia, presión
10 sanguínea elevada, obesidad, y glucosa en ayuno disminuida, resistencia a la insulina, diabetes del tipo II y otras condiciones descritas en la presente

Un aspecto adicional de la invención es un método para tratar al menos una condición mediada por el PPAR-delta y al menos una condición mediada por PPAR-alfa en un paciente, el método comprende administrar a
15 un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición de la invención.

La invención también tiene como característica composiciones farmacéuticas que incluyen, de manera no exclusiva, uno o más de los compuestos descritos, y un portador o excipiente farmacéuticamente
20 aceptable

1. Dosificaciones

Aquellos con experiencia en la técnica serán capaces de determinar, de acuerdo con métodos conocidos, la dosificación apropiada para un paciente, tomando en cuenta factores tales como la edad, el peso, la salud general, el tipo de síntomas que requieren tratamiento, y la presencia de otras medicaciones. En general, una cantidad efectiva estará entre 0.1 y 1000 mg/kg por día, de manera preferida entre 1 y 300 mg/kg de peso corporal, y las dosificaciones diarias estarán entre 10 y 5000 mg para un sujeto adulto de peso normal. Las cápsulas, tabletas y otras formulaciones (tales como líquidos y tabletas recubiertas con película) pueden ser de entre 5 y 200 mg, tales como 10, 15, 25, 35, 50 mg, 60 mg, y 100 mg y pueden administrarse de acuerdo con los métodos descritos.

2. Formulaciones

Las formas unitarias de dosificación incluyen tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones y suspensiones orales no acuosas, y soluciones parenterales empacadas en recipientes adaptados para la subdivisión en dosis individuales. Las formas unitarias de dosificación también pueden estar adaptadas para varios métodos de administración, incluyendo formulaciones de liberación controlada, tales como implantes subcutáneos. Los métodos de administración incluyen oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal,

intraperitoneal, intravesical, local (gotas, polvos, ungüentos, geles o cremas), y mediante inhalación (un rocío bucal o nasal).

- Las formulaciones parenterales incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones, emulsiones acuosas o no acuosas
- 5 farmacéuticamente aceptables, y polvos estériles para la preparación de las mismas. Los ejemplos de portadores incluyen agua, etanol, polioles (propilen glicol, polietilen glicol), aceites vegetales y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez puede mantenerse mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, un tensioactivo, o que mantenga un tamaño de
- 10 partícula apropiado Los portadores para las formas de dosificación sólidas incluyen (a) rellenos o extensores, (b) aglutinantes, (c) humectantes, (d) agentes desintegrantes, (e) retardantes de la solución, (f) aceleradores de la absorción, (g) adsorbentes, (h) lubricantes, (i) agentes amortiguadores y (j) propelentes
- 15 Las composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes de conservación, humectantes, emulsificantes y de dispersión, agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol y ácido sórbico, agentes isotónicos tales como un azúcar o cloruro de sodio; agentes que prolongan la absorción tales como monoesterarato de aluminio y gelatina,
- 20 y agentes que mejoran la absorción

3. Terapia en combinación

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos. Estos agentes incluyen agentes que disminuyen los lípidos y agentes que disminuyen la presión sanguínea tales como fármacos de estatina y los fibratos.

Se conocen métodos en la técnica para determinar las dosis efectivas para propósitos terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas descritas o para las combinaciones de fármacos descritas, ya sea que se formulen o no en la misma composición. Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad efectiva conjunta" como se utiliza en la presente, significa aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno siendo tratado. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibir el inicio o la progresión de un trastorno), el término "cantidad efectiva conjunta" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto, el inicio o la progresión de un trastorno que se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. Así, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos en donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de manera independiente; (b) al

menos un fármaco en la combinación, se administra en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra sola, pero que es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales, de acuerdo con la invención, o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administran solos, pero son terapéuticos o profilácticos cuando se administran juntos.

Los agentes antidiabéticos incluyen sensibilizadores a la insulina de tiazolidindiona y no de tiazolidindiona, que disminuyen la resistencia periférica a la insulina, mejorando los efectos de la insulina en los órganos y tejidos objetivo.

Algunos de los siguientes agentes son conocidos por unirse y activar el receptor nuclear, receptor gamma activado por el proliferador de la peroxisoma (PPAR γ), que incrementa la transcripción de los genes específicos sensibles a la insulina. Los ejemplos de agonistas PPAR-gamma son las tiazolidindionas, tales como:

(1) rosiglitazona (2,4-tiazolidindiona, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metilo)-, (Z)-2-butendioato (1.1) o 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidindiona, conocida como AVANDIA, también conocida como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, o maleato de rosiglitazona),

(2) pioglitazona (2,4-tiazolidindiona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metilo)-, monoclóhidrato, (+)- o 5-((4-(2-(5-etil-2-

piridil)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidindiona, conocida como ACTOS, ZACTOS o GLUSTIN; también conocida como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, clorhidrato de pioglitazona (USAN));

(3) troglitazona (5-((4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-
5 2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidindiona, conocida como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN o PRELAY; también conocida como CI 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-
10 naftalenil)metil)-2,4-tiazolidindiona o 5-(6-(2-fluorobencilo)naftalen-2-ilmetil)tiazolidin-2,4-diona, también conocida como MCC-555 o neoglitazona),
y

(5) 5-BTSD

Además, las no tiazolidindionas que actúan como agentes
15 sensibilizantes a la insulina, incluyen, de manera no exclusiva.

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

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

(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 también han mostrado tener actividad moduladora de PPAR, tales como PPAR gamma, SPPAR gamma, y/o actividad agonista PPAR delta/gamma. Los ejemplos se listan a continuación:

- (1) AD 5075,
- (2) R 119702 (Clorhidrato de (+)-5-(4-(5-Metoxi-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil)tiiazolin-2,4-diona, o CI 1037 o CS 011),
- 10 (3) CLX-0940 (agonista alfa del receptor activado por el proliferador de la peroxisoma/agonista gamma del receptor activado por el proliferador de la peroxisoma);
- (4) LR-90 (ácido 2,5,5-tris(4-clorofenil)-1,3-dioxan-2-carboxílico, agonista del PPARdelta/gamma),
- 15 (5) Tularik (agonista del PPARgamma),
- (6) CLX-0921 (agonista del PPARgamma);
- (7) CGP-52608 (agonista del PPAR),
- (8) GW-409890 (agonista del PPAR);
- (9) GW-7845 (agonista del PPAR),
- 20 (10) L-764406 (agonista del PPAR),
- (11) LG-101280 (agonista del PPAR),
- (12) LM-4156 (agonista del PPAR);
- (13) Risarestat (CT-112),

- (14) YM 440 (agonista del PPAR);
- (15) AR-H049020 (agonista del PPAR),
- (16) GW 0072 (ácido 4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis(fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazolidinil)butil)benzoico),
- 5 (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544),
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- (19) NN 622 (DRF 2725);
- (20) AR-H039242 (AZ-242),
- (21) GW 9820 (fibrato),
- 10 (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L-tirosina, conocida como GW 2331, agonista del PPAR alfa/γ);
- (23) SB 219994 (ácido (S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenpropanoico o
- 15 ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etoxi)fenil)-2(S)(2,2,2-trifluoroetoxi)propiónico o ácido bencenpropanoico, 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)-, (alfaS)-, agonista del PPAR alfa/γ);
- (24) L-796449 (agonista del PPAR alfa/γ),
- 20 (25) Fenofibrato (ácido propanoico, 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-, éster 1-metileílico, conocido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, agonista alfa del PPAR LIPIDIL MICRO);
- (26) GW-9578 (agonista PPAR alfa);

- (27) GW-2433 (agonista del PPAR alfa/ γ),
- (28) GW-0207 (agonista del PPAR γ);
- (29) LG-100641 (agonista del PPAR γ);
- (30) LY-300512 (agonista del PPAR γ);
- 5 (31) NID525-209 (NID-525);
- (32) VDO-52 (VDO-52);
- (33) LG 100754 (agonista del receptor activado por el
proliferador de la peroxisoma);
- (34) LY-510929 (agonista del receptor activado por el
10 proliferador de la peroxisoma);
- (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,
LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); y
- 15 (36) GW-1536 (agonista del PPAR alfa/ γ).

(B) Otros agentes sensibilizadores de la insulina incluyen, de manera no exclusiva:

- (1) INS-1 (D-quiro inositol o D-1,2,3,4,5,6-
20 hexahidroxiciclohexano);
- (2) inhibidores de la proteína tirosin fosfatasa 1 B (PTP-1B),
- (3) inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK3),

- (4) agonistas adrenoceptores beta 3, tales como ZD 2079 (cloruro de (R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenoxi)etil)-N-(2-hidroxi-2-fenetil)amonio, también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140;
- (5) inhibidores de la glucógeno fosforilasa;
- 5 (6) inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa;
- (7) picolinato crómico, sulfato de vanadilo (oxisulfato de vanadio);
- (8) KP 102 (compuesto de órgano-vanadio);
- (9) polinicotinato crómico,
- 10 (10) agonista NN 414 del canal de potasio,
- (11) YM 268 (5,5'-metilen-bis(1,4-fenilen)bismetilenbis-(tiazolidin-2,4-diona);
- (12) TS 971;
- (13) T 174 ((+)-5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)-
- 15 benzoxazol),
- (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2(S-((4-clorofenoxi)metil)-7alfa-(3,4-diclorofenil)tetrahidropirrol(2,1-b)oxazol-5(6H)-ona);
- (15) S 15261 (éster 2-((2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etilico del ácido (-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil)benzoico);
- 20 (16) AZM 134 (Alizima),
- (17) ARIAD,
- (18) R 102380;

- (19) PNU 140975 (ácido 1-(hidracinoiminometil)hidracino)-acético;
- (20) PNU 106817 (ácido 2-(hidracinoiminometil)hidracino)-acético;
- 5 (21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidindiona;
- (22) MXC 3255;
- (23) MBX 102,
- (24) ALT 4037;
- 10 (25) AM 454,
- (26) JTP 20993 (diéster dimetilico del ácido 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)-tióctico),
- 15 (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)tiazolidin-2,4-diona),
- (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidin-2,4-diona);
- 20 (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)thiazolidin-2,4-diona),
- (34) DRF 554158,
- (35) DRF-NPCC;
- 5 (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900 o CLX 0901;
- (37) Inhibidores de la Cinasa I κ B (IKK B)
- (38) inhibidores de la proteína cinasa activada por el mitógeno (MAPK)
- Estimuladores p38 MAPK
- 10 (39) trifosfato de fosfatidil-inositida
- (40) inhibidores del receptor que recicla la insulina
- (41) moduladores del transportador 4 de la glucosa
- (42) agonistas del TNF- α
- (43) Antagonistas de la diferenciación celular en plasma del
- 15 antígeno-1 (PC-1)
- (44) inhibidores de la proteína que se une al lípido de los adipositos (ALBP/aP2)
- (45) fosfogluconos
- (46) Galparano,
- 20 (47) Receptron;
- (48) factor de maduración de las células de isleta;
- (49) factor de potenciación de la insulina (IPF o factor-1 de potenciación de la insulina);

(50) somatomedina C acoplada con la proteína de unión (también conocida como IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine);

(51) Diab II (conocido como V-411) o Glucanina, producida por Biotech Holdings Ltd o Volque Pharmaceutical;

5 (52) inhibidores de la glucosa-6 fosfatasa,

(53) proteína de transporte de la glucosa de ácidos grasos,

(54) antagonistas del receptor glucocorticoide, y

(55) moduladores de la glutamina.fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT).

10

(C) Biguanidas, que disminuyen la producción de la glucosa en el hígado e incrementa la captación de la glucosa Los ejemplos incluyen metformina, tales como:

(1) 1,1-dimetilbiguanida (por ejemplo, Metformin-DepoMed, 15 Metformin-Biovail Corporation, o METFORMIN GR (polímero de retención gástrica de la metformina)); y

(2) clorhidrato de metformina (monoclorhidrato de diamida N,N-dimetilimidodicarbonimídica, también conocida como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR

20

(D) Inhibidores de la alfa-glucosidasa, que inhiben la alfa-glucosidasa La alfa-glucosidasa convierte la fructosa a glucosa, retrasando por lo tanto la digestión de los carbohidratos. Los carbohidratos no

digeridos se rompen posteriormente en el intestino, reduciendo el pico de la glucosa postprandial. Los ejemplos incluyen, de manera no exclusiva:

- (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 conocida como AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA o ASCAROSE),
- (2) Miglitol (3,4,5-piperidintriol, 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-, (2R(2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))- o (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol, 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-epoxy-3-hidroximetil-4,5,6-trihidroxiciclohexan-1-il)amino)-alfa-b-glucopiranosil-(1-4)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosil),
- (4) emiglitate éster etílico 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-piperidinetriol, 2-(hidroximetil)-1-metil-, (2R-(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 conocida como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT

- (E) Las insulinas incluyen insulinas regulares o de acción
- 5 corta, de acción intermedia y de acción larga, insulina no inyectable o inhalada, insulina selectiva del tejido, glucofosfocinina (D-quirositol), análogos de insulina tales como moléculas de insulina con diferencias menores en la secuencia de aminoácidos natural y miméticos de molécula pequeña de la insulina (miméticos de la insulina), y moduladores del
- 10 endosoma Los ejemplos incluyen, de manera no exclusiva
- (1) Biota;
 - (2) LP 100,
 - (3) (SP-5-21)-oxobis(1-pirrolidincarboditioato-S,S')vanadio,
 - (4) insulina aspart (insulina humana (28B-L-ácido aspártico) o
 - 15 B28-Asp-insulina, también conocido como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX, o NOVOLOG);
 - (5) insulina detemir (Humana 29B-(N6-(1-oxotetradecil)-L-lisina)-(1A-21A), (1B-29B)-Insulina o NN 304);
 - (6) insulina lispro ("28B-L-lisina-29B-L-prolina insulina
 - 20 humana, o Lys(B28), análogo de insulina humana Pro(B29), también conocido como insulina lys-pro, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25 o HUMALOG MIX 50/50);

(7) insulina glargina (insulina humana (A21-glicina, B31-arginina, B32-arginina) HOE 901, también conocida como LANTUS, OPTISULIN);

(8) Suspensión de insulina y Zinc, extendida (Ultralente),
5 también conocida como HUMULIN U o ULTRALENTE,

(9) Suspensión de insulina y Zinc (Lente), una suspensión de insulina 70% cristalina y 30% amorfa, también conocida como LENTE ILETIN II, HUMULIN L, o NOVOLIN L;

(10) HUMULIN 50/50 (50% de insulina isofano y 50% de
10 insulina para inyección);

(11) HUMULIN 70/30 (70% de insulina isofano NPH y 30% de insulina para inyección), también conocida como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prellenada;

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

(13) inyección de insulina regular tal como ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Prellenada, HUMULIN R, o Regular U-500 (Concentrada);

(14) ARIAD,

20 (15) LY 197535;

(16) L-783281; y

(17) TE-17411.

- (F) Moduladores de la secreción de insulina, tales como:
- (1) péptido-1 similar al glucagon (GLP-1) y sus miméticos;
 - (2) péptido insulínico de la glucosa (GIP) y sus miméticos;
 - 5 (3) exendina y sus miméticos;
 - (4) inhibidores de la dipeptil proteasa (DPP o DPPIV) tales como
 - (4a) DPP-728 o LAF 237 (2-pirrolidincarbonitrilo, 1-(((2-((5-ciano-2-piridinil)amino)etil)amino)acetilo), conocido como NVP-DPP-728, DPP-728A,
 - 10 LAF-237);
 - (4b) P 3298 o P32/98 (di-(3N-((2S, 3S)-2-amino-3-metil-pentanoil)-1,3-tiazolidin)fumarato);
 - (4c) TSL 225 ácido (triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico);
 - 15 (4d) Pirroliduro de valina (valpir),
 - (4e) 1-aminoalquilisoquinolinon-4-carboxilatos y análogos de los mismos;
 - (4f) SDZ 272-070 (1-(L-Valil)pirrolidina);
 - (4g) TMC-2A, TMC-2B, o TMC-2C;
 - 20 (4h) Nitrilos dipeptídicos (2-cianopirrolodidas),
 - (4i) Inhibidores de CD26, y
 - (4j) SDZ 274-444,
 - (5) antagonistas del glucagon tales como AY-279955; y

(6) agonistas de la amilina, que incluyen, de manera no exclusiva, pramlintida (AC-137, Symlin, tripro-amilina o acetato de pramlintida).

Los presentes compuestos también pueden incrementar la
5 sensibilidad a la insulina con poco o ningún incremento en el peso corporal, que aquél encontrado con el uso de los agonistas de PPAR gamma existentes. Los agentes antidiabéticos orales pueden incluir insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGI, agonistas de PPAR alfa, y agonistas de PPAR gamma y agonistas dobles de PPAR alfa/gamma.

10 Los presentes compuestos también pueden incrementar el metabolismo de las grasas y/o los lípidos, proporcionando un método para perder peso, perder peso de grasa, disminuir el índice de la masa corporal, disminuir los lípidos (tal como disminuir los triglicéridos), o tratar la obesidad o la condición de tener sobrepeso. Los ejemplos de agentes que disminuyen
15 los lípidos incluyen secuestrantes del ácido biliar, derivados de ácido fibríco, ácido nicotínico 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, Novartis) y formas de liberación extendida de
20 las mismas, tales como ADX-159 (lovastatina de liberación extendida), así como Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid y Tricor.

Los ejemplos de agentes que disminuyen la presión sanguínea incluyen agentes antihipertensores, tales como inhibidores de la enzima que

convierte la angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec y Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tales como Cardura, Dibenzylidine, Hylorel, Hytrin, Minipress y Minizide) bloqueadores adrenérgicos alfa/beta (tales como Coreg, Normodyne y
 5 Trandate), bloqueadores del canal de calcio (tales como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vasacor y Verelan), diuréticos, antagonistas del receptor de la angiotensina II (tales como Atacand, Avapro, Cozaar y Diovan), bloqueadores beta adrenérgicos (tales
 10 como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL y Zebeta), vasodilatadores (tales como Deponit, Dilatrato, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titradoso, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Rocio Nitrolingual, Nitrostat y Sorbitrate) y combinaciones de los mismos (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT,
 15 Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic)

F Ejemplos Biológicos

Método del ensayo de transfección para los receptores PPAR

Las células HEK293 se cultivaron en medio DMEM/F12
 20 suplementado con 10% de FBS y glutamina (Invitrogen) y se incubó en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C. Las células se cotransfectaron utilizando reactivo DMR1E-C (Invitrogen) en medio libre de suero (Opti-MEM, Invitrogen) con dos plásmidos de expresión de mamífero, uno que contiene la secuencia

de ADN que codifica para los dominios de unión al ligando de PPAR α , γ o δ fusionados al dominio de unión del ADN de la levadura GAL4 y el otro que contiene la secuencia promotora de la levadura GAL4 (UAS) fusionada con el reportero del ADNc de la luciferasa de luciérnaga. El siguiente día, el medio

5 se cambió a medio DMEM/F12 suplementado con 5% de carbón tratado con suero (Hyclone) y glutamina. Después de 6 horas, las células se tripsinizaron y sembraron a una densidad de 50.000 células/pozo en placas de 96 pozos, y se incubaron durante la noche como en lo anterior. Las células se trataron a continuación con los compuestos de prueba o el vehículo y se incubaron

10 durante 18-24 horas como en lo anterior. La actividad del reportero de la luciferasa se midió utilizando el Equipo de Ensayo de la Luciferasa Steady-Glo de Promega. El reactivo DMR1E-C se compró de GIBCO No. de Cat. 10459-014. El medio de Suero Reducido OPTI-MEM I se compró de GIBCO (No. de Cat. 31985). El Equipo de Ensayo de la Luciferasa Steady-Glo se

15 compró de Promega (Parte # E254B).

Una variedad de compuestos de ejemplo se ha hecho y probado, con un intervalo de resultados in vitro. A continuación hay compuestos y datos representativos, en algunos casos, en donde se muestran múltiples EC₅₀, se tomaron múltiples mediciones. Naturalmente, diferentes compuestos

20 en la Fórmula (I) pueden no tener actividades idénticas a ningún compuesto siguiente.

CUADRO 2
Datos In Vitro

Número de Compuesto	EC ₅₀ (PPAR delta) nM	EC ₅₀ (PPAR gamma) nM	EC ₅₀ (PPAR alfa) nM
2	41 5	899	900

5

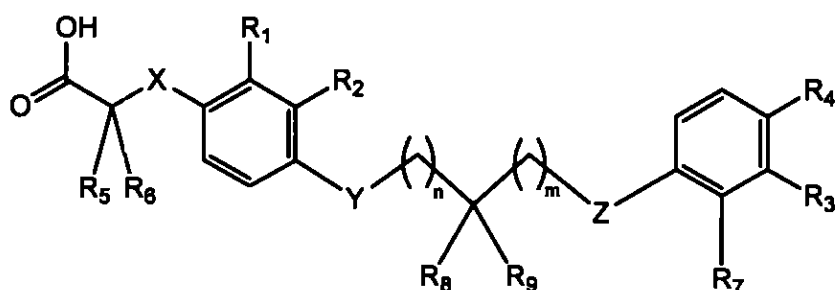
G. Otras modalidades

Las características y principios de la invención se ilustran en la discusión, ejemplos y reivindicaciones en la presente. Varias adaptaciones y modificaciones de la invención serán evidentes para una persona con experiencia ordinaria en la técnica y tales otras modalidades están también dentro del alcance de la invención. Las publicaciones citadas están incorporadas en su totalidad como referencia.

10

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de Fórmula (I).



I

en donde X se selecciona de un enlace covalente, S, y O, Y es S u O, Z es O o CH₂, con la condición de que cuando Y es O, entonces Z es O; R₁ y R₂ se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, halo, y NR_aR_b, en donde R_a y R_b son de manera independiente H o alquilo de C₁₋₃; R₃ y R₄ se seleccionan de manera independiente de H, halo, ciano, alquilo de C₁₋₅, hidroxilo, acilo de C₂₋₄, alcoxi de C₁₋₄, y NR_cR_d, en donde R_c y R_d son de manera independiente H o alquilo de C₁₋₃, con la condición de que R₃ y R₄ no son ambos H; R₅ y R₆ se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C₁₋₈ y alquilo de C₁₋₈ sustituido, con la condición de que R₅ y R₆ no son ambos H; R₇ se selecciona de H, halo, alquilo de C₁₋₈, y fenilo; R₈ y R₉ se seleccionan de manera independiente de halo, fenilo, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₉, alqueno de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de

C₃₋₇, cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquil de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquiloxi de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆ y cicloalquiloxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, o R₈ y R₉ juntos forman un alquilidenilo de C₁₋₉ o alquenilidenilo de C₃₋₉; o R₈, R₉ y el átomo de carbono al cual están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₇ o un
 5 heterociclilo de 5 o 6 miembros; n es 0, 1 ó 2; y m es 0, 1 ó 2; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

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

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2,
 10 caracterizado además porque X es O.

4 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es O

5 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es S

15 6 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es O

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es CH₂.

8 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 20 caracterizado además porque m es 1.

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

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

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 y R_2 se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , F, Cl y Br

12 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque R_1 y R_2 se seleccionan de manera independiente de H, metilo, metoxi, F y Cl

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 y R_4 se seleccionan de manera independiente de H, halo, ciano, acetilo, alquilo de C_{1-2} y alcoxi de C_{1-2}

14 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque R_3 se selecciona de manera independiente de H, F, Cl, hidroxilo, metilo y metoxi.

15 15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque R_4 se selecciona de manera independiente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo y diclorofluorometoxi

20 16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 se selecciona de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, $-CH(CF_3)_2$, CF_3 , $-OCF_3$, $-N(CH_3)_2$, $-O-CH_2COOH$ y $-COCH_3$, y R_4 se selecciona de H, Cl y metilo

17 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_8 y R_9 juntos forman alquilidenilo de C_{1-9} o alquenilidenilo de C_{3-9} , o R_8 , R_9 y el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo de C_{3-7}

5 18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_8 y R_9 se seleccionan de manera independiente de halo, fenilo, alquilo de C_{1-9} , alcoxi de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-9} , alquenilo de C_{2-9} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalcoxi de C_{3-7} , cicloalquil de C_{3-7} -alquilo de C_{1-7} , cicloalquil de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} , cicloalquiloxi de C_{3-7} -alquilo de C_{1-6} y cicloalquiloxi de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} .

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R_4 se selecciona de F, Cl, acetilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, 15 clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo y diclorofluorometoxi.

20 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi, y R_2 se selecciona de H, Cl y metilo.

20 21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O y Y es O.

22 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es O y Y es S

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O y Y es S.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es un enlace covalente y Y es S.

5 25 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₅ y R₆ son de manera independiente alquilo de C₁₋₄

26 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque R₅ y R₆ son metilo.

10 27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi; R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo y metoxi.

28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O, Y es O, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo y fluorometoxi.

29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O, Y es S; R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo y fluorometoxi.

30 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es O; Z es O; R₃ se selecciona de H, F, Cl,

metilo y metoxi; y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, metoxi, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo y fluorometoxi.

31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 5 caracterizado además porque R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi; R_2 se selecciona de H, Cl y metilo, R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, metoxi, y metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo y fluorometoxi, y R_8 y R_9 juntos forman alquilidenilo de C_{1-9} o alquenilidenilo de
 10 C_{3-9} , o R_8 , R_9 y el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo de C_{3-7} .

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O, Y es O o S, y Z es O

33.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 15 caracterizado además porque R_8 y R_9 juntos forman alquilidenilo de C_{1-9} o alquenilidenilo de C_{3-9} , o R_8 , R_9 y el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo de C_{3-7} .

34.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_8 y R_9 se seleccionan de manera
 20 independiente de halo, fenilo, alquilo de C_{1-9} , alcoxi de C_{1-8} , alqueno de C_{2-9} , alquenilo de C_{2-9} , alquenilo de C_{2-9} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalcoxi de C_{3-7} , cicloalquil de C_{3-7} -alquilo de C_{1-7} , cicloalquil de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} , cicloalquiloxi de C_{3-7} -alquilo de C_{1-6} y cicloalquiloxi de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} .

35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque m es 1 y n es 1

36.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque Y es S.

5 37.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₅ y R₆ se seleccionan de manera independiente de H y alquilo de C₁₋₆

38.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado además porque R₅ y R₆ son ambos metilo, ambos de X y Z son
10 O, R₇ es H, y R₈ y R₉ forman =CH₂.

39 - Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable

40 - Un método para tratar o inhibir la progresión de una
15 condición mediada por PPAR-delta, seleccionada del grupo que consiste de diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, trastorno del intestino irritable, inflamación, catarata, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico X, hiper-LDL-colesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
20 mezclada, hipo-HDL-colesterolemia, aterosclerosis, obesidad y complicaciones de las mismas, el método comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad farmacéuticamente efectiva de la composición de conformidad con la reivindicación 1.

PCT REQUEST

Duplicate of Original

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-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.173)
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	PRD2318WOPCT
I	Title of invention	4 - ((PHENOXYALKYL)THIO) PHENOXYACETIC ACIDS AND ANALOGS
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-B2340 BELGIUM BEERSE Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No	732-524-1287
II-9	Facsimile No	732-524-2808
II-10	e-mail	MZISK@CORUS.JNJ.COM
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)	DEANGELIS, Alan
III-1-5	Address	108 Route 31 South Pennington, New Jersey 08534 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

III-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-2-1	This person is	US only
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	DEMAREST, Keith, T.
III-2-5	Address	1 Newell Road Flemington, New Jersey 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	applicant and inventor
III-3-1	This person is	US only
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	KUO, Gee-Hong
III-3-5	Address	3 Traveller Way Scotch Plains, New Jersey 07076 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-4-1	This person is	US only
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	PELTON, Patricia
III-4-5	Address	6 Rice Lane Long Valley, New Jersey 07853 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-5-1	This person is	US only
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	WANG, Aihua
III-5-5	Address	1723 Foxwood Drive Jamison, Pennsylvania 18929 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	ZHANG, Rui
III-6-5	Address	155 Matthews Farm Road Belle Mead, New Jersey 08502 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
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, Philip S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-1287
IV-1-4	Facsimile No	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	MZISK@CORUS.JNJ.COM
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	ZISK, Matthew B. (45,257)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	15 September 2004 (15.09.2004)
VI-1-2	Number	60/609,967
VI-1-3	Country	US
VI-2	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

VB-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII	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 purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	64	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	77	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
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)	ZISK, Matthew B.	
X-1-2	Name of signatory	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-3	Capacity	PROXY HOLDER	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-2-2	Name of signatory		
X-2-3	Capacity		

PCT REQUEST

Duplicate of Original

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	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Duplicate of Original
(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.173)
0-9	Applicant's or agent's file reference	PRD2318WOPCT
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee 7	⇒ 300
12-2-1	Search fee 8	⇒ 2075
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) 11	1211
12-4	Remaining sheets	47
12-5	Additional amount (X) 13	
12-6	Total additional amount 12	611
12-7	11 + 12 = 1	1822
12-12	EASY Filing reduction R	- 87
12-13	Total international filing fee (1+R) 1	⇒ 1735
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested 1	
12-15	Fee per document (X) 20	
12-16	Total priority document fee P	⇒ 20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)	⇒ 4130
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-21	Deposit account No	10-0750/PRD2318WOPCT/MBZ
12-22	Date	14 September 2005 (14.09.2005)
12-23	Name and signature	ZISK, MATTHEW B. 

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 March 2006 (23.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/031969 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 323/10 (2006 01) C07C 59/68 (2006 01)
C07C 323/62 (2006 01) A61K 31/185 (2006 01)
C07C 323/20 (2006 01)

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

(21) International Application Number:

PCT/US2005/032938

(22) International Filing Date:

14 September 2005 (14 09.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/609,967 15 September 2004 (15 09 2004) US

(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): DEANGELIS,
Alan [US/US], 108 Route 31 South, Pennington, New
Jersey 08534 (US) DEMAREST, Keith, T. [US/US], 1
Newell Road, Flemington, New Jersey 08822 (US) KUO,
Gee-Hong [US/US], 3 Traveller Way, Scotch Plains, New
Jersey 07076 (US) PELTON, Patricia [US/US], 6 Rice
Lane, Long Valley, New Jersey 07853 (US) WANG,
Alhua [US/US], 1723 Foxwood Drive, Jamison, Pennsyl-
vania 18929 (US) ZHANG, Rui [US/US], 155 Matthews
Farm Road, Belle Mead, New Jersey 08502 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

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: 4-((PHENOXYALKYL)THIO)-PHENOXYACETIC ACIDS AND ANALOGS

(57) Abstract: The invention features 4 ((phenoxyalkyl)thio) phenoxyacetic acids and analogs, compositions containing them, and
methods of using them as PPAR modulators to treat or inhibit the progression of, for example, dyslipidemia

WO 2006/031969 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/032938

110

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C323/10 C07C323/62 C07C323/20 C07C59/68 A61K31/185

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

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 97/28115 A (MERCK & CO., INC; ADAMS, ALAN, D. DOEBBER, THOMAS, W; BERGER, JOEL, P;) 7 August 1997 (1997-08-07) claim 1, 21-44;page 146	1-40
Y	WO 02/062774 A (GLAXO GROUP LIMITED; CADILLA, RODOLFO; GOSMINI, ROMAIN, LUC, MARIE; LA) 15 August 2002 (2002-08-15) page 8, line 33 - page 9, line 6; page 51-52	1-40
A	WO 02/100813 A (ELI LILLY AND COMPANY; LIGAND PHARMACEUTICALS, INC; BROOKS, DAWN, ALIS) 19 December 2002 (2002-12-19) claims 1,41-83	1-40
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C☒ See patent family annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2006

Date of making of the international search report

06/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grammenoudi, S

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 4 125 732 A (MCEVOY ET AL) 14 November 1978 (1978-11-14) claim 1, column 4, line 25 - column 5, line 39 -----	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/032938

Box II

Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1

☒ Claims Nos
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
Although claim 40 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2

☐ Claims Nos
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically

3

☐ Claims Nos
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

Box III

Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

1

☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims

2

☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3

☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos

4

☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

PCT/US2005/032938

113

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9728115	A	07-08-1997	AT 245622 T	15-08-2003
			AU 721452 B2	06-07-2000
			AU 2115997 A	22-08-1997
			CA 2245529 A1	07-08-1997
			DE 69723680 D1	28-08-2003
			DE 69723680 T2	15-04-2004
			EP 0888278 A1	07-01-1999
			ES 2202582 T3	01-04-2004
			JP 2002503202 T	29-01-2002
WO 02062774	A	15-08-2002	BR 0116370 A	09-12-2003
			CA 2432188 A1	15-08-2002
			CN 1527822 A	08-09-2004
			CZ 20031737 A3	15-10-2003
			EP 1343773 A1	17-09-2003
			HU 0400837 A2	30-08-2004
			JP 2004518702 T	24-06-2004
			MX PA03005699 A	06-10-2003
			NO 20032801 A	04-08-2003
			NZ 526543 A	26-11-2004
			PL 365797 A1	10-01-2005
			ZA 200304679 A	04-10-2004
WO 02100813	A	19-12-2002	BR 0210190 A	06-04-2004
			CA 2449256 A1	19-12-2002
			CN 1543451 A	03-11-2004
			CZ 20033309 A3	12-05-2004
			EE 200400001 A	16-02-2004
			EP 1392637 A2	03-03-2004
			HR 20031001 A2	30-06-2004
			HU 0400280 A2	28-01-2005
			JP 2005509590 T	14-04-2005
			MX PA03011201 A	26-02-2004
			SK 14912003 A3	08-09-2004
			ZA 200308863 A	14-02-2005
US 4125732	A	14-11-1978	AU 3515778 A	25-10-1979
			BE 866721 A1	06-11-1978
			CU 34914 A2	30-10-1980
			DD 136134 A5	20-06-1979
			DE 2819263 A1	16-11-1978
			DK 197878 A	07-11-1978
			ES 469496 A1	16-09-1979
			ES 471826 A1	16-10-1979
			FI 781298 A	07-11-1978
			FR 2389594 A1	01-12-1978
			IT 1105289 B	28-10-1985
			JP 53137928 A	01-12-1978
			NL 7804504 A	08-11-1978
			PL 206611 A1	17-12-1979
			PT 68000 A	01-06-1978
			SE 7805185 A	07-11-1978
			ZA 7802041 A	28-03-1979

Retiro folios 114 y 115
"Targetos"

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

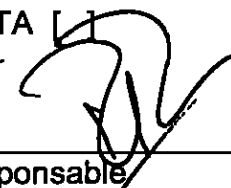
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia