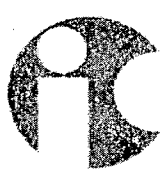


OP 9

DVN
NOVI



PCT

QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-97934

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO FENOXI TIAZOLIDINDIONAS SUSTITUIDAS COMO
MODULADORES DEL RECEPTOR ALFA RELACIONADO CON EL
ESTROGENO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 263/44

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 09-097934- -00000-0000

Fecha: 2009-09-11 14:57:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

**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: **DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 41.654.882

T.P 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/056004 Fecha 06 de marzo de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/109727 A1 Fecha 12 de septiembre de 2008

6 TITULO (54) FENOXI TIAZOLIDINDIONAS SUSTITUIDAS COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR ALFA RELACIONADO CON EL ESTROGENO.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 263/44

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

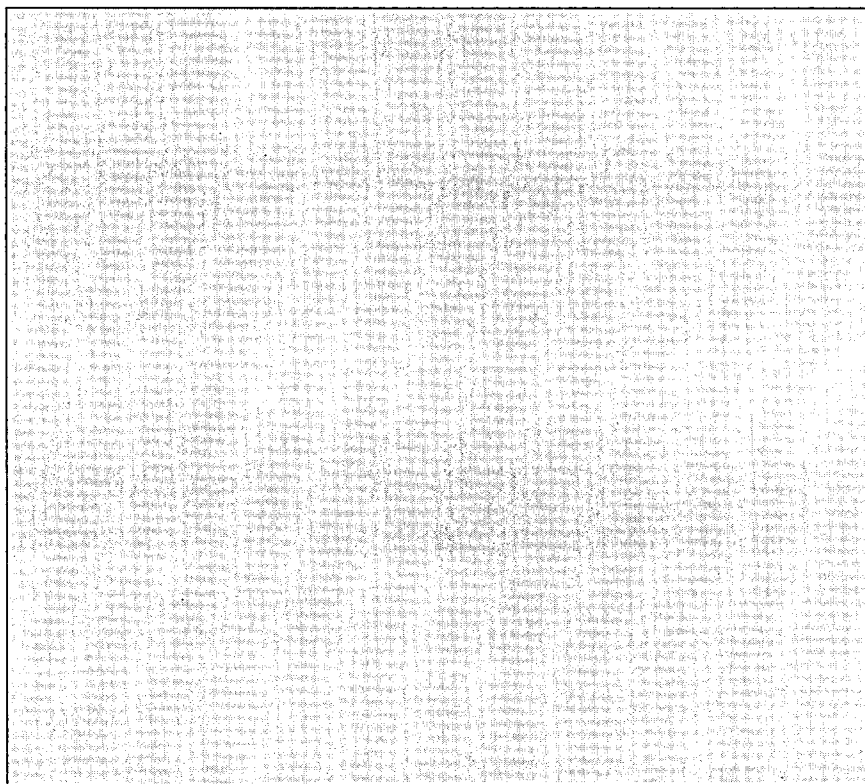
(32) Fecha
7 de marzo de 2007

(31) Número de Solicitud
60/893.453

9 Comprobante de pago No. 09 - 55,084 // 9 - 65,636 Fecha 27/07/09 // 03/09/09

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito 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 *Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: [Signature]

C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 55,084
FECHA : JULIO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-097934- -00000-0000

Fecha: 2009-09-11 14:57:53
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 236

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	112379363	27/07/2009	95,810,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-300

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-097934-00000-0000

Fecha: 2009-09-11 14:57:53
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 236

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,636

FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			500,000.00
		TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

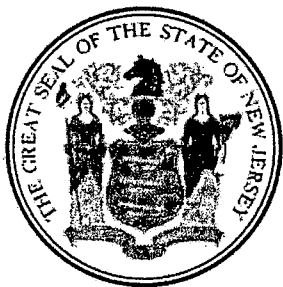
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

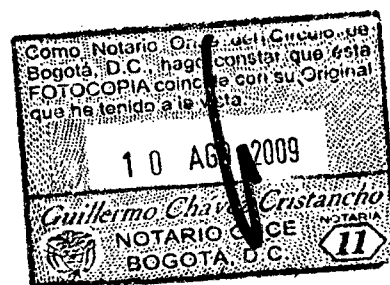
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in dark ink, appearing to be "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

Certificate Number: 1146991910

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de JANSSEN
PHARMACEUTICA NV

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

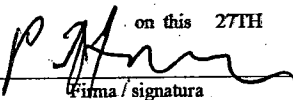
y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía
No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO
RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp.
36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden
en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad,
autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo,
Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o
cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de
Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de
utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres
y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovacio-
nes, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y
licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera
de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y
know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o
licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas,
transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración,
reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad,
protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos
industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia
desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias,
acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en
juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y
de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en
contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados
quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en
árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y
renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir
los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para
recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales,
sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de


Firma / signatura

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

legal representative(s) of de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

an organization existing under the laws of BELGIUM

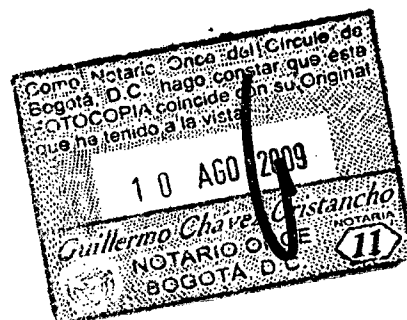
and in present execution of its business activity, domiciled Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Belgium.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and
CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No.
40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their
appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or
juridical person, specially before those Administrative, Administrative-
Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters
concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties;
Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as
their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and
licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as
protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating
authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes
of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or
legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of
licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived
from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions
resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages
actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or
Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police
actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to:
conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take
possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted
or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this
Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ USA

on this 27TH day of MAY of 2009



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-367051 de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA NV., domiciliada en Beerse, Bélgica

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Peter L. Herridge, con poder de Abogado.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 24 de junio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A367051
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
mayor de edad y domiciliado _____
firmó de su puño
y letra el documento que antecede.
2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica de de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. La citada persona jurídica con sede en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 10/28/2013

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 27 day of MAY, 2009
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PETER L HERRIDGE
(name of the person who signs the power of attorney)
of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.
2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of POWER OF ATTORNEY
of the juridical JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. The mentioned juridical person with place of Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.
6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.


Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

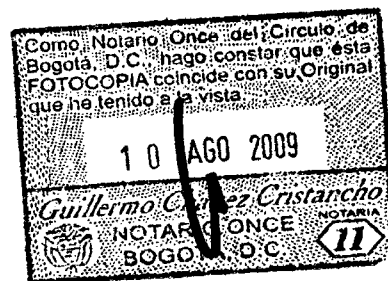
1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)
of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



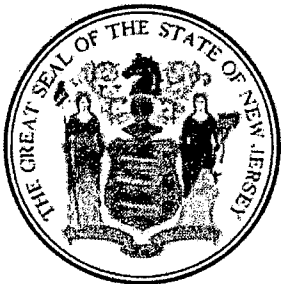
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

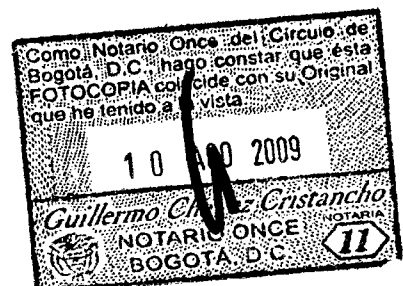
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

Certificate Number: 1148251010

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



CERTIFICATION

I certify that **Peter L. Herridge, Power of Attorney of Janssen Pharmaceutica NV**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **Belgium**, whose home office is located in **Beerse, Belgium**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.



Sworn to and subscribed

before me this

18th day of July, 2009



GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla

This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-368604 de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA., domiciliada en Beerse, Bélgica.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Peter L. Herridge, con Poder de Abogado de Janssen Pharmaceutica NV, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Bélgica, cuya casa matriz está localizada en Beerse, Bélgica. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Firmado: Firma ilegible

Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

----- APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 13 de julio de 2009

7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A368604

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Jimena Escobar
JIMENA ESCOBAR URBEL
Traductor - Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

RECEIVED
DEPT. OF STATE
WASHINGTON, D.C.

0180134

JIMENA ESCOBAR
RECEIVED
DEPT. OF STATE
WASHINGTON, D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -6 A 10:27

RECEIVED
DEPT. OF STATE
WASHINGTON, D.C.



ANEXOS

INVENTORES

1.)

GAUL, Michael

(656 Burgundy Place, Yardley, Pennsylvania 19067, Estados Unidos de América);

2.)

KIM, Alexander

(31 Scarlet Oak Road, Levittown, Pennsylvania 19056, Estados Unidos de América);

3.)

SEARLE, Lily, Lee

(237 Moody Street, Waltham, Massachusetts 02453, Estados Unidos de América);

4.)

PATCH, Raymond

(157 Pinnacle Circle, Yardley, Pennsylvania 19067, Estados Unidos de América);

5.)

RENTZEPERIS, Dionisios

(406 Carpenters Cove Lane, Downingtown, Pennsylvania 19335, Estados Unidos de América);

6.)

XU, Guozhang

(106 Tatham Road, Bensalem, Pennsylvania 19020, Estados Unidos de América);

7.)

ZHU, Xizhen

(1319 Northumberland Way, Monmouth Junction, New Jersey 08852, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos de Fórmula (I): métodos para preparar estos compuestos, composiciones, intermediarios y derivados de los mismos y para tratar una condición incluyendo de manera no exclusiva, espondilitis anquilosante, arterosclerosis, artritis (tal como artritis reumatoide, artritis infecciosa, artritis de la niñez, artritis soriática, artritis reactiva), enfermedad relacionada con el huesos (incluyendo aquéllas relacionadas con la formación ósea), cáncer de mama (incluyendo aquéllos que no responden a la terapia antiestrógeno), trastornos cardiovasculares, enfermedad relacionada con el cartílago (tal como lesión/pérdida del cartílago, degeneración del cartílago y aquéllas relacionadas con la formación de cartílago), condrodisplasia, condrosarcoma, lesión crónica de la espalda, bronquitis crónica, enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, trastornos de la homeostasis de la energía, gota, pseudogota, trastornos lipídicos, síndrome metabólico, mieloma múltiple, obesidad, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, metástasis ósea osteolítica, osteomalacia, osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad periodontal, polimialgia reumática, síndrome de Reiter, lesión por estrés repetitivo, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina.

P09-1255F**28B**

**FENOXI TIAZOLIDINDIONAS SUSTITUIDAS COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR ALFA RELACIONADO CON EL ESTROGENO**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con ciertos compuestos
novedosos, métodos para preparar los compuestos, composiciones,
intermediarios y derivados de los mismos, y para tratar condiciones tales
como el cáncer, artritis, enfermedad inflamatoria de las vías aéreas y
10 trastornos metabólicos. Más particularmente, los compuestos de la presente
invención son moduladores del Receptor alfa Relacionado con el Estrógeno
(ERR- α), útiles para tratar, aliviar, hacer más lenta o inhibir la progresión de
estados de enfermedad, trastornos y condiciones mediados por la actividad
del ERR- α .

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores nucleares son miembros de una superfamilia de
factores de transcripción. Los miembros de esta familia comparten similitudes
20 estructurales y regulan un conjunto diverso de efectos biológicos (Olefsky, J.
M. J. Biol. Chem. 2001, 276(40), 36863-36864). Los ligandos activan o
reprimen estos factores de transcripción que controlan los genes involucrados
en el metabolismo, diferenciación y reproducción (Laudet, V. y H. Gronmeyer.

The Nuclear Receptor Factbooks. 2002, San Diego: Academic Press).

Actualmente, el proyecto genoma humano ha identificado aproximadamente 48 miembros para esta familia y se han identificado ligandos análogos para aproximadamente 28 de ellos (Giguere, V. *Endocrine Rev.* 1999, 20(5), 689-725). Esta familia de proteínas está compuesta de dominios estructurales modulares que pueden intercambiarse dentro de los miembros de la familia sin pérdida de la función. Un receptor nuclear típico contiene un término N hipervariable, un dominio de unión al ADN conservado (DBD), una región de articulación y un dominio de unión al ligando conservado (LBD). La función del DBD es dirigir el receptor a las secuencias de ADN específicas (elementos de respuesta NHR o NRE), y la función del LBD es el reconocimiento de su ligando análogo. Dentro de la secuencia del receptor nuclear existen regiones involucradas en la activación transcripcional. El dominio AF-1 está situado en el término N y activa de manera constitutiva la transcripción (Rochette-Egly, C. et al., *Cell* 1997, 90, 97-107; Rochette-Egly, C. et al., *Mol. Endocrinol.* 1992, 6, 2197-2209), mientras que el dominio AF-2 está incluido dentro del LBD y su activación transcripcional es dependiente del ligando (Wurtz, J. M. et al., *Nat. Struct. Biol.* 1996, 3, 87-94). Los receptores nucleares pueden existir como monómeros, homodímeros o heterodímeros y se unen a repeticiones nucleotídicas directas o invertidas (Laudet y Gronmeyer, 2002; Aranda, A. y A. Pascual. *Physiol. Rev.* 2001, 81 (3), 1269-1304).

Los miembros de esta familia existen ya sea en un estado biológico basal activado o reprimido. El mecanismo básico de la activación

del gen involucra un intercambio dependiente del ligando de proteínas correguladoras. Estas proteínas correguladoras son referidas como coactivadores o correpresores (McKenna, L.J. et al., *Endocrine Rev.* 1999, 20, 321-344). Un receptor nuclear en el estado reprimido está unido a su

5 elemento de respuesta del ADN y está asociado con proteínas correpresoras que reclutan las histonas desacetilasas (HDAC) (Jones, P. L. y Y.B. Shi. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2003, 274, 237-268). En la presencia de un agonista, hay un intercambio de correpresores con los coactivadores, que a su vez, reclutan los factores de transcripción que se montan en un complejo que

10 remodela la cromatina dependiente del ATP. Las histonas están hiperacetiladas, causando que el nucleosoma se despliegue, y que la represión se alivie. El dominio AF-2 actúa como el conmutador molecular dependiente del ligando para el intercambio de las proteínas correguladoras. En la presencia de un agonista, el dominio AF-2 se somete a una transición

15 conformacional y presenta una superficie en el LBD para la interacción con las proteínas coactivadoras. En la ausencia de un agonista o en la presencia de un antagonista, el dominio AF-2 presenta una superficie que fomenta las interacciones con las proteínas correpresoras. Las superficies de interacción en el LBD para los coactivadores y los correpresores, se superponen y

20 proporcionan un mecanismo molecular conservado para la activación o represión del gen, que es compartido por los miembros de esta familia de factores de transcripción (Xu, H. E. et al., *Nature* 2002, 415 (6873), 813-817).

Los ligandos naturales que modulan la actividad biológica de los receptores nucleares se han identificado para sólo aproximadamente la mitad de los receptores nucleares conocidos. Los receptores para los cuales ningún ligando natural se ha identificado, se denominan "receptores huérfanos". El descubrimiento de ligandos o compuestos que interactúan con un receptor huérfano acelerará el entendimiento del papel de los receptores nucleares en la fisiología y la enfermedad y facilitará la búsqueda de nuevos procedimientos terapéuticos. Una subclase de estos receptores en donde no se ha identificado un ligando natural, es para los receptores relacionados con el estrógeno (ERR).

El ERR- α (también conocido como ERR-1), un receptor huérfano, es el primero de los tres miembros identificados de la subfamilia relacionada con el receptor del estrógeno de los receptores nucleares huérfanos (ERR- α , β , γ). La subfamilia de ERR está relacionada estrechamente con los receptores del estrógeno (ER- α y ER- β). El ERR- α y el ERR- β fueron aislados primero mediante una selección de hibridación con bajo rigor (Giguere, V. et al., Nature 1988, 331, 91-94), seguida posteriormente con el descubrimiento del ERR- γ (Hong, H. et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 22618-22626). Los ERR y los ER comparten una similitud de la secuencia con la homología más alta observada en sus DBD, aproximadamente 60%, y todos interactúan con el elemento de respuesta al estrógeno del ADN clásico. La evidencia bioquímica reciente sugiere que los

ERR y los ER comparten genes objetivo, incluyendo pS2, lactoferina, aromatasa y osteopontina, y comparten proteínas correguladoras (Giguere, V. Trends in Endocrinol. Metab. 2002, 13, 220-225; Vanacker, J. M. et al., EMBO J. 1999, 18, 4270-4279; Kraus, R.J. et al., J. Biol. Chem. 2002, 272, 24286-24834; Hong et al., 1999; Zhang, Z. y CT. Teng. J. Biol. Chem. 2000, 275, 20387-20846). Por lo tanto, una de las funciones principales del ERR, es regular la respuesta de los genes sensibles al estrógeno. El efecto del estrógeno de la hormona esteroide es mediado principalmente en la mama, hueso y endometrio. Así, la identificación de compuestos que interactuarán con los ERR, debe proporcionar un beneficio para el tratamiento de la enfermedad relacionada con los huesos, cáncer de mama y reproducción.

El ERR- α muestra estar presente en el tejido normal y con cáncer de mama (Ariazi, E.A. et al., Cancer Res. 2002, 62, 6510-6518). Se ha reportado que la función principal del ERR- α en el tejido de mama normal es la de un represor para los genes sensibles al estrógeno. En los cánceres de mama o en las líneas celulares que no son sensibles al estrógeno (negativos a ER- α), se ha reportado que el ERR- α está en un estado activado (Ariazi et al., 2002). Por lo tanto, los compuestos que interactuarán con el ERR- α , pueden ser agentes útiles para el tratamiento del cáncer de mama, que es negativo a ER- α y que no responde a la terapia antiestrogénica clásica, o pueden utilizarse como un agente adjunto para los cánceres de mama

sensibles al antiestrógeno. Estos agentes pueden actuar como antagonistas, reduciendo la actividad biológica del ERR- α en estos tejidos particulares.

Muchas mujeres postmenopáusicas experimentan osteoporosis, una condición que es el resultado de la reducción de la producción de estrógeno. La reducción de los niveles de estrógeno resulta en un incremento de la pérdida ósea (Turner, RT. et al., *Endocrine Rev.* 1994, 15(3), 275-300). Un efecto anabólico en el desarrollo óseo se ha observado con la administración de estrógenos a pacientes postmenopáusicas con osteoporosis (Pacifici, R. J. *Bone Miner. Res.* 1996, 11 (8), 1043-1051), pero el mecanismo molecular es desconocido, puesto que los animales con los genes inactivados de ER-a y ER-b tienen defectos esqueléticos menores, en donde la acción de los estrógenos es mediada típicamente (Korach, K. S. *Science* 1994, 266, 1524-1527; Windahl, S. H. et al., *J. Clin. Invest.* 1999, 104(7), 895-901). La expresión del ERR- α en el hueso, es regulada por el estrógeno (Bonnelye, E. et al., *Mol. Endoch.* 1997, 11, 905-916; Bonnelye, E. et al., *J. Cell Biol.* 2001, 153, 971-984). El ERR- α es mantenido a través de las etapas de diferenciación del osteoblasto. La sobreexpresión del ERR- α en osteoblastos de calvaria de rata, un modelo aceptado de diferenciación ósea, resulta en un incremento de la formación del nódulo óseo, mientras que el tratamiento de los osteoblastos de calvaria de rata con el ERR- α antisentido, resulta en una disminución de la formación del nódulo óseo. El ERR- α también regula la osteopontina, una proteína que se cree que está involucrada en la formación

de la matriz ósea. Por lo tanto, los compuestos que modularán al ERR- α incrementando su actividad, pueden tener un efecto anabólico para la regeneración de la densidad ósea y proporcionar un beneficio con respecto a los procedimientos actuales que evitan la pérdida ósea, pero no tienen un efecto anabólico. Tales compuestos pueden aumentar la actividad del receptor mediante dos posibles mecanismos: i) aumentar la asociación del receptor con las proteínas que aumentan su actividad o mejorar la estabilidad del receptor; y ii) incrementar las concentraciones intracelulares del receptor y, en consecuencia, incrementar su actividad. De manera inversa, con respecto a las enfermedades óseas que son un resultado de un crecimiento anormal del hueso, los compuestos que interactuarán con el ERR- α y disminuyen su actividad biológica, pueden proporcionar un beneficio para el tratamiento de estas enfermedades, retardando el crecimiento óseo. El antagonismo de la asociación del receptor con las proteínas coactivadoras, disminuye la actividad del receptor.

El ERR- α también está presente en el tejido cardíaco, adiposo y muscular y forma un complejo activo transcripcional con la familia del coactivador PGC-1, coactivadores implicados con la homeostasis de la energía, biogénesis de la mitocondria, gluconeogénesis hepática y en la regulación de los genes involucrados en la beta-oxidación del ácido graso (Kamei, Y. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100(21), 12378-12383). El ERR- α regula la expresión del promotor de la acil-CoA deshidrogenasa de

cadena media (MCAD). La acil-CoA deshidrogenasa de cadena media es un gen involucrado en la reacción inicial en la beta-oxidación del ácido graso. Se cree que en el tejido adiposo, el ERR- α regula el gasto de energía a través de la regulación de la MCAD (Sladek, R. et al., Mol. Cell. Biol. 1997, 17, 5400-5409; Vega, R.B. y DP. Kelly. J. Biol. Chem. 1997, 272, 31693-31699). En experimentos antisentido en osteoblastos de calvaria de rata, además de la inhibición de la formación del nódulo óseo, hubo un incremento en los marcadores de la diferenciación del adipocito, incluyendo aP2 y PPAR- γ (Bonnelye, E. et al., Endocrinology 2002, 143, 3658-3670). Recientemente, se ha descrito un modelo de desactivación del gen de ERR- α que exhibe una masa de grasa reducida con relación al tipo silvestre y los datos del análisis de la microplaqueta de ADN indicaron una alteración de los niveles de expresión de los genes involucrados en la adipogénesis y el metabolismo de la energía (Luo, J. et al., Mol. Cell. Biol. 2003, 23(22), 7947-7956). Más recientemente, se ha mostrado que el ERR- α regula la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial, un gen que tiene un mecanismo protector contra la arteriosclerosis (Sumi, D. y L.J. Ignarro. Proc Natl. Acad. Sci. 2003, 100, 14451-14456). La evidencia bioquímica apoya la implicación del ERR- α en la homeostasis metabólica y la diferenciación de las células en adipocitos. Por lo tanto, los compuestos que interactúan con el ERR- α pueden afectar la homeostasis de la energía y por lo tanto, pueden proporcionar un beneficio para el tratamiento de indicaciones de la enfermedad relacionada con la

obesidad y el síndrome metabólico, incluyendo arteriosclerosis y diabetes (Grundy, S. M. et al., Circulation 2004, 109(3), 433-438).

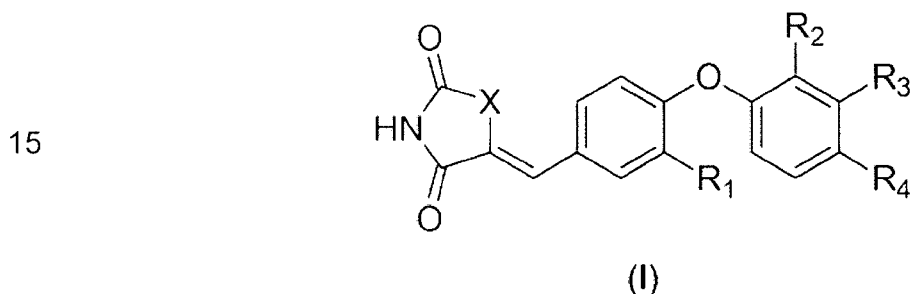
Lion Bioscience AG ha descrito el uso de ciertos derivados de pirazol como antagonistas del ERR- α para tratar el cáncer, osteoporosis, 5 obesidad, trastornos lipídicos y trastornos cardiovasculares y para la regulación de la fertilidad (Solicitud de Patente Publicada Europea 1398029).

Existe una necesidad continua por nuevos agonistas inversos del ERR- α . También existe la necesidad de agonistas inversos del ERR- α útiles para el tratamiento de condiciones, incluyendo de manera no exclusiva, 10 enfermedad relacionada con el hueso, formación ósea, cáncer de mama (incluyendo aquéllos que no responden a la terapia antiestrógeno), formación de cartílago, lesión del cartílago, pérdida de cartílago, degeneración del cartílago, lesión del cartílago, espondilitis anquilosante, lesión crónica de la espalda, gota, osteoporosis, metástasis ósea osteolítica, mieloma múltiple, 15 condrosarcoma, condrodisplasia, osteogénesis imperfecta, osteomalacia, enfermedad de Paget, polimialgia reumática, pseudogota, artritis, artritis reumatoide, artritis infecciosa, osteoartritis, artritis soriática, artritis reactiva, artritis de la niñez, síndrome de Reiter, lesión por estrés repetitivo, enfermedad periodontal, enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, 20 bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome metabólico, obesidad, trastornos de la homeostasis de la energía, diabetes, trastornos lipídicos, trastornos cardiovasculares, arteriosclerosis, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En sus muchas modalidades, la presente invención proporciona compuestos novedosos útiles como, por ejemplo, agonistas inversos del
 5 ERR- α , métodos para preparar tales compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos, métodos para preparar las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos, y métodos de tratamiento, prevención, inhibición o alivio de una o más enfermedades asociadas con el ERR- α , utilizando tales
 10 compuestos o composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención tiene como característica un compuesto de Fórmula (I)



en donde

R_1 es halo, alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente, alcoxi de
 20 C_{1-4} sustituido opcionalmente o hidroxilo;

R_2 se selecciona de alquilo de C_{1-3} sustituido con halo, ciano, halo, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)O$ -alquilo de C_{1-4} , o de manera alterna, R_2 está

enlazado junto con R_3 para formar un anillo fusionado al anillo de fenilo al cual R_2 y R_3 se muestran unidos;

R_3 es H, o de manera alterna, R_3 está enlazado junto con R_2 para formar un anillo fusionado al anillo de fenilo al cual R_3 y R_2 se muestran
5 unidos;

R_4 es halo, ciano, $-C\equiv CH$, alquilo de C_{1-3} sustituido con halo, $-C(O)O$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(O)NH_2$ o $-S(O_2)$ -alquilo de C_{1-4} ; y

X es S u O;

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero
10 cis-trans, racemato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención tiene como característica una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

15 La presente invención también tiene como característica un método para tratar a un sujeto que sufre de, o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición mediada por la actividad del ERR- α , que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). Tal enfermedad, trastorno o condición
20 puede incluir una enfermedad relacionada con el hueso, formación ósea, cáncer de mama (incluyendo aquéllos que no responden a la terapia antiestrógeno), formación de cartílago, lesión del cartílago, pérdida de cartílago, degeneración del cartílago, lesión del cartílago, espondilitis

anquilosante, lesión crónica de la espalda, gota, osteoporosis, metástasis ósea osteolítica, mieloma múltiple, condrosarcoma, condrodisplasia, osteogénesis imperfecta, osteomalacia, enfermedad de Paget, polimialgia reumática, pseudogota, artritis, artritis reumatoide, artritis infecciosa, 5 osteoartritis, artritis soriática, artritis reactiva, artritis de la niñez, síndrome de Reiter, lesión por estrés repetitivo, enfermedad periodontal, enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome metabólico, obesidad, trastornos de la homeostasis de la energía, diabetes, trastornos lipídicos, trastornos 10 cardiovasculares, arterosclerosis, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina. La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) puede ser de aproximadamente 0.1 mg/día a aproximadamente 5000 mg/día para un humano promedio.

La presente invención tiene como característica adicional un 15 procedimiento para hacer una composición farmacéutica, que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las modalidades y ventajas adicionales de la invención se volverán evidentes a partir de la discusión detallada, los esquemas de 20 reacción, ejemplos y reivindicaciones siguientes.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Las características y ventajas anteriores y otras de la invención, se volverán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de las modalidades preferidas de la invención, como se ilustran en los dibujos
5 acompañantes.

La Figura 1 ilustra los efectos del Compuesto 1 (Ejemplo 1) en el peso y la ingesta de alimento.

La Figura 2 ilustra el efecto del Compuesto 1 en la excursión de
10 la glucosa en una OGTT en ratones C57/BL6 después de 14 días de tratamiento.

La Figura 3 ilustra el efecto del Compuesto 1 en los niveles de triglicéridos y FFA en estado alimentado en ratas ZDF.

La Figura 4 ilustra el efecto del Compuesto 1 en los niveles
15 circulantes de glucosa durante una ITT a los 11 días postdosificación en un modelo de rata ZDF macho diabética. El panel de la izquierda muestra que la reducción de los niveles de glucosa tras el suministro intraperitoneal de insulina se observa para todos los grupos de tratamiento con el compuesto 1, normalizando los niveles de glucosa en el punto de medición de 30 minutos.
20 El panel de la derecha muestra la reducción del AUC de la glucosa durante la ITT a los puntos de medición de 0-60 y 0-120 minutos.

La Figura 5 ilustra la reducción en los niveles de glucosa en estado de ayuno tras el tratamiento del Compuesto 1 en ratas ZDF. El panel

en el panel de la izquierda muestra la glucosa con ayuno de cuatro horas en el día once de tratamiento. El panel en la derecha muestra la glucosa con ayuno de 16 horas al día 20 de tratamiento.

La Figura 6 ilustra el efecto del Compuesto 1 en la excursión de la glucosa en una OGTT en ratas ZDF macho. El panel en la izquierda muestra los niveles de glucosa en sangre a varios puntos de medición con relación a la inyección de la glucosa. El panel en la derecha muestra el AUC de la glucosa de 0-120 minutos de la OGTT.

La Figura 7 ilustra el efecto del Compuesto 1 en la liberación de insulina durante una OGTT en ratas ZDF macho. El panel en la izquierda muestra los niveles de insulina en sangre a varios puntos de medición. El panel en la derecha muestra el AUC de la insulina de 0-120 minutos de la OGTT.

La Figura 8 ilustra el efecto del compuesto 1 en el control glucémico en ratas ZDF macho. El panel en la izquierda muestra los niveles de glucosa en estado alimentado a través de las primeras tres semanas del estudio. El panel en la derecha muestra la concentración de hemoglobina glucosilada después de 26 días de tratamiento.

La Figura 9 ilustra el efecto del Compuesto 1 en los niveles de insulina en el modelo de rata ZDF. El panel en la izquierda muestra los niveles de insulina en plasma en estado alimentado. El panel en la derecha muestra el contenido total de insulina pancreática.

La Figura 10 ilustra el efecto del compuesto 1 en los niveles de glucosa circulante durante una ITT a los 11 días postdosificación en el modelo de rata ZDF macho diabética. El panel en la izquierda muestra que la reducción de los niveles de glucosa tras el suministro intraperitoneal de insulina se observa para todos los grupos de tratamiento con el compuesto 1, normalizando los niveles de glucosa al punto de medición de 30 minutos. El panel en la derecha muestra la reducción del AUC de la glucosa durante la ITT a los puntos de medición de 0-60 y 0-120 minutos.

La Figura 11 ilustra la reducción en los niveles de glucosa con ayuno tras el tratamiento del compuesto 1 en ratas ZDF. El panel en la izquierda muestra la glucosa con ayuno de cuatro horas en el día dieciséis de tratamiento. El panel en la derecha muestra la glucosa con ayuno de 16 horas en el día 22 de tratamiento.

La Figura 12 ilustra el efecto del compuesto 1 en la excursión de la glucosa en una OGTT en ratas ZDF macho. El panel en la izquierda muestra los niveles de glucosa en sangre a varios puntos de medición, y el panel en la derecha muestra el AUC de la glucosa de 0-160 minutos de la OGTT.

La Figura 13 ilustra el efecto del compuesto 1 en un control glucémico en ratas ZDF macho. La gráfica muestra los niveles de glucosa en estado alimentado a través de las primeras tres semanas del estudio.

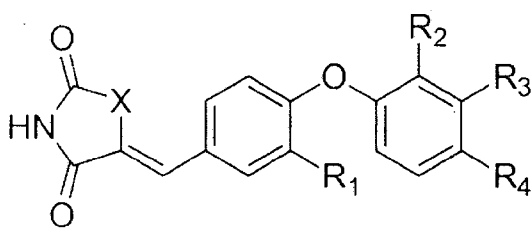
La Figura 14 ilustra el efecto del compuesto 1 en los niveles de insulina en el modelo de rata ZDF. La gráfica muestra el contenido total de insulina pancreática en animales ZDF tratados.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con moduladores novedosos de ERR- α y composiciones tratamiento, alivio, prevención o inhibición de numerosas condiciones, incluyendo de manera no exclusiva, cáncer, artritis, enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, enfermedad relacionada con el huesos, trastornos metabólicos y síntomas o complicaciones asociados de los mismos.

Un aspecto de la presente invención tiene como característica un compuesto de Fórmula (I)



(1)

20

en donde

R₁ es halo, alquilo de C₁₋₄ sustituido opcionalmente, alcoxi de C₁₋₄ sustituido opcionalmente o hidroxilo;

R_2 se selecciona de alquilo de C_{1-3} sustituido con halo, ciano, halo, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)O$ -alquilo de C_{1-4} , de manera alterna, R_2 está enlazado junto con R_3 para formar un arilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_2 y R_3 se muestran unidos;

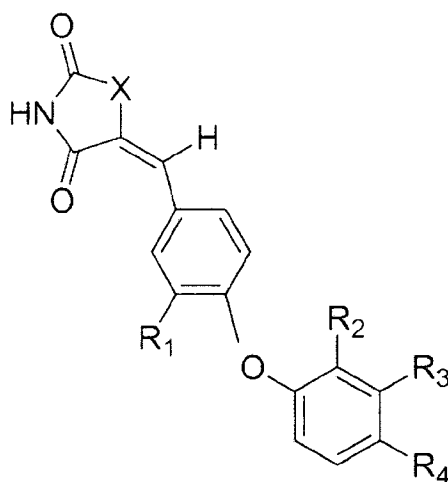
5 R_3 es H, o de manera alterna, R_3 está enlazado junto con R_2 para formar un arilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_3 y R_2 se muestran unidos;

R_4 es halo, ciano, $-C\equiv CH$, alquilo de C_{1-3} sustituido con halo, $-C(O)O$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(O)NH_2$ o $-S(O_2)$ -alquilo de C_{1-4} ; y

10 X es S u O;

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero cis-trans, racemato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En particular, la presente invención incluye un isómero cis-trans
15 del compuesto de Fórmula (I), que tiene la siguiente estructura:



20

Particularmente, R_1 es OH, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-2} , F, Cl, o Br. Más particularmente, R_1 es $-O-CH_3$ u $-O-CH_2CH_3$. En una modalidad, R_1 es $-O-CH_3$.

Particularmente, R_2 es CF_3 , $-C(O)NH_2$, CN, $-C(O)O-CH_3$, Cl o Br.

5 Particularmente, R_3 es H.

Particularmente, R_2 está enlazado junto con R_3 para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_2 y R_3 se muestran unidos.

Particularmente, R_2 es CF_3 y R_3 es H, o de manera alterna, R_2 está enlazado junto con R_3 para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al
10 cual R_2 y R_3 se muestran unidos.

Particularmente, R_4 es Br, ciano, CF_3 , $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$, o $-S(O_2)-CH_3$. Más particularmente, R_4 es ciano, $-C(O)O-CH_3$ o $-C(O)NH_2$.

Particularmente, X es S.

15 Particularmente, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_1 es OH, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-2} , F, Cl o Br;

R_2 es CF_3 , $-C(O)NH_2$, CN, $-C(O)O-CH_3$, Cl o Br; o de manera alterna, R_2 está enlazado junto con R_3 para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_2 y R_3 se muestran unidos;

20 R_3 es H, o de manera alterna, R_3 está enlazado junto con R_2 para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_3 y R_2 se muestran unidos;

R_4 es Br, ciano, CF_3 , $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$ o $-S(O_2)-CH_3$; y

X es S;

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato,
5 isómero cis-trans, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Más particularmente, un ejemplo de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en donde

R_1 es alcoxi de C_{1-2} ;

R_2 es CF_3 , o de manera alterna, R_2 está enlazado junto con R_3
10 para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_2 y R_3 se muestran unidos;

R_3 es H, o de manera alterna, R_3 está enlazado junto con R_2 para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_3 y R_2 se muestran unidos;

15 R_4 es ciano, $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$ o $-S(O_2)-CH_3$; y
X es S.

En una modalidad de la presente invención, hay un compuesto de Fórmula (I), en donde

R_1 es $-O-CH_3$;

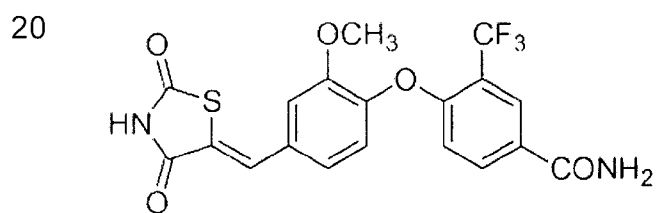
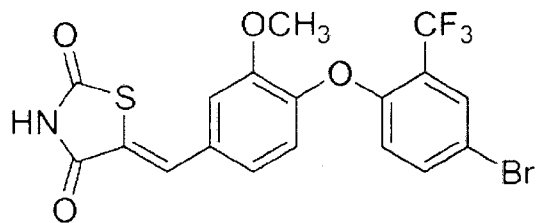
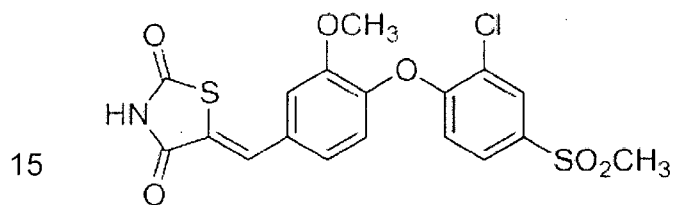
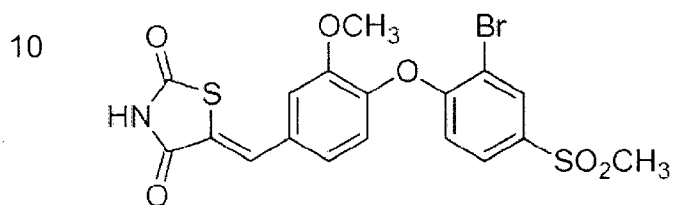
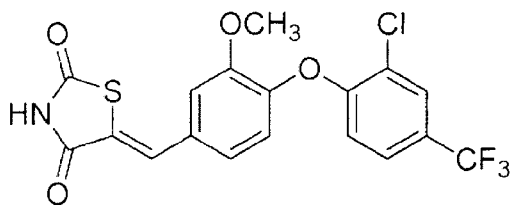
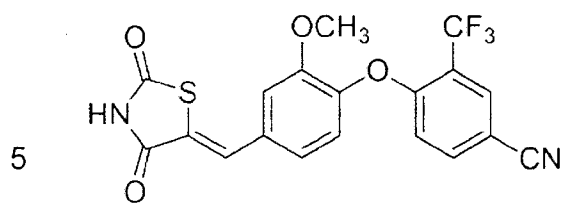
20 R_2 es CF_3 ;

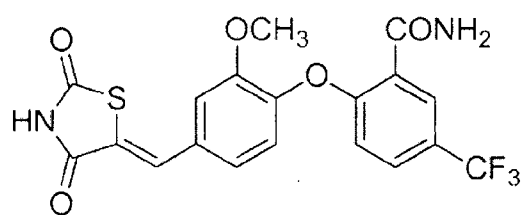
R_3 es H;

R_4 es ciano; y

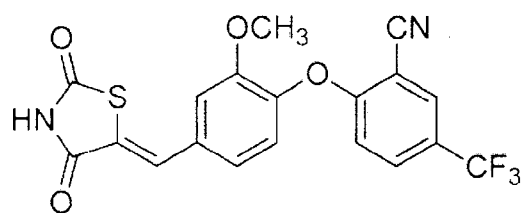
X es S.

Es una modalidad de la presente invención, proporcionar un compuesto seleccionado de:

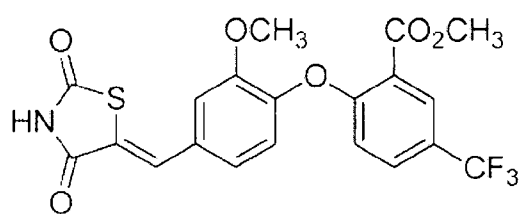




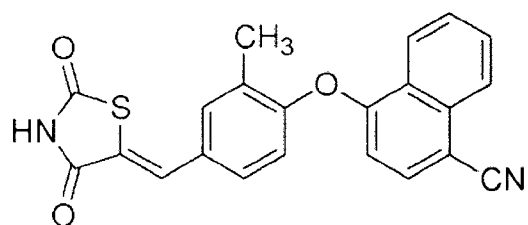
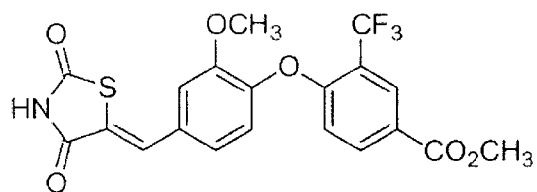
5



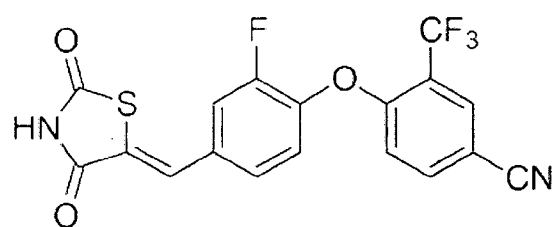
10

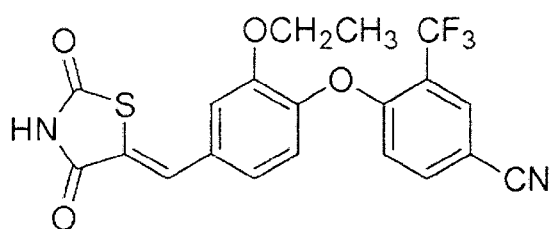


15

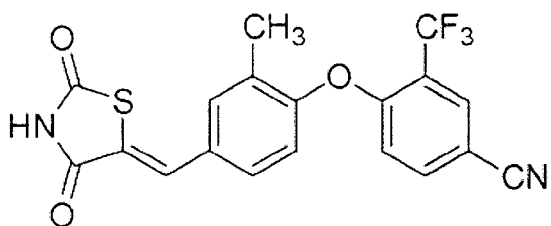


20

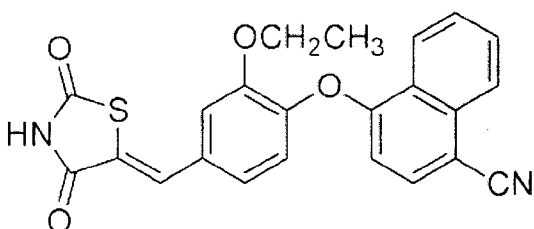




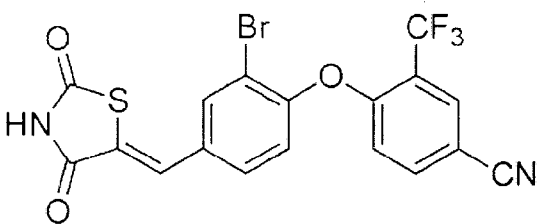
5



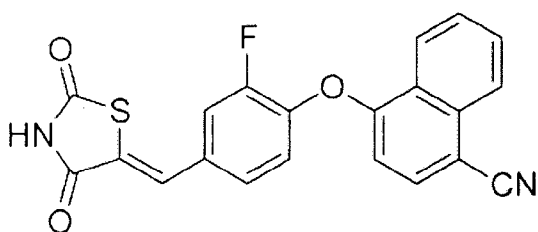
10

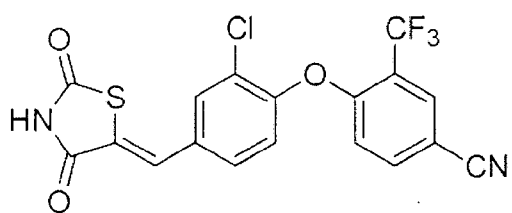


15

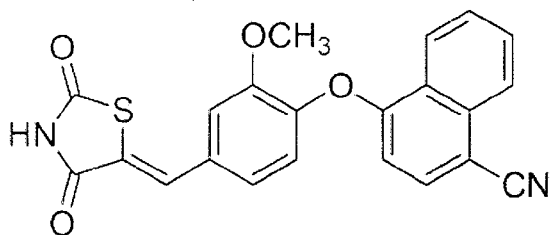


20

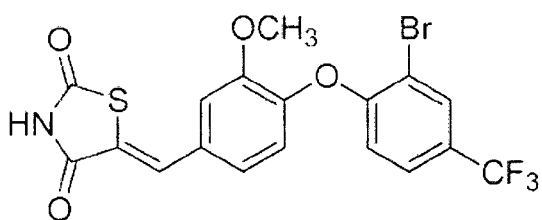




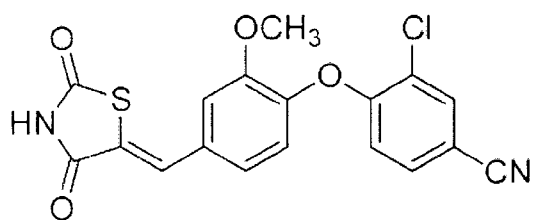
5



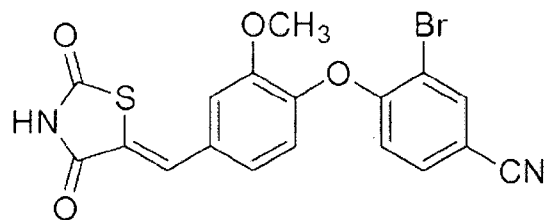
10

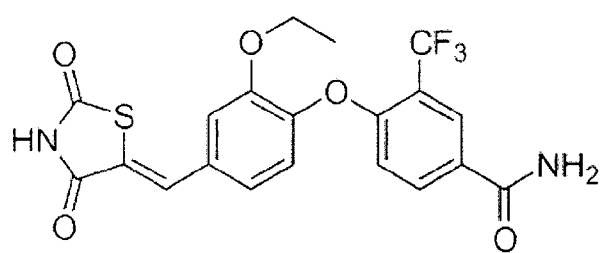
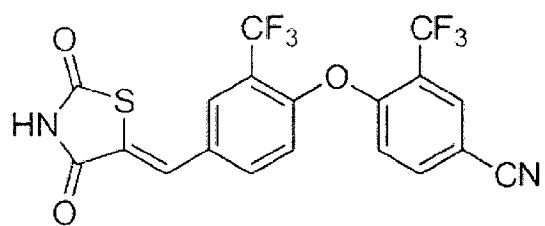
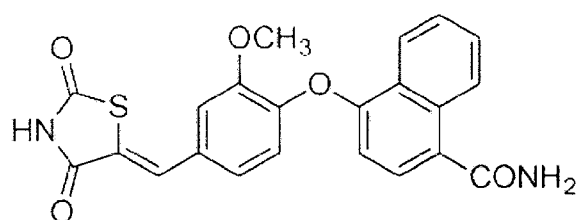
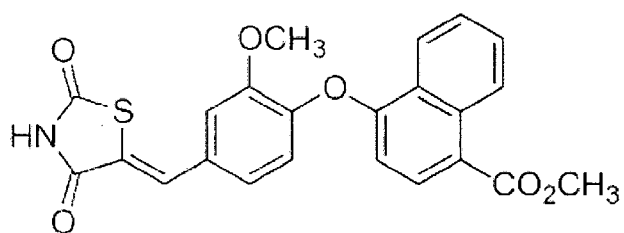
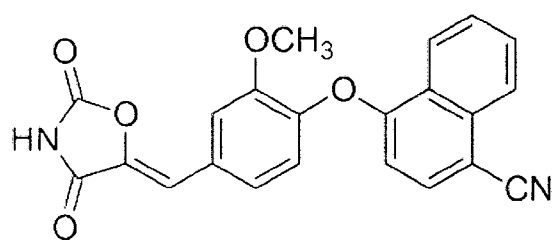


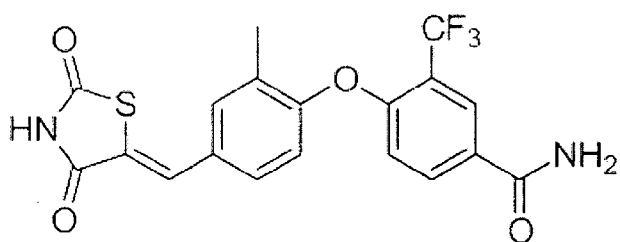
15



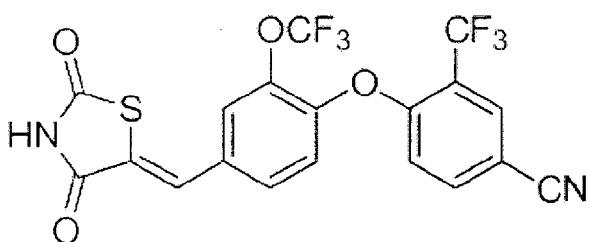
20



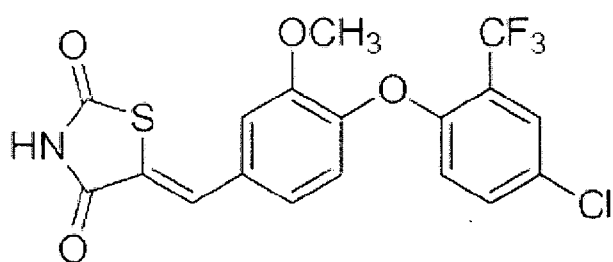




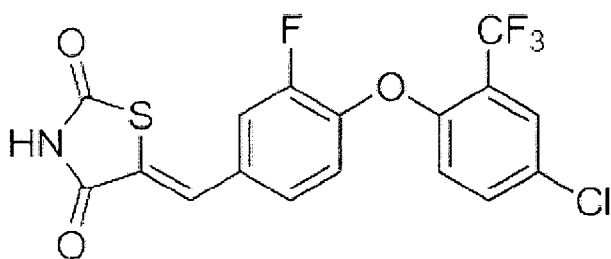
5



10

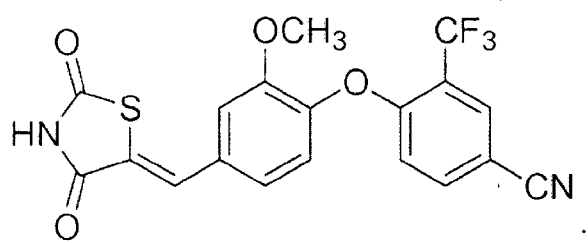


15

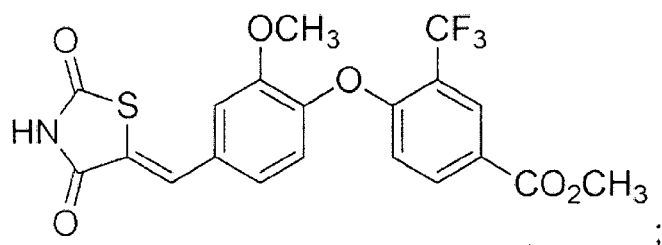


y

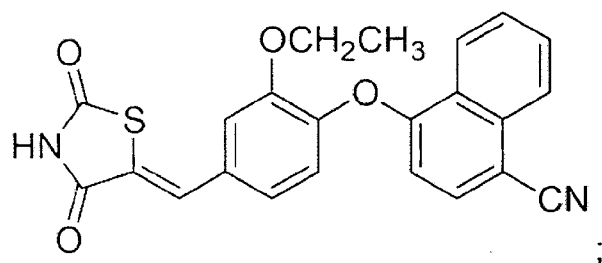
Particularmente, la presente invención proporciona un
 20 compuesto seleccionado de:



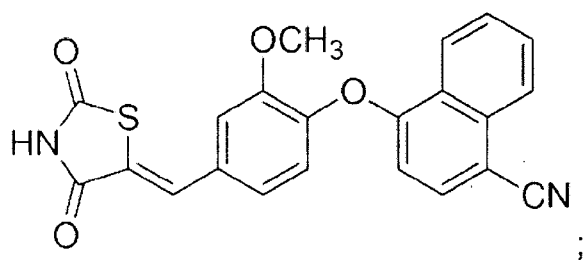
5



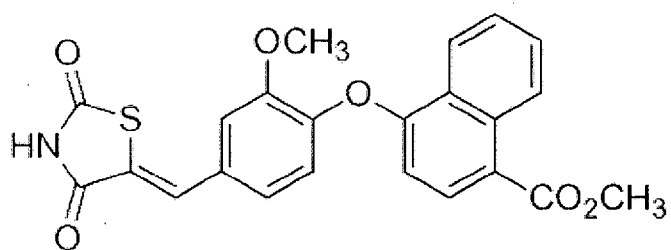
10

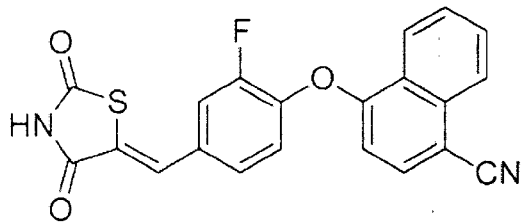
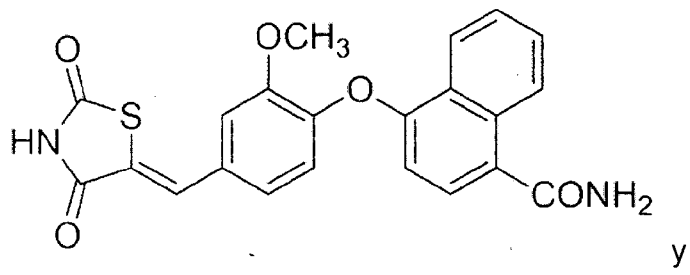


15

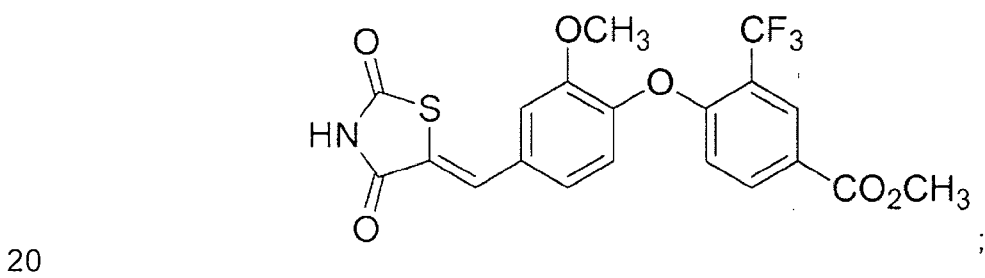
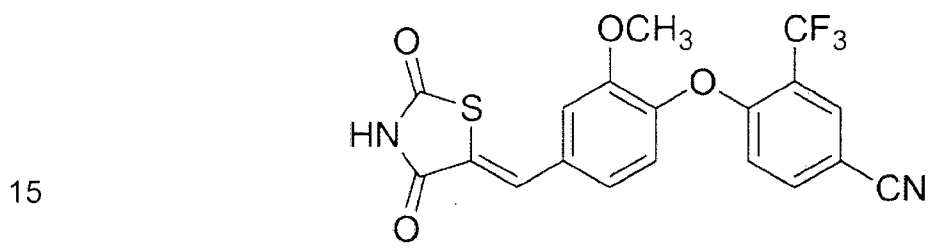


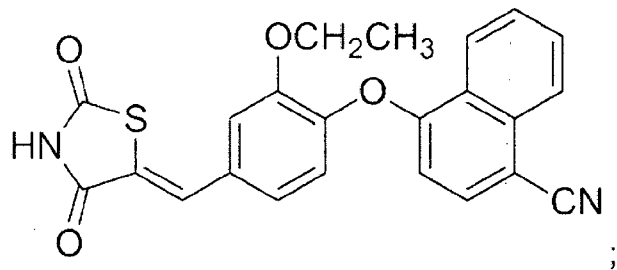
20



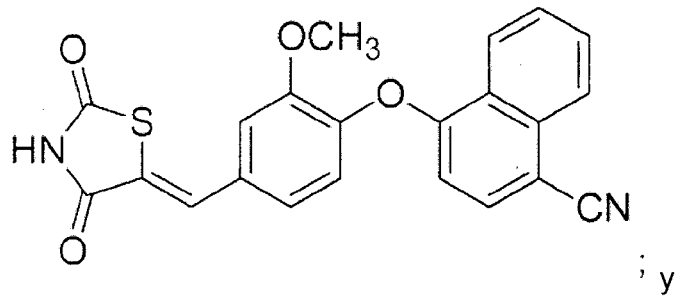


10 Más particularmente, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:

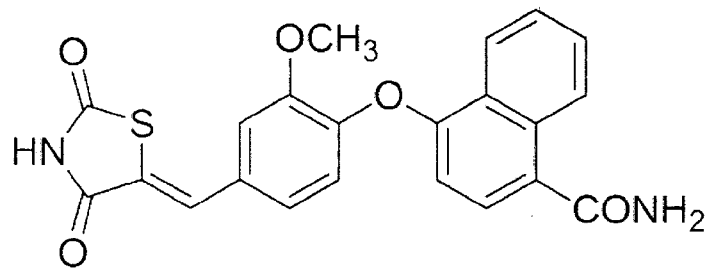




5

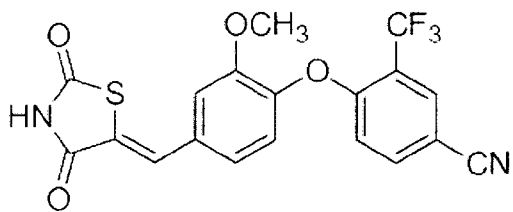


10



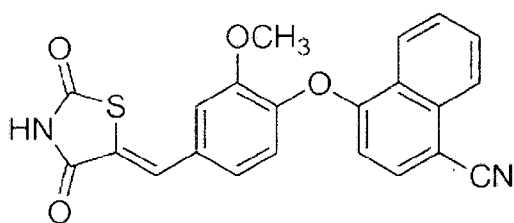
15

En particular, la presente invención proporciona

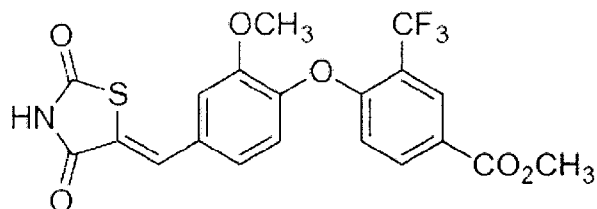


20

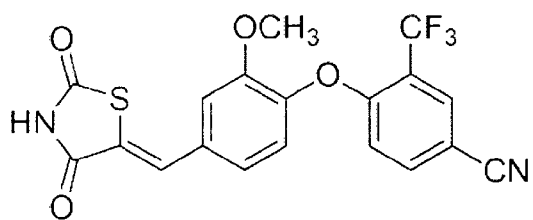
En particular, la presente invención proporciona



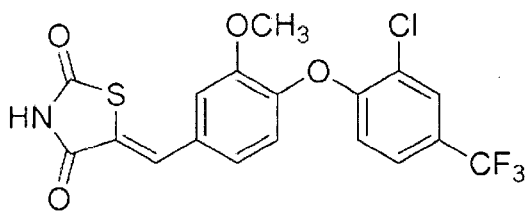
5 En particular, la presente invención proporciona



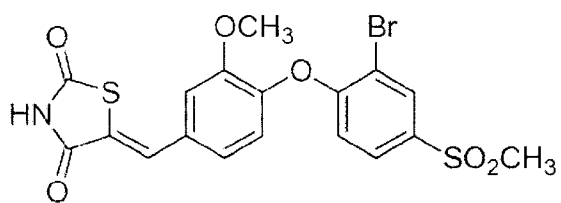
10 Otro aspecto de la presente invención tiene como característica una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Particularmente, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además, al menos un agente, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor adicional para tratar, aliviar o hacer más lenta una enfermedad mediada por el ERR- α . Más particularmente, una composición farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto seleccionado de:



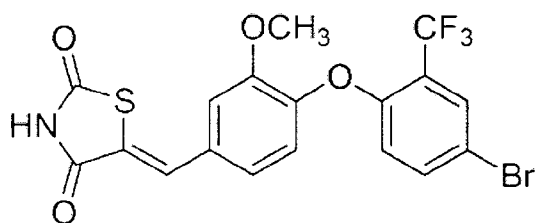
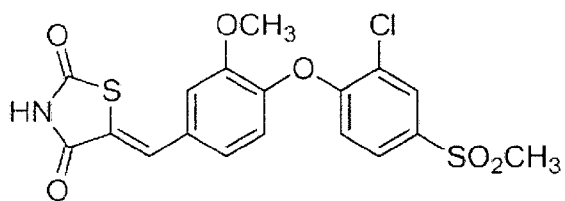
5



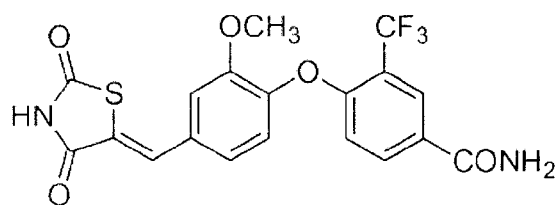
10

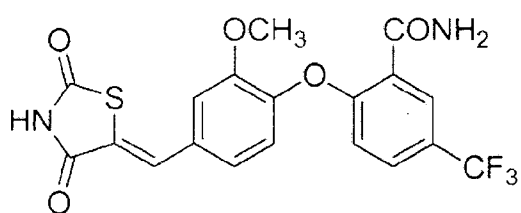


15

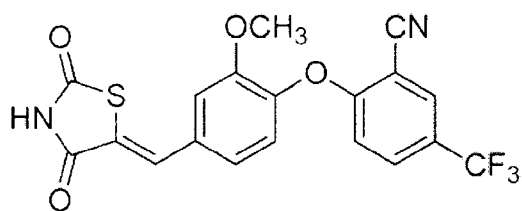


20

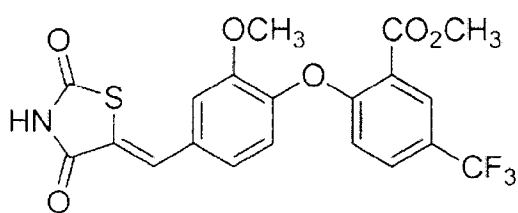




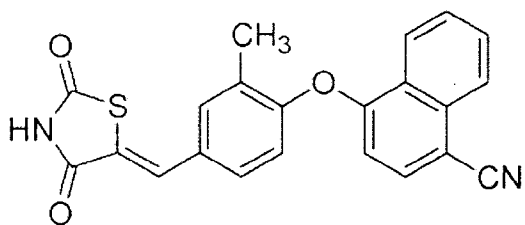
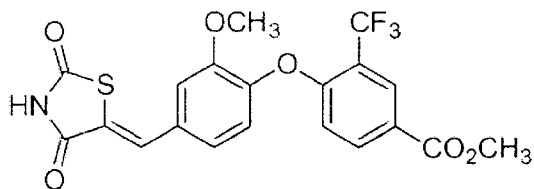
5



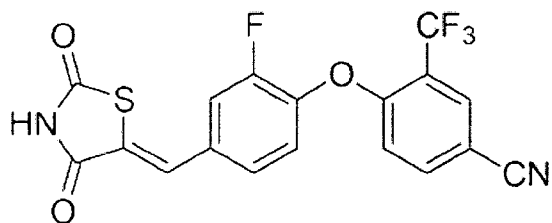
10

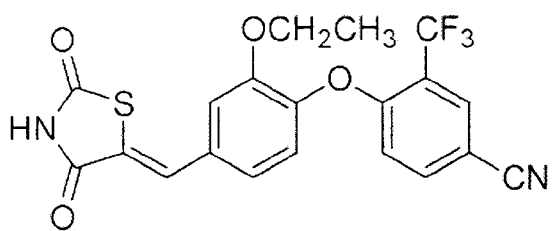


15

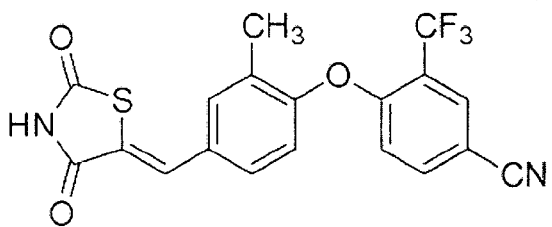


20

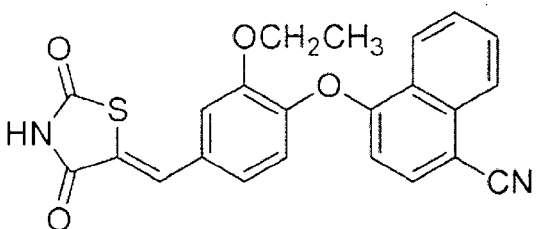




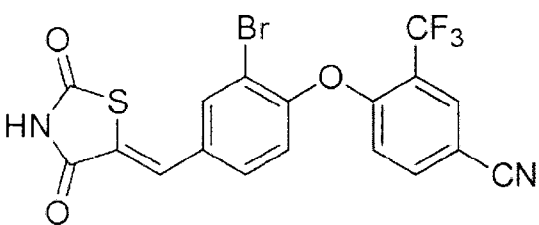
5



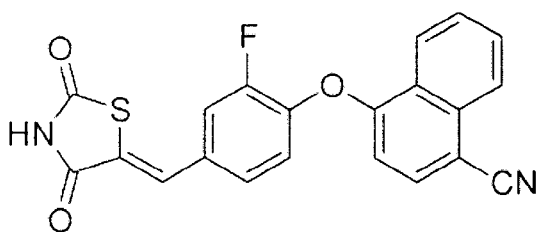
10

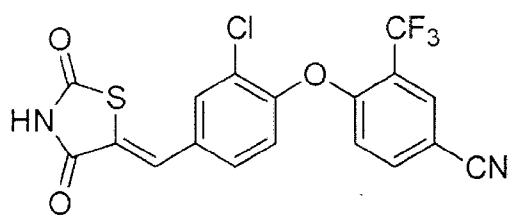


15

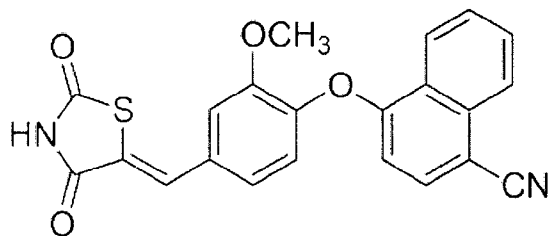


20

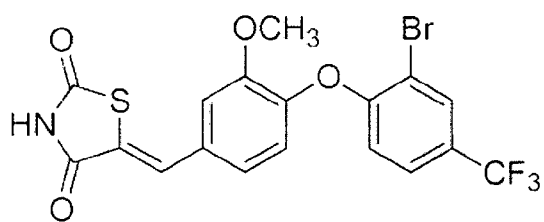




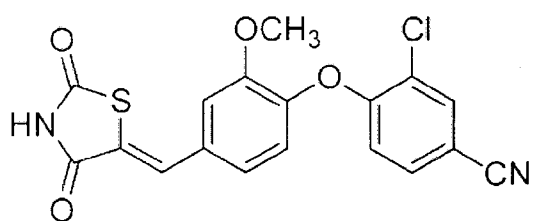
5



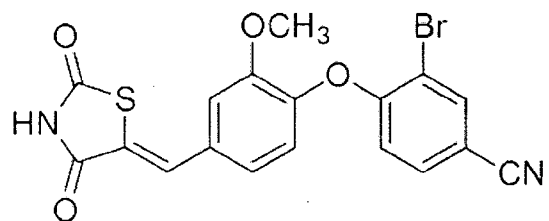
10

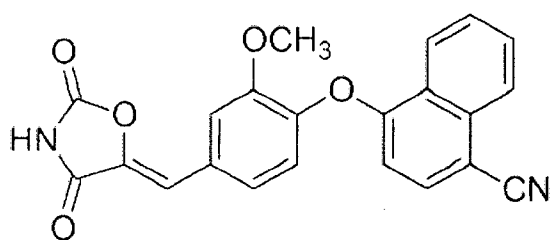


15

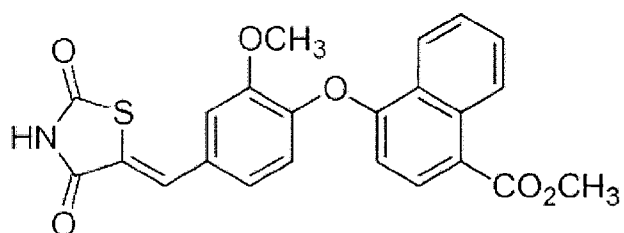


20

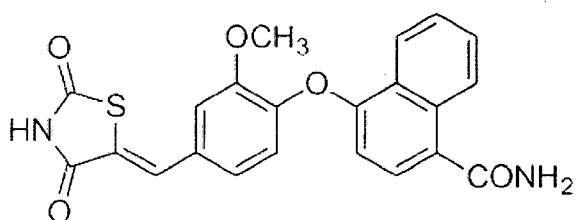




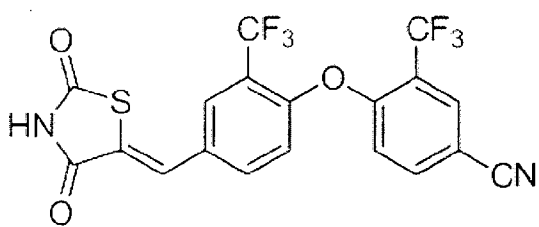
5



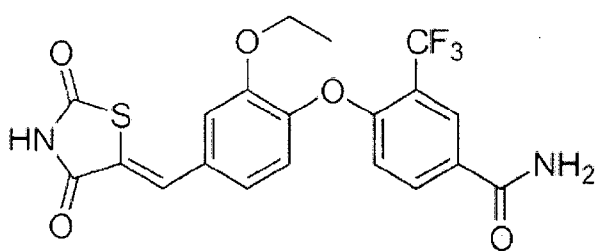
10

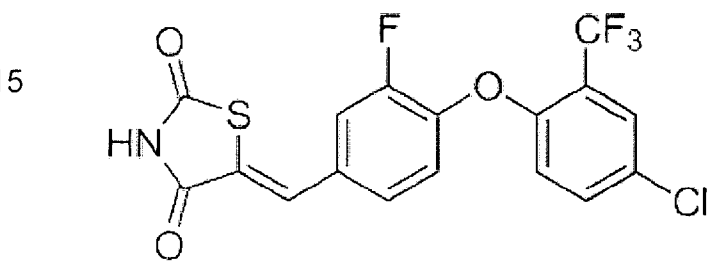
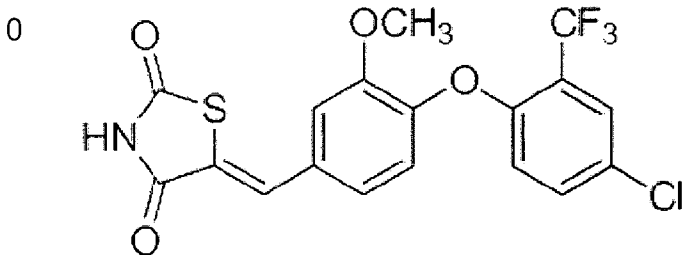
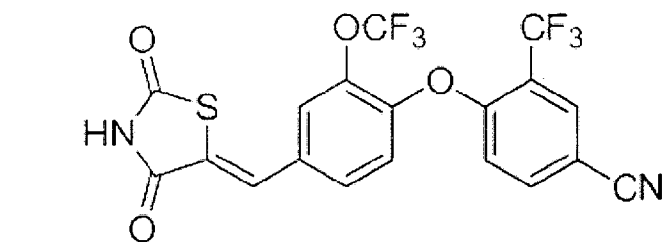
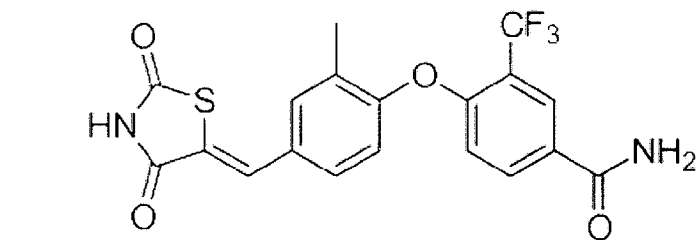


15

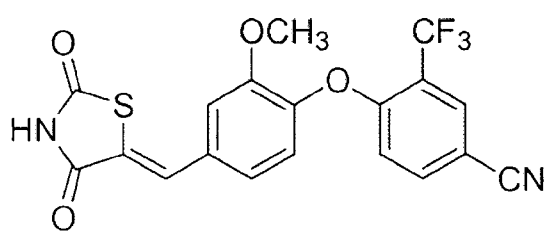


20

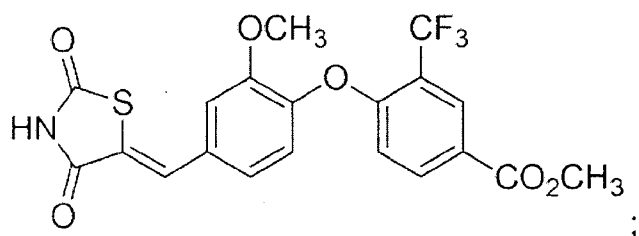




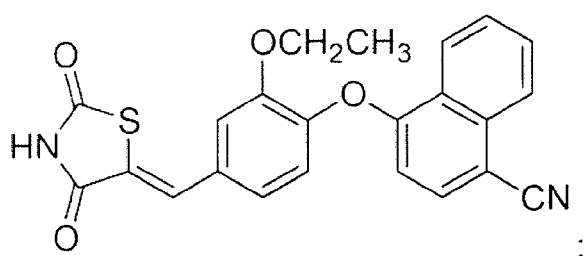
Más particularmente, una composición farmacéutica de la
20 presente invención comprende un compuesto seleccionado de:



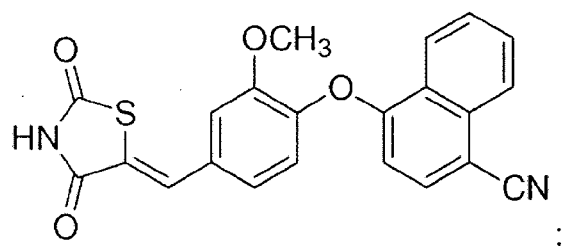
5



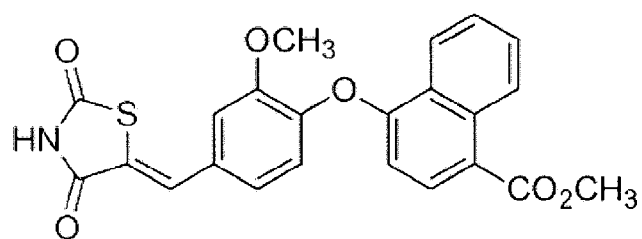
10

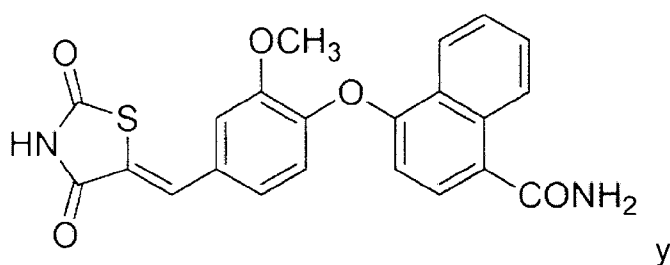


15

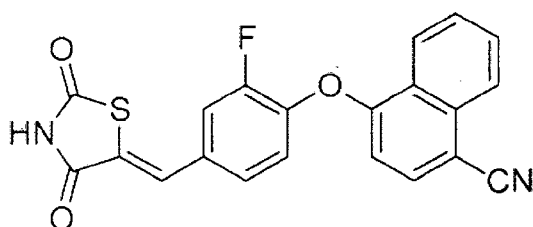


20





5



10

La presente invención también tiene como característica un método para tratar a un sujeto que sufre de, o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición mediada por la actividad del ERR- α , que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I).

15

La presente invención también tiene como característica un método para hacer más lenta o inhibir la progresión de una condición mediada por el ERR- α en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I).

20

La presente invención también tiene como característica un método para tratar una condición prediabética en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I).

Tal enfermedad, trastorno o condición puede incluir enfermedad relacionada con el hueso, formación ósea, cáncer de mama (incluyendo aquéllos que no responden a la terapia antiestrógeno), formación de cartílago, pérdida de cartílago, degeneración del cartílago, lesión del cartílago, espondilitis anquilosante, lesión crónica de la espalda, gota, osteoporosis, metástasis ósea osteolítica, mieloma múltiple, condrosarcoma, condrodisplasia, osteogénesis imperfecta, osteomalacia, enfermedad de Paget, polimialgia reumática, pseudogota, artritis, artritis reumatoide, artritis infecciosa, osteoartritis, artritis soriática, artritis reactiva, artritis de la niñez, síndrome de Reiter, lesión por estrés repetitivo, enfermedad periodontal, enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome metabólico, obesidad, trastornos de la homeostasis de la energía, diabetes, trastornos lipídicos, trastornos cardiovasculares, arterosclerosis, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina.

De acuerdo con un aspecto de la invención, los compuestos y composiciones descritos, son útiles para aliviar los síntomas asociados con, el tratamiento de, y/o inhibir la progresión de, las siguientes condiciones y enfermedades: enfermedad relacionada con el hueso, formación ósea, formación de cartílago, pérdida de cartílago, degeneración del cartílago, lesión del cartílago, espondilitis anquilosante, lesión crónica de la espalda, gota, osteoporosis, metástasis ósea osteolítica, mieloma múltiple, condrosarcoma, condrodisplasia, osteogénesis imperfecta, osteomalacia, enfermedad de

Paget, polimialgia reumática, pseudogota, artritis, artritis reumatoide, artritis infecciosa, osteoartritis, artritis soriática, artritis reactiva, artritis de la niñez, síndrome de Reiter y lesión por estrés repetitivo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos y composiciones descritos son útiles para aliviar los síntomas asociados con, el tratamiento de, hacer más lenta y/o inhibir la progresión de, las siguientes condiciones y enfermedades: enfermedad periodontal, enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, los compuestos y composiciones descritos son útiles para el alivio de los síntomas asociados con el tratamiento de, hacer más lenta y/o inhibir la progresión del cáncer de mama.

De acuerdo con aún otro aspecto de la invención, los compuestos y composiciones descritos son útiles para el alivio de los síntomas asociados con, el tratamiento de, hacer más lenta y/o inhibir la progresión de, las siguientes condiciones y enfermedades: síndrome metabólico, obesidad, trastornos de la homeostasis de la energía, diabetes, trastornos lipídicos, trastornos cardiovasculares, arterosclerosis, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina.

Particularmente, un método de la presente invención comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de (a) al menos un compuesto de Fórmula (I); y (b) al menos un agente adicional seleccionado

de un segundo agonista inverso del ERR- α , un antagonista del ERR- α , un modulador de la glucocinasa, un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un agente que disminuye los lípidos, un agente antitrombótico, un inhibidor directo de la trombina, y un agente que disminuye la presión sanguínea, la
5 administración es en cualquier orden. Más particularmente, el agente adicional en (b) es un segundo agonista inverso del ERR- α diferente del compuesto en (a). Más particularmente, el agente adicional en (b) es un agente antiobesidad seleccionado de antagonistas de CB1, inhibidores de la recaptación de monoamina e inhibidores de la lipasa. Más particularmente, el
10 agente adicional en (b) se selecciona de rimonabant, sibutramina y orlistat.

La presente invención también tiene como característica un método para tratar o inhibir la progresión de una o más condiciones mediadas por el ERR- α , el método comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición
15 de la invención.

Es una modalidad adicional de la invención, proporcionar un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 La invención también tiene como característica composiciones farmacéuticas que incluyen, de manera no exclusiva, uno o más de los compuestos descritos, y portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad adicional de la invención, un método para tratar o aliviar una condición mediada por el ERR- α en un sujeto en necesidad del mismo, comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I), en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0.1 mg/dosis a aproximadamente 5 g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0.5 mg/dosis a aproximadamente 1000 mg/dosis. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En una modalidad adicional de la invención, el número de dosis por día de un compuesto de Fórmula (I) es de 1 a 3 dosis. En una modalidad adicional de la invención, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día.

En una modalidad adicional de la invención, un método para hacer más lenta o inhibir la progresión de una condición mediada por el ERR- α en un sujeto en necesidad del mismo, comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I), en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0.1 mg/dosis a aproximadamente 5

g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En una modalidad adicional de la invención, el número de dosis por día de un compuesto de Fórmula (I) es de 1 a 3 dosis. En una modalidad

5 adicional de la invención, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día.

10 En aún otra modalidad de la invención, un método para tratar una condición prediabética en un sujeto en necesidad del mismo, comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I), en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0.1 mg/dosis a

15 aproximadamente 5 g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En una modalidad adicional de la invención, el número de dosis por día de un compuesto de Fórmula (I) es de 1 a 3 dosis. En una modalidad adicional de la invención, la cantidad terapéuticamente

20 efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día.

La invención se describe además a continuación.

A) Términos

Algunos términos se definen a continuación y mediante su uso a
5 través de esta descripción.

A menos que se indique de otra manera, "alquilo" como se utiliza
en la presente, ya sea utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, se
refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal,
saturado, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo
10 átomo de carbono de un alcano original. Los grupos alquilo típicos incluyen,
de manera no exclusiva, metilo; etilos tales como etanilo; propilos tales como
propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo; butilos tales como butan-1-ilo,
butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo y lo
similar. En las modalidades preferidas, los grupos alquilo son alquilo de C_{1-6} ,
15 con C_{1-3} siendo particularmente preferido. Los radicales "alcoxi" son éteres de
oxígeno formados de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada
descritos previamente. En algunas modalidades, el alquilo o alcoxi está
sustituido de manera independiente con uno a tres grupos incluyendo, de
manera no exclusiva, oxo, amino, alcoxi, carboxi, hidroxilo y halo (F, Cl, Br o
20 I).

El término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a
grupos aromáticos que comprenden un sistema anular aromático monocíclico
de seis miembros o bicíclico de diez miembros o tricíclico de catorce

miembros estable, que consiste de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, de manera no exclusiva, fenilo o naftalenilo. En algunas modalidades, el "arilo" está sustituido. Por ejemplo, el "arilo" puede estar sustituido con, por ejemplo, alquilo de C_{1-6} sustituido opcionalmente, alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , halo, hidroxilo, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(O)NR'R''$, $-SR'$, $-OR'$, $-C(O)R'$, $-N(R')(R'')$, $-S(O)_2R'$ y $-S(O)_2N(R')(R'')$, en donde R' y R'' se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C_{1-6} , arilo, heteroarilo y/o heterociclilo.

El término "alquenilo", se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena ramificada o lineal o cíclico monovalente no saturado, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno original. El radical puede estar en la conformación cis o trans alrededor de los dobles enlaces. Los grupos alquenilo típicos incluyen, de manera no exclusiva, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y lo similar. En algunas modalidades, el alquenilo está sustituido con uno a cinco, de manera preferida, uno a tres grupos incluyendo, de manera no exclusiva, oxo, amino, alcoxi, carboxi, heterociclilo, hidroxilo y halo.

El término "alquinilo", se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada o cíclico monovalente no saturado, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino original. Los grupos alquinilo típicos incluyen, de manera no exclusiva, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y lo similar. En algunas modalidades, el alquinilo está sustituido con uno a cinco, de manera preferida, uno a tres grupos incluyendo, de manera no exclusiva, oxo, amino, alcoxi, carboxi, heterociclilo, hidroxilo y halo.

El término "heteroarilo", se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema anular heteroaromático original. Los grupos heteroarilo típicos incluyen sistemas monocíclicos y bicíclicos, en donde uno o ambos anillos son heteroaromáticos. Los anillos heteroaromáticos pueden contener 1-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S. Los ejemplos incluyen, de manera no exclusiva, radicales derivados de carbazol, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoindol, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, purina, piracina, pirazol, piridacina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y lo similar. En algunas modalidades, el "heteroarilo" está sustituido. Por ejemplo, el "heteroarilo" puede estar sustituido con, por ejemplo, alquilo de C₁₋₆ sustituido opcionalmente, alquenilo

de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, halo, hidroxilo, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁₋₄, -C(O)NR'R"-OR', -SR'-C(O)R', -N(R')(R"), -S(O)₂-R' y -S(O)₂-N(R')(R"), en donde R' y R" se seleccionan de manera independiente de H, alquilo de C₁₋₆, arilo, heteroarilo y/o heterociclilo.

- 5 El término "heterociclilo" o "heterociclo" es un sistema anular único o fusionado, saturado o parcialmente saturado, de 3 a 8 miembros, que consiste de átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable. Los
- 10 ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, de manera no exclusiva, 2-imidazolina, imidazolidina; morfolina, oxazolina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, piridona, pirimidona, piperacina, piperidina, indolina, tetrahydrofurano, 2-pirrolina, 3-pirrolina, 2-imidazolina, 2-pirazolina y indolinona. En algunas modalidades, el "heterociclilo" o "heterociclo" están
- 15 sustituidos de manera independiente. Por ejemplo, el "heterociclilo" o "heterociclo" puede estar sustituido con, por ejemplo, alquilo de C₁₋₆ sustituido opcionalmente, alquino de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, halo, hidroxilo, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁₋₄, -C(O)NR'R"-OR', -SR'-C(O)R', -N(R')(R"), -S(O)₂-R' y -S(O)₂-N(R')(R"), en donde R' y R" se seleccionan de manera
- 20 independiente de H, alquilo de C₁₋₆, arilo, heteroarilo y/o heterociclilo.

El término "oxo" ya sea utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un O= a ya sea un átomo de carbono o de azufre.

Por ejemplo, la ftalimida y la sacarina son ejemplos de compuestos con sustituyentes oxo.

El término "isómero cis-trans", se refiere a olefinas o cicloalcanos estereoisoméricos (o heteroanálogos) que difieren en la posición de los
5 átomos (o grupos) con relación a un plano de referencia: en el isómero cis, los átomos están en el mismo lado; en el isómero trans están en lados opuestos.

El término "sustituido", se refiere a un radical en el cual uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados cada uno de manera independiente con el mismo o diferente sustituyente.

10 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.

15 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.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula, sea independiente de sus
20 definiciones en cualquier otro lugar en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de esta invención, pueden seleccionarse por alguien con experiencia ordinaria en la técnica, para 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.

El término “agonista inverso”, como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos o sustancias que tienen la capacidad para disminuir el nivel constitutivo de la activación del receptor en la ausencia de un agonista, en lugar de sólo bloquear la activación inducida por el agonista que se une al receptor.

Los trastornos metabólicos, enfermedades o condiciones incluyen, de manera no exclusiva, diabetes, obesidad, y síntomas o complicaciones asociados con las mismas. Incluyen condiciones tales como IDDM (diabetes mellitus dependiente de la insulina), NIDDM (diabetes mellitus no dependiente de la insulina), IGT (Tolerancia Disminuida a la Glucosa), IFG (Glucosa Disminuido con Ayuno), Síndrome X (o Síndrome Metabólico), hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina. Una condición tal como la IGT o IFG también se conoce como una “condición prediabética” o un “estado prediabético”.

Se conocen en la técnica métodos para determinar las dosis efectivas para los propósitos terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas descritas o las combinaciones de fármacos descritas, ya sea formuladas o no en la misma composición. Para propósitos terapéuticos, el término “cantidad terapéuticamente efectiva”, 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 se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibir el inicio o progresión de un trastorno),

5 el término “cantidad terapéuticamente efectiva”, 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 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

10 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

15 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 que es terapéutica o profiláctica cuando se administran juntos.

El término “sal farmacéuticamente aceptable”, se refiere a sales

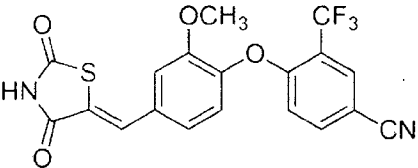
20 farmacéuticamente aceptables no tóxicas (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm.Sci., 1997 (Enero), 66, 1, 1). Otras sales bien conocidas por aquellos en la técnica pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o sus sales

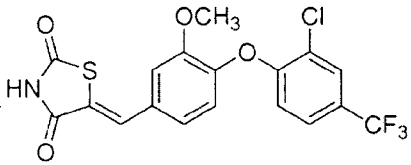
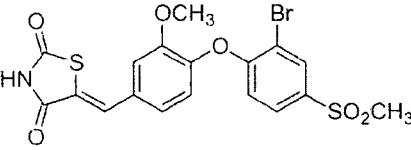
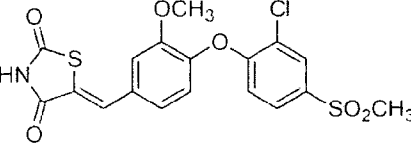
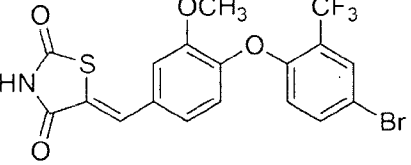
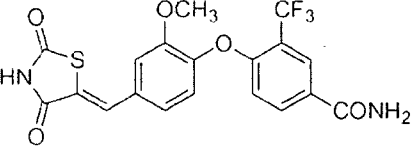
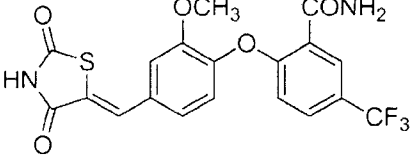
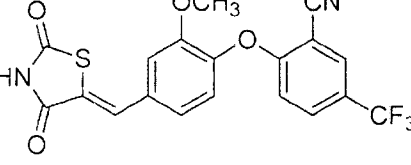
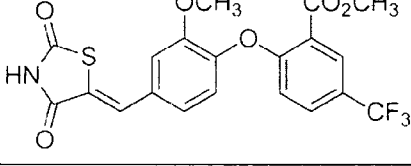
farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, de manera no exclusiva, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metansulfónico, hidroxietansulfónico, bencensulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, de manera no exclusiva, sales básicas o catiónicas tales como benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

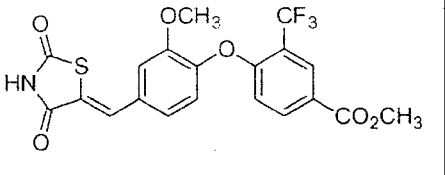
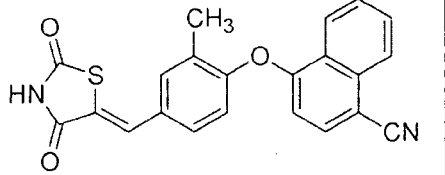
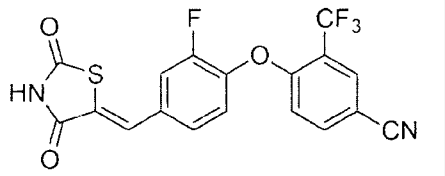
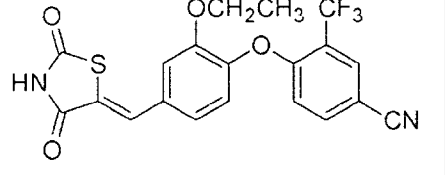
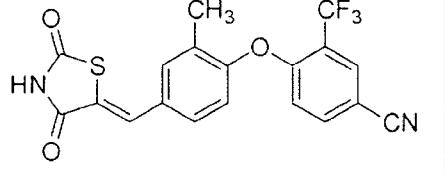
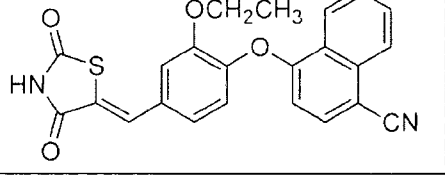
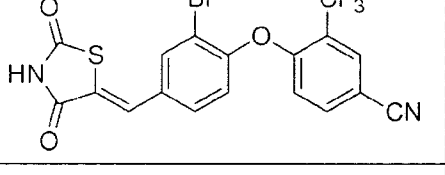
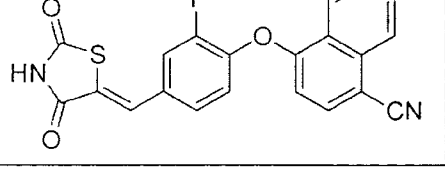
B) Compuestos

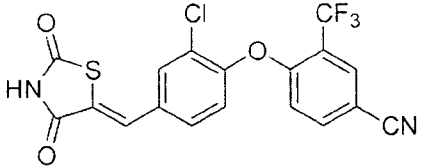
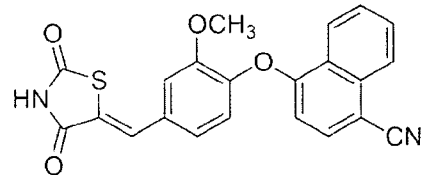
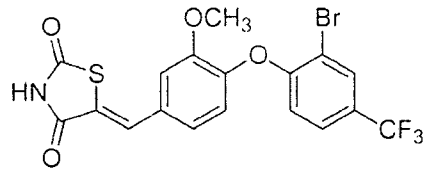
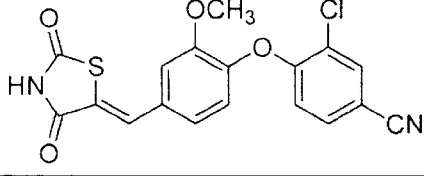
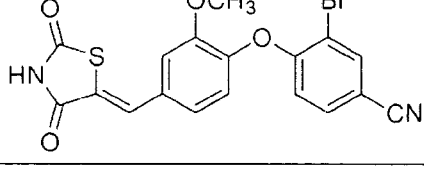
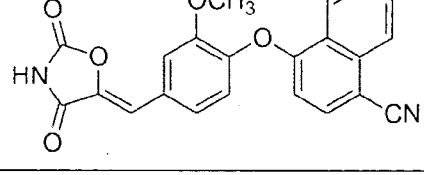
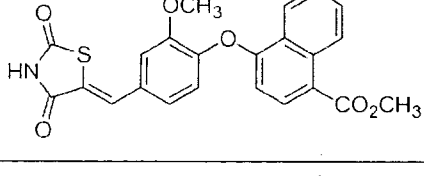
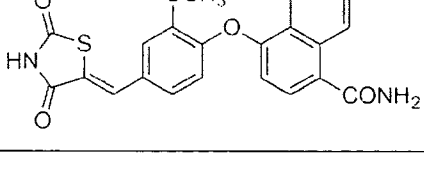
Los compuestos representativos de la presente invención se listan en el Cuadro i siguiente:

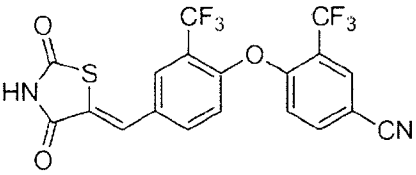
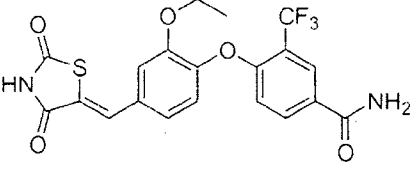
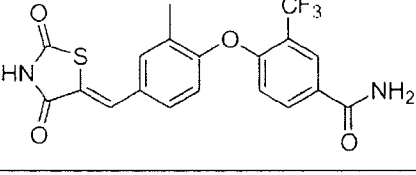
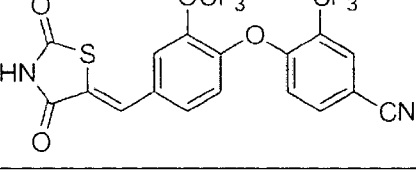
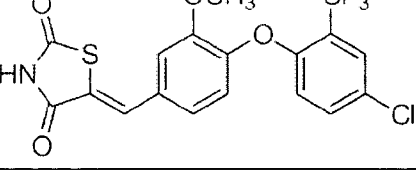
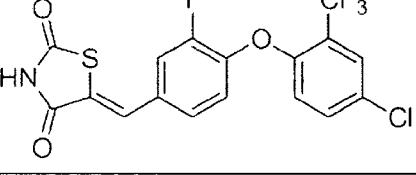
CUADRO I

ESTRUCTURA	COMPUESTO #	NOMBRE
	1	4-[4-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo

5		2	5-[4-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]tiazolidin-2,4-diona
		3	5-[4-(2-Bromo-4-metansulfonil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona
		4	5-[4-(2-Cloro-4-metansulfonil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona
10		5	5-[4-(4-Bromo-2-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona
		6	4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzamida
15		7	2-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-5-trifluorometil-benzamida
		8	2-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-5-trifluorometil-benzonitrilo
20		9	Ester metílico del ácido 2-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-5-trifluorometil-benzoico

5		10	Ester metílico del ácido 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzoico
		11	4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metil-fenoxi]-naftalen-1-carbonitrilo
		12	4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-fluoro-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo
10		13	4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-etoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo
		14	4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metil-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo
15		15	4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-etoxi-fenoxi]-naftalen-1-carbonitrilo
		16	4-[2-Bromo-4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo
20		17	4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-fluoro-fenoxi]-naftalen-1-carbonitrilo

5		18	4-[2-Chloro-4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo
		19	4-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxifenoxi]naftalen-1-carbonitrilo
10		20	5-[4-(2-Bromo-4-trifluorometilfenoxi)-3-metoxibenciliden]tiazolidin-2,4-diona
		21	3-Chloro-4-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxifenoxi]benzonitrilo
		22	3-Bromo-4-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxifenoxi]benzonitrilo
		23	4-[4-(2,4-Dioxo-oxazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-naftalen-1-carbonitrilo
		24	Ester metílico del ácido 4-[4-(2,4-dioxo-oxazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-naftalen-1-carboxílico
		25	Amida del ácido 4-[4-(2,4-dioxo-oxazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-naftalen-1-carboxílico

5		26	4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo
		27	4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-etoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzamida
		28	4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metil-fenoxi]-3-trifluorometil-benzamida
10		29	4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-trifluorometoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo
		30	5-[4-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona
15		31	5-[4-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenoxi)-3-fluoro-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona

C) Síntesis

20 La invención proporciona métodos para hacer los compuestos descritos de acuerdo con los métodos sintéticos orgánicos tradicionales, así como métodos sintéticos de matriz o combinatorios. El Esquema de Reacción 1 describe las rutas sintéticas sugeridas. Utilizando el Esquema de Reacción,

los lineamientos siguientes y los ejemplos, una persona de experiencia en la técnica puede desarrollar los análogos o similares para un compuesto dado que esté dentro de la invención. Estos métodos son representativos de los Esquemas de Reacción sintéticos, pero no deben considerarse como que

5 limitan el alcance de la invención.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales, pretenden estar incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o con solventes orgánicos comunes, y

10 tales solvatos también pretenden estar abarcados dentro del alcance de la invención.

Los ejemplos de las rutas sintéticas descritas, incluyen el Esquema de Reacción 1, los Ejemplos 1 hasta 31, y los Procedimientos Generales A-D. Los compuestos análogos a los compuestos objetivo de estos

15 ejemplos pueden hacerse de acuerdo con rutas similares. Los compuestos descritos son útiles como agentes farmacéuticos como se describe en la presente.

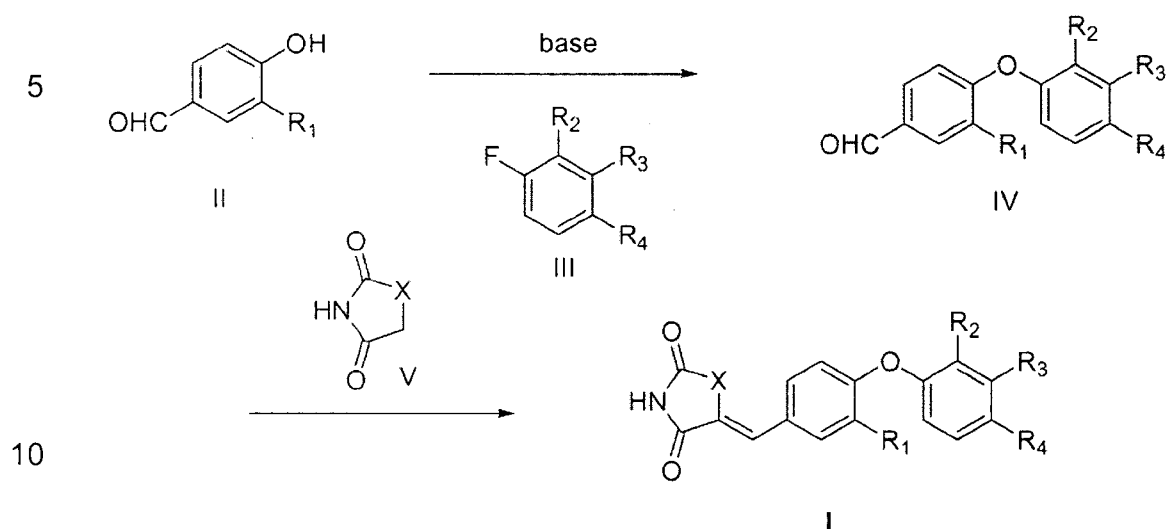
Las abreviaturas o acrónimos útiles en la presente incluyen:

	AIBN	(2,2'-Azobisisobutironitrilo)
20	Boc	(carbamato de ter butilo)
	BOP	(Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio)
	BuLi	(butillitio)

	DIBAL-H	(Hidruro de diisobutilaluminio)
	DMAP	(4-(dimetilamino)piridina)
	DME	(Eter dimetílico de etilenglicol)
	DMF	(dimetilformamida)
5	DMPU	(1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)- pirimidinona)
	DMSO	(sulfóxido de metilo)
	EDC	(N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida)
10	EDCI	(clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilcarbodiimida)
	Et	(etilo)
	EtOAc	(acetato de etilo)
	h o hr	(horas)
15	HATU	(Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N'-tetrametiluronio)
	HMPA	(Hexametilfosforamida)
	HOBt	(Monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol)
	LCMS	(cromatografía líquida a alta presión con espectrómetro de masas)
20	LDA	(Diisopropilamida de litio)
	LHMDS	(Hexametil disilazida de litio)
	Me	(metilo)
	Mg	(miligramo)

	MOM	(Metoximetilo)
	NaHMDS	(Hexametil disilazida de sodio)
	NaO ^t Bu	(ter-butóxido de sodio)
	NBS	(N-Bromosuccinimida)
5	NMP	(N-Metil Pirrolidinona)
	rt o RT	(temperatura ambiente)
	SPE	(extracción en fase sólida)
	TBTU	(Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio)
10	TEMPO	(2,2,6,6-tetrametil-1-piperdiniloxi, radical libre)
	TFA	(ácido trifluoroacético);
	THF	(tetrahidrofurano)
	TLC	(cromatografía en capa fina)

Guía general

ESQUEMA DE REACCION 1

Los compuestos de Fórmula I, en donde X, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se define en la presente, pueden sintetizarse como se expone por la ruta sintética general ilustrada en el Esquema de Reacción 1. El tratamiento

15 de un hidroxibenzaldehído II y un fluoruro de arilo III apropiado, ambos de los cuales están comercialmente disponibles o pueden hacerse a partir de materias primas comercialmente disponibles, con una base tal como K₂CO₃ en un solvente tal como DMF a una temperatura de manera preferida entre 25-150°C, puede proporcionar el fenoxialdehído IV. La reacción de Knoevenagel

20 del aldehído IV con la diona cíclica V en la presencia de una cantidad catalítica de una base tal como piperidina y un ácido tal como ácido benzoico, puede proporcionar los compuestos de Fórmula (I). La reacción de Knoevenagel se realiza típicamente en un solvente aprótico tal como tolueno a

una temperatura de, de manera preferida, 100-200°C. La reacción entre el aldehído IV y la diona cíclica V también puede realizarse con una base tal como acetato de sodio en un solvente tal como acetonitrilo a una temperatura elevada, de manera preferida entre 50-150°C o en la presencia de acetato de amonio en ácido acético a temperaturas elevadas, de manera preferida entre 50-150°C.

EJEMPLOS

10 Procedimiento General A

Una solución de un benzaldehído sustituido apropiado (1.65 g, 10.86 mmoles) y fluoruro de arilo (10.26 mmoles) en DMF (15 mL), se trató con K_2CO_3 (2.83 g, 21.72 mmoles), y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se lavó con agua (3x), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionó el producto puro.

Procedimiento General B

20 La tiazolidina-2,4-diona (2.55 g, 21.79 mmoles) y el aldehído del Procedimiento A (21.79 mmoles), se disolvieron en tolueno (150 mL) y se trataron con ácido benzoico (3.27 mmoles) y piperidina (2.83 mmoles). El matraz se equipó con una trampa de Dean-Stark, y la reacción se sometió a

reflujo en un baño de aceite a 130°C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se recolectó mediante filtración y se trituró con hexanos para proporcionar un producto puro.

5 Procedimiento General C

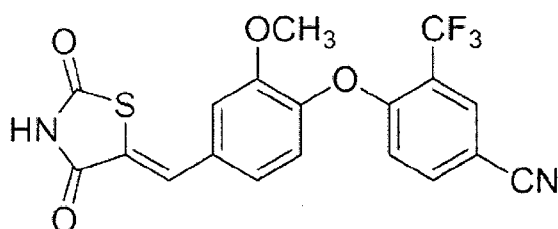
La tiazolidina-2,4-diona (19 mg, 0.16 mmoles), el aldehído del Procedimiento A anterior (0.098 mmoles) y acetato de sodio (30 mg, 0.37 mmoles), se suspendieron en CH₃CN (2 mL) y se calentaron a 105°C (bloque de calentamiento de aluminio). El CH₃CN se dejó evaporar durante 10-12 minutos, a continuación se repitió utilizando dos porciones adicionales de CH₃CN (2 mL). El residuo sólido se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se agregó H₂O (2 mL), y la mezcla se calentó a 75°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el producto se recolectó mediante filtración, se disolvió en acetona, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto puro.

Procedimiento General D

A una mezcla de la tiazolidin-2,4-diona (117 mg, 1.0 mmoles) y el aldehído del Procedimiento A (1.0 mmoles), se le agregó ácido acético (1.0 mL) y NH₄OAc (2.0 mmoles). La suspensión se calentó a 100°C (bloque de calentamiento de aluminio) durante 2 horas. El producto se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se trituró con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto puro.

EJEMPLO 1**4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

5



10

A. El 4-(4-Formil-2-metoxi-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo se preparó a partir de vainilla y 4-fluoro-3-trifluorometilbenzonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 10.00 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.83 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 322.1 (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3$, 322.06).

15

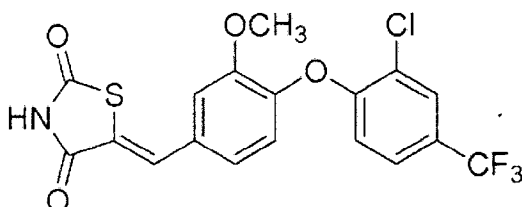
B. El 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo se preparó utilizando el 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo siguiendo el Procedimiento General B.

^1H RMN (400 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.68 (NH), 8.32 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.77 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 421.0 (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 421.04).

20

EJEMPLO 2**5-[4-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona**

5



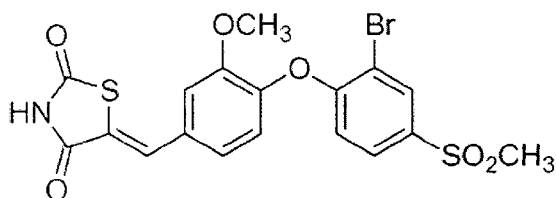
A. El 4-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benzaldehído se preparó a partir de vainilla y 3-cloro-1-fluoro-4-trifluorometilbenceno
 10 siguiendo el Procedimiento General A. LC/MS (m/z) $[M]^+$ 330.0 (calculado para $C_{15}H_{10}ClF_3O_3$, 330.03).

B. La 5-[4-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona se preparó utilizando el 4-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benzaldehído siguiendo el Procedimiento
 15 General C.

^1H RMN (400 Hz, acetona- d_6) δ 7.89 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.91 (s, 3H);
 LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 430.8 (calculado para $C_{18}H_{12}ClF_3NO_4S$, 430.00).

EJEMPLO 3**5-[4-(2-Bromo-4-metansulfonil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona**

5



A. El 4-(2-bromo-4-metansulfonil-fenoxi)-3-metoxi-benzaldehído se preparó a partir de vainilla y el 2-bromo-1-fluoro-4-metansulfonilbenceno siguiendo el Procedimiento General A.

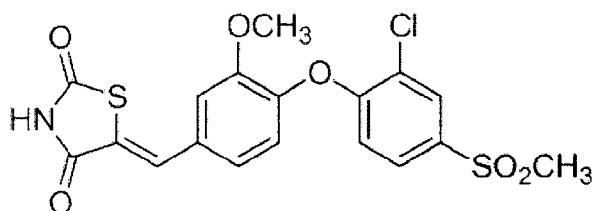
^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).

B. La 5-[4-(2-bromo-4-metansulfonil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona se preparó utilizando el 4-(2-bromo-4-metansulfonil-fenoxi)-3-metoxi-benzaldehído siguiendo el Procedimiento General C.

^1H RMN (400 Hz, acetona- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.19 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 484.8 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrNO}_6\text{S}_2$, 483.9).

EJEMPLO 4**5-[4-(2-Cloro-4-metansulfonil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona**

5



A. El 4-(2-cloro-4-metansulfonil-fenoxi)-3-metoxi-benzaldehído se preparó a partir de vainilla y el 2-cloro-1-fluoro-4-metansulfonilbenceno siguiendo el Procedimiento General A.

^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).

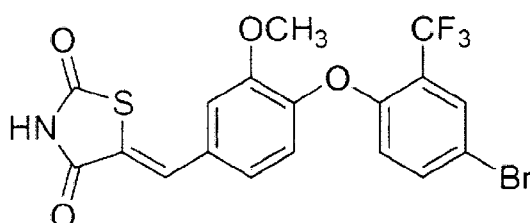
B. La 5-[4-(2-cloro-4-metansulfonil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona se preparó utilizando el 4-(2-cloro-4-metansulfonil-fenoxi)-3-metoxi-benzaldehído siguiendo el Procedimiento General C.

^1H RMN (400 Hz, acetona- d_6) δ 8.06 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.18 (s, 3H);

20 LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 440.8 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClNO}_6\text{S}_2$, 440.0).

EJEMPLO 5**5-[4-(4-Bromo-2-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona**

5



A. El 4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benzaldehído se preparó a partir de vainilla y el 4-bromo-1-fluoro-2-trifluorometilbenceno siguiendo el Procedimiento General A.

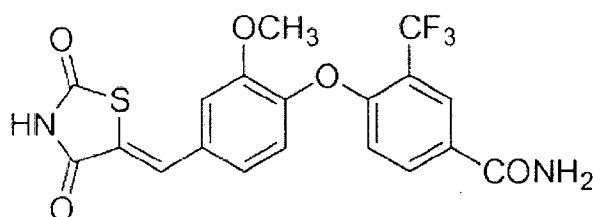
^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.547 (dd, 1H), 7.545 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.88 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1+41]^+$ 416.7 (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{O}_3$, 374.98).

B. La 5-[4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona se preparó utilizando el 4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benzaldehído siguiendo el Procedimiento General C.

^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 8.50 (s amplio, NH), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.69 (d, 1H), 3.86 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 474.9 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}$, 474.95).

EJEMPLO 6**4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzamida**

5



10

A. La 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-3-trifluorometil-benzamida se preparó a partir de vainilla y la 4-fluoro-3-trifluorometilbenzamida siguiendo el Procedimiento General A.

^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.85 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 380.9 (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_4$, 340.07).

15

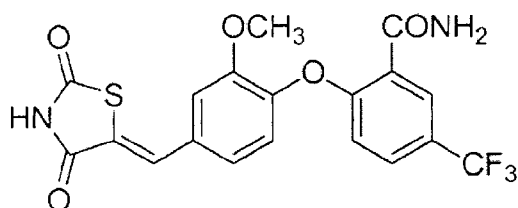
B. La 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzamida se preparó utilizando la 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-3-trifluorometil-benzamida siguiendo el Procedimiento General C.

^1H RMN (400 Hz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 3.82 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 439.0 (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 439.05).

20

EJEMPLO 7**2-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-5-trifluorometil-benzamida**

5



10

A. La 2-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-benzamida se preparó a partir de vainilla y la 2-fluoro-5-trifluorometilbenzamida siguiendo el Procedimiento General A.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.44 (s amplio, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.82 (s amplio, NH), 3.81 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+41+1]^+$ 381.0 (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4$, 339.07).

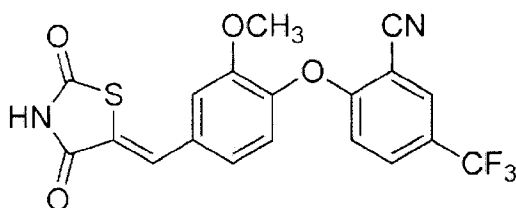
15

B. La 2-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-5-trifluorometil-benzamida se preparó utilizando la 2-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-benzamida siguiendo el Procedimiento General C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, 1H), 8.36 (s amplio, NH), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.46 (s amplio, NH), 7.18-7.08 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 5.97 (s amplio, NH), 3.81 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+41 +1]^+$ 479.9 (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 438.05).

EJEMPLO 8**2-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-5-trifluorometil-benzonitrilo**

5



10

A. El 2-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-benzonitrilo se preparó a partir de vainilla y el 2-fluoro-5-trifluorometilbenzonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.0 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.85 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ ion molecular no encontrado (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$, 321.06).

15

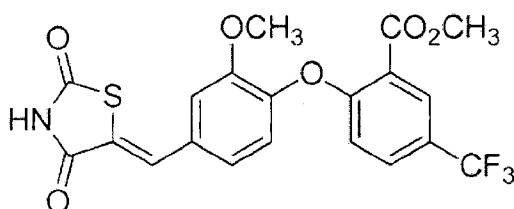
B. El 2-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-5-trifluorometil-benzonitrilo se preparó utilizando el 2-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-benzonitrilo siguiendo el Procedimiento General C.

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s amplio, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.83 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ ion molecular no encontrado (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 420.04).

EJEMPLO 9**Ester metílico del ácido 2-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-5-trifluorometil-benzoico**

5



A. Ester metílico del ácido 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico.

A una solución del ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (500 mg, 2.404
 10 mmoles) en MeOH (2.5 mL), se le agregó ácido sulfúrico (0.2 mL). La mezcla
 se irradió en un microondas a 150°C durante 2 minutos, y la reacción se dejó
 enfriar a temperatura ambiente. La reacción se dividió entre éter etílico (5 mL)
 y agua (5 mL). A continuación, la capa orgánica se lavó con bicarbonato de
 sodio saturado (5 mL) y salmuera (5 mL). Las capas orgánicas combinadas
 15 se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el
 compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (dd, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H),
 7.28 (t, 1H), 3.97 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ ion molecular no encontrado
 (calculado para C₉H₆F₄O₂, 222.03).

20

B. El éster metílico del ácido 2-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-benzoico se preparó a partir de vainilla y del éster metílico del ácido 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico siguiendo el Procedimiento General A.

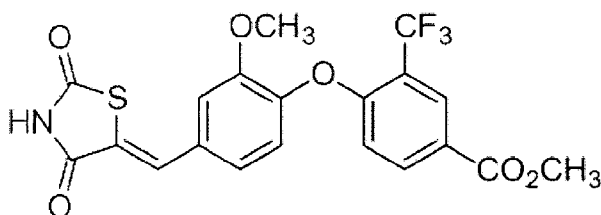
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 354.9 (calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5$, 354.07).

C. El éster metílico del ácido 2-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-5-trifluorometil-benzoico se preparó utilizando el éster metílico del ácido 2-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-benzoico siguiendo el Procedimiento General B.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 453.9 (calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, 453.05).

EJEMPLO 10

Ester metílico del ácido 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzoico



A. El éster metílico del ácido 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoico se preparó a partir del ácido 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoico utilizando el procedimiento como en el Ejemplo 9A.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (dd, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 3.95 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ ion molecular no encontrado (calculado para $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_4\text{O}_2$, 222.03).

B. El éster metílico del ácido 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-3-trifluorometil-benzoico se preparó a partir de vainilla y del éster metílico del ácido 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoico siguiendo el Procedimiento General A.

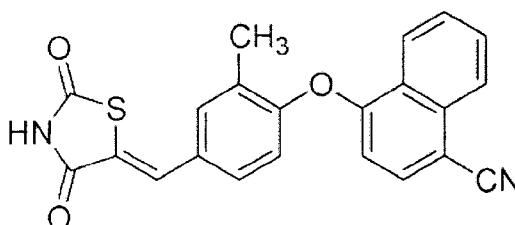
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ ion molecular no encontrado (calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5$, 354.07).

C. El éster metílico del ácido 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzoico se preparó utilizando el éster metílico del ácido 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-3-trifluorometil-benzoico siguiendo el Procedimiento General B.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, 1H), 8.17 (s amplio, NH), 8.08 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ ion molecular no encontrado (calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$, 453.05).

EJEMPLO 11**4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metil-fenoxi]-naftalen-1-carbonitrilo**

5



10

A. El 4-(4-formil-2-metil-fenoxi)-naftalen-1-carbonitrilo se preparó a partir del 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído y el 4-fluoro-naftalen-1-carbonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.17$ Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

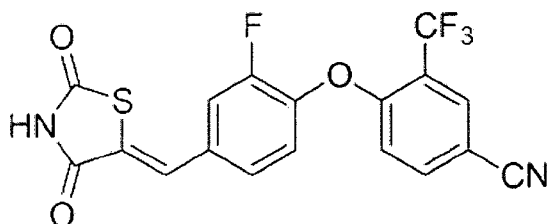
15

B. El 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metil-fenoxi]-naftalen-1-carbonitrilo se preparó utilizando el 4-(4-formil-2-metil-fenoxi)-naftalen-1-carbonitrilo siguiendo el Procedimiento General D.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.64 (amplio, 1H), 8.42 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 8.22$, 6.66 y 1.18 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.21$ y 2.34 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 387.3 (calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 387.1).

EJEMPLO 12**4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-fluoro-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

5



A. El 4-(2-fluoro-4-formil-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo se preparó a partir del 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído y el 4-fluoro-3-trifluorometilbenzonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

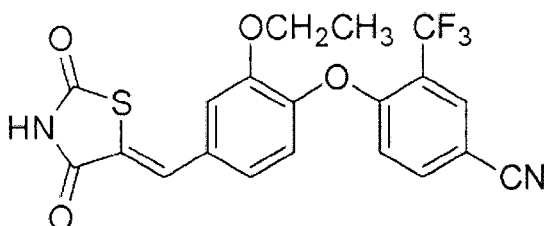
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (d, $J = 1.56$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.34$ Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.35 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

B. El 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-fluoro-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo se preparó utilizando el 4-(2-fluoro-4-formil-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo siguiendo el Procedimiento General D.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.6$ y 1.96 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.76 (dd, $J = 11.34$ y 1.95 Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.22$ y 2.35 Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 8.22$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 409.2 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 409.0).

EJEMPLO 13**4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-etoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

5



A. El 4-(2-etoxi-4-formil-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo se preparó a partir del 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído y el 4-fluoro-3-trifluorometilbenzonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

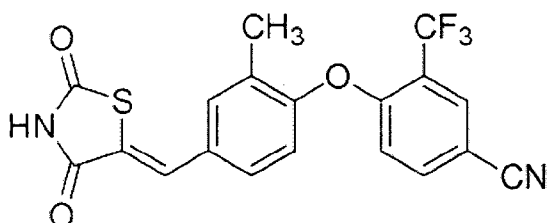
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.61$ y 1.96 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.82$ y 1.95 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.04 (c, $J = 6.65$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H).

15 B. El 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-etoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo se preparó utilizando el 4-(2-etoxi-4-formil-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo siguiendo el Procedimiento General D.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (amplio, 1H), 7.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.61$ y 1.95 Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.43$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.22$ y 2.35 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 4.01 (c, $J = 7.04$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 435.3 (calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 435.1).

EJEMPLO 14**4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metil-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

5



A. El 4-(4-formil-2-metil-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo se preparó a partir del 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído y del 4-fluoro-3-trifluorometilbenzonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

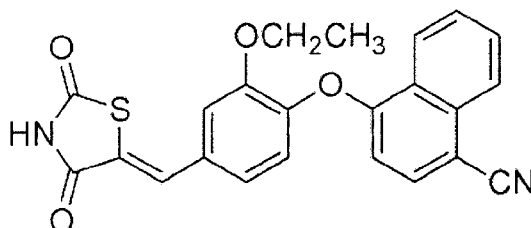
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 0.78$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.83$ y 1.57 Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.61$ y 2.35 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

15 B. El 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metil-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo se preparó utilizando el 4-(4-formil-2-metil-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo siguiendo el Procedimiento General D.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (amplio, 1H), 8.01 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.61$ y 1.96 Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 1.95$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.61$ y 2.35 Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 405.2 (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 405.0).

EJEMPLO 15**4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-etoxi-fenoxi]-naftalen-1-carbonitrilo**

5



10

A. El 4-(2-etoxi-4-formil-fenoxi)-naftalen-1-carbonitrilo se preparó a partir del 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído y el 4-fluoro-naftalen-1-carbonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.83$ y 1.57 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 4.09 (c, $J = 7.05$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.05$ Hz, 3H).

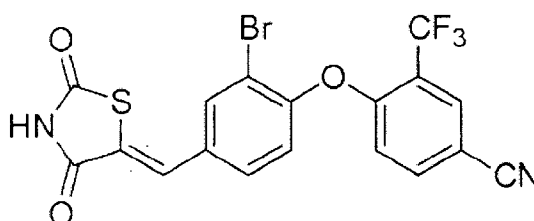
15

B. El 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-etoxi-fenoxi]-naftalen-1-carbonitrilo se preparó utilizando el 4-(2-etoxi-4-formil-fenoxi)-naftalen-1-carbonitrilo siguiendo el Procedimiento General D.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.66 (amplio, 1H), 8.42 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.22$ y 1.96 Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 4.06 (c, $J = 6.66$ Hz, 2H), 1.03 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 417.3 (calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 417.1).

EJEMPLO 16**4-[2-Bromo-4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

5



A. El 4-(2-bromo-4-formil-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo se preparó a partir del 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído y el 4-fluoro-3-trifluorometilbenzonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

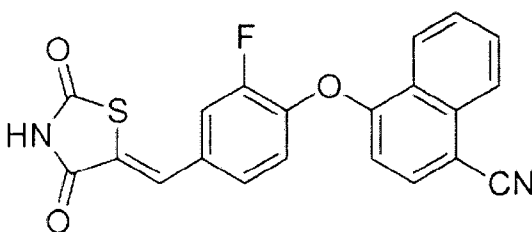
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.21$ y 1.95 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 9.0$ y 2.35 Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H).

B. El 4-[2-bromo-4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo se preparó utilizando el 4-(2-bromo-4-formil-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo siguiendo el Procedimiento General D.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (amplio, 1H), 8.02 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.61$ y 1.96 Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.0$ y 2.74 Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 469.2 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 468.9).

EJEMPLO 17**4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-fluoro-fenoxi]-naftalen-1-carbonitrilo**

5



A. El 4-(2-fluoro-4-formil-fenoxi)-naftalen-1-carbonitrilo se preparó a partir del 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído y el 4-fluoro-naftalen-1-carbonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

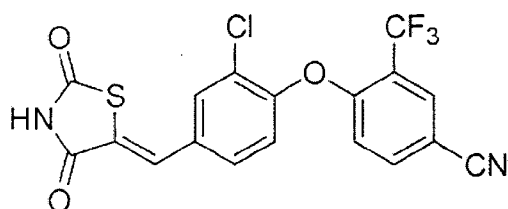
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.77-7.84 (3H), 7.69-7.74 (2H), 7.29 (d, $J = 7.43$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H).

B. El 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-fluoro-fenoxi]-naftalen-1-carbonitrilo se preparó utilizando el 4-(2-fluoro-4-formil-fenoxi)-naftalen-1-carbonitrilo siguiendo el Procedimiento General D.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.72 (amplio, 1H), 8.40 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.76-7.83 (3H), 7.50-7.56 (2H), 6.96 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 391.2 (calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$, 391.1).

EJEMPLO 18**4-[2-Cloro-4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

5



A. El 4-(2-cloro-4-formil-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo se preparó a partir del 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído y el 4-fluoro-3-trifluorometilbenzonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

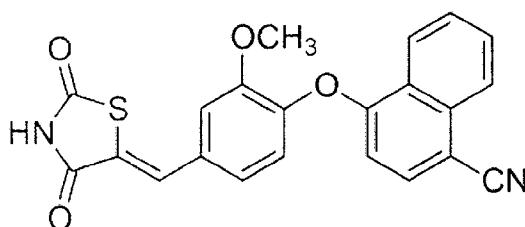
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 1.96$ Hz), 8.02 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.22$ y 1.96 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.61$ y 1.96 Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H).

B. El 4-[2-cloro-4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-3-trifluorometilbenzonitrilo se preparó utilizando el 4-(2-cloro-4-formil-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo siguiendo el Procedimiento General D.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (amplio, 1H), 8.02 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.61$ y 1.96 Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.61$ y 1.96 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 425.1 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 425.0).

EJEMPLO 19**4-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxifenoxi]naftalen-1-carbonitrilo**

5



A. El 4-(4-formil-2-metoxifenoxi)naftalen-1-carbonitrilo se preparó a partir de vainilla y el 4-fluoro-naftalen-1-carbonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

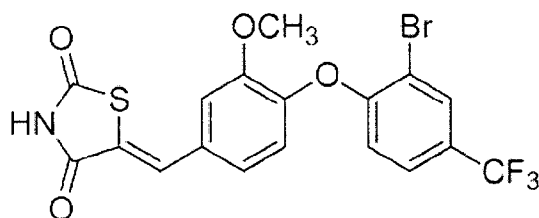
^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 10.00 (s, 1H), 8.43 (dc, 1H), 8.26 (dc, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.84 (s, 3H).

B. El 4-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxifenoxi]naftalen-1-carbonitrilo se preparó utilizando el 4-(4-formil-2-metoxifenoxi)naftalen-1-carbonitrilo siguiendo el Procedimiento General C.

^1H RMN (300 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.62 (s amplio, 1H), 8.54 (d, H), 8.20 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.89 (td, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.83 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$: 402.0 (calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 402.42).

EJEMPLO 20**5-[4-(2-Bromo-4-trifluorometilfenoxi)-3-metoxibenciliden]tiazolidin-2,4-diona**

5



10

A. El 4-(2-bromo-4-trifluorometilfenoxi)-3-metoxibenzaldehído se preparó a partir de vainilla y el 2-bromo-1-fluoro-4-trifluorometilbenceno siguiendo el Procedimiento General A.

^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (dc, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.85 (s, 3H).

15

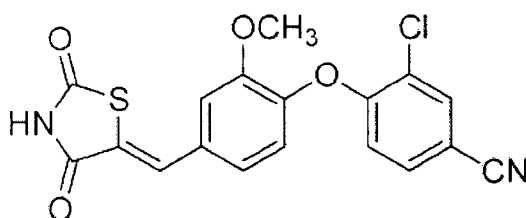
B. La 5-[4-(2-bromo-4-trifluorometilfenoxi)-3-metoxibenciliden]tiazolidin-2,4-diona se preparó utilizando el 4-(2-bromo-4-trifluorometilfenoxi)-3-metoxibenzaldehído siguiendo el Procedimiento General C.

20

^1H RMN (300 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.62 (s amplio, 1H), 8.08 (d, H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.80 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$: 474.9 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}$, 474.25).

EJEMPLO 21**3-Cloro-4-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxifenoxi]benzonitrilo**

5



A. El 4-(2-cloro-4-cianofenoxi)-3-metoxibenzaldehído se preparó a partir de vainilla y 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

10

^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.56 (s amplio, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d amplio, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.90 (s, 3H).

15

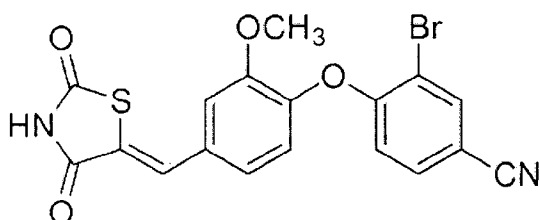
B. El 3-cloro-4-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxifenoxi]-benzonitrilo se preparó utilizando el 4-(2-cloro-4-cianofenoxi)-3-metoxibenzaldehído siguiendo el Procedimiento General C.

^1H RMN (300 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.62 (s amplio, 1H), 8.17 (d, H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.79 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$: 385.9 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$, 386.81).

20

EJEMPLO 22**3-Bromo-4-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxifenoxi]benzonitrilo**

5



10

A. El 4-(2-bromo-4-cianofenoxi)-3-metoxibenzaldehído se preparó a partir de vainilla y el 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo siguiendo el Procedimiento General A.

^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.56 (s amplio, 1H) 7.54-7.44 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.85 (s, 3H).

15

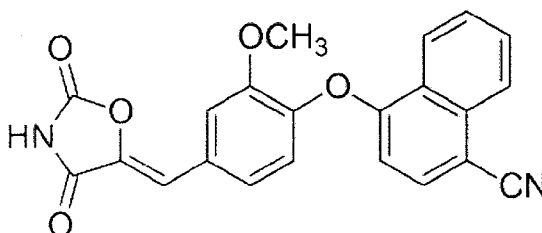
B. El 3-bromo-4-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxifenoxi]-benzonitrilo se preparó utilizando el 4-(2-bromo-4-cianofenoxi)-3-metoxibenzaldehído siguiendo el Procedimiento General C.

^1H RMN (300 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.62 (s amplio, 1H), 8.28 (d, H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.80 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$: 431.8 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$, 431.26).

20

EJEMPLO 23**4-[4-(2,4-Dioxo-oxazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-naftalen-1-carbonitrilo**

5



A una mezcla de oxazolidina-2,4-diona (50.5 mg, 0.50 mmoles), LiCl (128 mg, 3.0 mmoles) y THF anhidro (5.0 mL) enfriada a -78°C, se le
10 agregó gota a gota una solución de ter-butillitio 1.7 M en pentano (0.616 mL, 1.05 mmoles). Después de agitar a -78°C durante 20 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar 0°C durante 5 minutos. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se agregó gota a gota una solución de 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-naftalen-1-carbonitrilo (Ejemplo 19a). Después de agitar a
15 -78°C durante 15 minutos, se agregó gota a gota HCl 1 N (1.05 mL, 1.05 moles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de la evaporación de la mayoría del solvente, se agregaron monohidrato del ácido p-toluensulfónico (85 mg, 0.5 mmoles) y tolueno (25 mL). La mezcla se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 5
20 horas. Después de la eliminación del solvente, el residuo se tomó con una mezcla de DMF y metanol, y se purificó en una HPLC preparativa [Columna Waters XTerra® Prep MS C₈ OBD™ (5 µm, 30 x 50 mm), utilizando un gradiente de la mezcla de TFA acuosa al 0.1% y acetonitrilo].

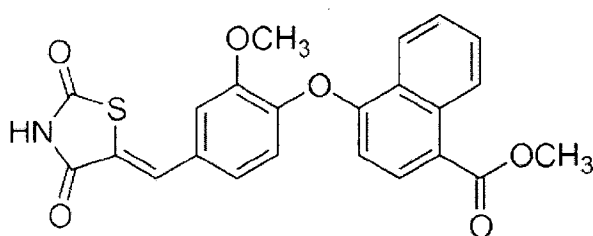
^1H RMN (400 Hz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.73 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 386.9 (calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$, 386.1).

5

EJEMPLO 24

Ester metílico del ácido 4-[4-(2,4-dioxo-oxazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-naftalen-1-carboxílico

10



A. Ester metílico del ácido 4-fluoro-naftalen-1-carboxílico.

Una mezcla del ácido 4-fluoro-naftalen-1-carboxílico (475 mg, 0.25 mmoles), metanol (3.5 mL) y ácido sulfúrico concentrado (1 gota), se calentó a 160°C durante 30 minutos en un Iniciador de microondas Biotage. La mezcla se vertió en una solución de carbonato de sodio 2 M (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato de sodio 2 M (15 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del solvente proporcionó un sólido marrón (480 mg).

^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 9.01 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 3.99 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 204.9 (calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FO}_2$, 204.1).

B. El éster metílico del ácido 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-
5 naftalen-1-carboxílico se preparó a partir de vainilla y el éster metílico del ácido 4-fluoro-naftalen-1-carboxílico siguiendo el Procedimiento General A.

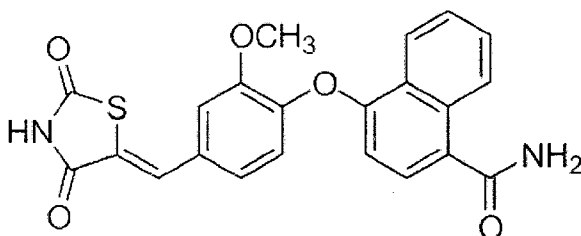
^1H RMN (400 Hz, acetona- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 337.0 (calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$, 336.1).

10 C. Ester metílico del ácido 4-[4-(2,4-dioxo-oxazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-naftalen-1-carboxílico. Una mezcla del éster metílico del ácido 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-naftalen-1-carboxílico (33.6 mg, 0.10 mmoles), tiazolidin-2,4-diona (14.3 mg, 0.11 mmoles), acetato de sodio (24.6 mg, 0.30 mmoles), piperidina (1 gota) y etanol (2 mL) /acetonitrilo (4
15 mL), se calentó a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó a ~ 2 mL de volumen. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetonitrilo y agua.

^1H RMN (400 Hz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 8.91 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 436.3
20 (calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{S}$, 436.1).

EJEMPLO 25**Amida del ácido 4-[4-(2,4-dioxo-oxazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-naftalen-1-carboxílico**

5



A. Ester fenílico del ácido 4-fluoro-naftalen-1-carboxílico. A una solución del ácido 4-fluoronaftoico (380 mg, 2.0 mmoles) y cloruro de oxalilo (0.7 mL, 8.0 mmoles) en diclorometano anhidro (10 mL), se le agregó DMF (1 gota). La mezcla se agitó hasta que el burbujeo se detuvo. Se obtuvo una solución clara. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disolvió en diclorometano anhidro. El solvente se evaporó nuevamente. Se obtuvo un sólido blanco. Se le agregó diclorometano anhidro (10 mL), fenol (200 mg, 2.1 mmoles) y trietilamina (0.1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa con hexanos/acetato de etilo (4:1). Se obtuvo un sólido blanco (420 mg).

^1H RMN (400 Hz, acetona- d_6) δ 9.08 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.54-7.33 (m, 6H).

B. El éster fenílico del ácido 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-naftalen-1-carboxílico se preparó a partir de vainilla y el éster fenílico del ácido 4-fluoro-naftalen-1-carboxílico siguiendo el Procedimiento General A.

^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 9.96 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.90 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 398.8 (calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}_5$, 398.1).

5 C. Amida del ácido 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-naftalen-1-carboxílico. A un tubo de microondas de 5 mL se le agregó el éster fenílico del ácido 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-naftalen-1-carboxílico (154 mg) y metanol anhidro (2 mL). A la mezcla, enfriada a -78°C , se le burbujeó amoníaco anhidro (aproximadamente 0.5 mL). El tubo se selló y se agitó a
10 temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación del amoníaco, se le agregó diclorometano para formar una solución transparente. La solución se cargó en una placa de TLC preparativa y se realizó con hexanos/acetato de etilo (4:1). Se obtuvo un sólido amarillento (120 mg). LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 322.1 (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_4$, 322.1).

15 D. Amida del ácido 4-[4-(2,4-dioxo-oxazolidin-5-ilidenmetil)-2-metoxi-fenoxi]-naftalen-1-carboxílico. Una mezcla de la amida del ácido 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-naftalen-1-carboxílico (117 mg, 0.36 mmoles), tiazolidin-2,4-diona (47.5 mg, 0.36 mmoles), acetato de sodio (164 mg, 2.0 mmoles) y etanol (3 mL) se calentó a reflujo durante la noche. A la mezcla se
20 le agregó ácido acético, seguido por la adición de 3 gotas de agua, para formar una solución transparente. Esta solución se cargó en una HPLC preparativa [Columna Waters XTerra® Prep MS C₈ OBD™ (5 μm , 30 x 50 mm)], y se eluyó con un gradiente de una mezcla acuosa de TFA al 0.1% y

acetonitrilo. Después de triturar con metanol y de secar, se obtuvo el producto puro.

^1H RMN (400 Hz, DMSO- d_6) δ 12.64 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.81 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[M+1]^+$ 421.0 (calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 421.1).

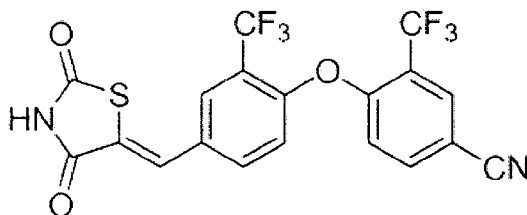
Los ejemplos 26-31 se prepararon como se describió en el Ejemplo 1, utilizando el benzaldehído y el fluoruro de arilo apropiados.

10

EJEMPLO 26

4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo

15

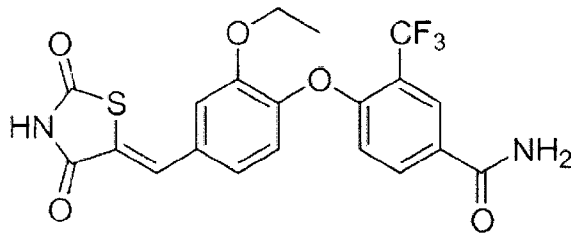


^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 8.28 (s amplio, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.00 (d, 1H); (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 458.33).

20

EJEMPLO 27**4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-etoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-****benzamida**

5

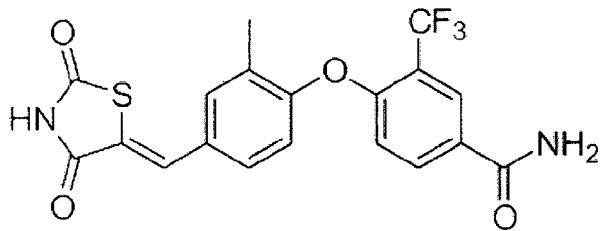


^1H RMN (400 Hz, DMSO) δ 8.26 (d, 1H), 8.14 (s amplio, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (s amplio, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.05 (ct, 2H), 1.10 (t, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 453.0 (calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 452.40).

10

EJEMPLO 28**4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-metil-fenoxi]-3-trifluorometil-****benzamida**

15

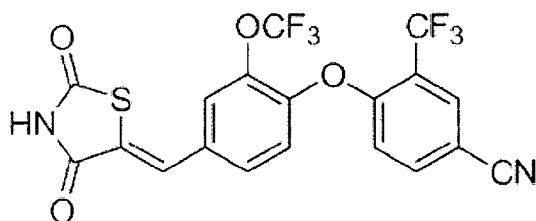


20

^1H RMN (400 Hz, DMSO) δ 8.30 (d, 1H), 8.18 (s amplio, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 2.22 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 423.0 (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 422.38).

EJEMPLO 29**4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-trifluorometoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

5

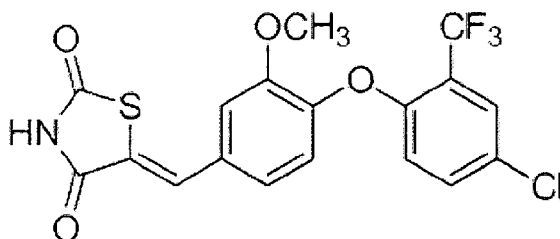


^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.92 (d, 1H); (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 474.33).

10

EJEMPLO 30**5-[4-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenoxi)-3-metoxi-benciliden]-tiazolidin-2,4-diona**

15

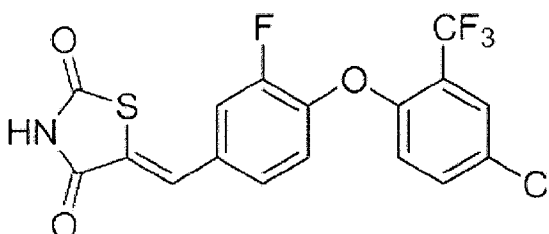


^1H RMN (400 Hz, DMSO) δ 7.85 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 3.81 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 430.9 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}$, 429.80).

20

EJEMPLO 31**5-[4-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenoxi)-3-fluoro-benciliden]-tiiazolidin-2,4-diona**

5



¹H RMN (400 Hz, DMSO) δ 7.93 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.20 (d, 1H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 418.9
10 (calculado para C₁₇H₈ClF₄NO₃S, 417.76).

D) Administración general, formulación y dosificaciones

Los presentes compuestos son agonistas inversos del ERR-α y por lo tanto, son útiles para tratar, hacer más lenta o inhibir la progresión de
15 las condiciones mediadas por el ERR-α, tales como espondilitis anquilosante, arterosclerosis, artritis (tal como artritis reumatoide, artritis infecciosa, artritis de la niñez, artritis soriática, artritis reactiva), enfermedad relacionada con el huesos (incluyendo aquéllas relacionadas con la formación ósea), cáncer de mama (incluyendo aquéllos que no responden a la terapia antiestrógeno),
20 trastornos cardiovasculares, enfermedad relacionada con el cartílago (tal como lesión/pérdida del cartílago, degeneración del cartílago y aquéllas relacionadas con la formación de cartílago), condrodisplasia, condrosarcoma, lesión crónica de la espalda, bronquitis crónica, enfermedad inflamatoria

crónica de las vías aéreas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, trastornos de la homeostasis de la energía, gota, pseudogota, trastornos lipídicos, síndrome metabólico, mieloma múltiple, obesidad, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, metástasis ósea osteolítica, osteomalacia, osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad periodontal, 5 polimialgia reumática, síndrome de Reiter, lesión por estrés repetitivo, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina y otros trastornos, enfermedades o condiciones relacionados con lo mismo.

La invención tiene como característica un método para tratar un 10 sujeto con una enfermedad mediada por el ERR- α , el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. En particular, la invención también proporciona un método para tratar o inhibir la progresión del cáncer de mama, artritis, enfermedad inflamatoria de las vías 15 aéreas, o trastornos metabólicos, y síntomas o complicaciones asociados de los mismos 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.

La presente invención incluye dentro de su alcance los 20 profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos, que son fácilmente convertible *in vivo* en el compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" deberá

abarcarse el tratamiento de varios trastornos descritos, con el compuesto descrito de manera específica o con un compuesto que puede no describirse de manera específica, pero que se convierte al compuesto especificado *in vivo* después de la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de los derivados de los profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales, pretenden estar incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con el agua (es decir, hidratos) o con solventes orgánicos comunes, y tales solvatos pretenden estar abarcados dentro del alcance de esta invención.

En donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclar de estereoisómeros, éstos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales mediante síntesis estereoespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares estereoisoméricos mediante la formación de una sal con una base ópticamente activa, seguido por la cristalización fraccionada y la regeneración del ácido libre. Los compuestos también pueden resolverse

mediante la formación de ésteres o amidas estereoisoméricos, seguido por separación cromatográfica y por la eliminación del auxiliar quiral. De manera alterna, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de HPLC quiral. Se entenderá que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, 5 diastereómeros, isómeros cis-trans y enantiómeros de los mismos, están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

E) Uso

1. Dosificaciones

10 Aquellos con experiencia en el tratamiento de los trastornos, enfermedades o condiciones mediados por el ERR- α pueden determinar la cantidad diaria efectiva de los resultados de prueba presentados aquí posteriormente y otra información. La dosificación y la frecuencia exactas de la administración, dependen del compuesto particular de la invención utilizado, 15 la condición particular que está siendo tratada, la severidad de la condición que está siendo tratada, la edad, peso y condición física general del paciente particular, así como otra medicación que el paciente pueda estar tomando, como es bien conocido por aquéllos con experiencia en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria efectiva puede disminuirse o incrementarse 20 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 en la presente son por lo tanto, sólo lineamientos en la práctica de la presente invención.

De manera preferida, en el método para el tratamiento de los trastornos del ERR- α descritos en la presente invención, que utiliza cualquiera de los compuestos definidos en la presente, la forma de dosificación contendrá un portador farmacéuticamente aceptable que contiene entre

5 aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5000 mg; particularmente de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1000 mg; y más particularmente, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Las dosificaciones, sin embargo,

10 pueden variar dependiendo del requerimiento de los sujetos, la severidad de la condición que está siendo tratada y el compuesto que se está empleando. Puede emplearse el uso de la administración diaria o la dosificación postperiódica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente, contendrán,

15 por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y lo similar, de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día (particularmente de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día; y más particularmente, de aproximadamente 0.1 mg/kg/día a aproximadamente 0.5

20 mg/kg/día) y pueden proporcionarse a una dosificación de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día (particularmente de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día, más particularmente de aproximadamente 0.1 mg/kg/día a aproximadamente 1

mg/kg/día y aún más particularmente de aproximadamente 0.5 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día).

De manera preferida, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos secos para la reconstitución o inhalación, gránulos, comprimidos para chupar, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles dosificados o rocíos líquidos, gotas, ampollitas, dispositivos autoinyectores o supositorios para la administración por medio oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmico, parenteral, rectal, vaginal, inhalador de polvos secos u otros medios de inhalación o insuflación. De manera alterna, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular.

Para preparar las composiciones farmacéuticas sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de tabletas convencionales, tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes y deslizantes. Los diluyentes adecuados incluyen, de manera no exclusiva, almidón (es decir, almidón de maíz, trigo o papa, que puede estar hidrolizado), lactosa (granulada, secada por aspersion o anhídrica), sacarosa, diluyentes basados en sacarosa (azúcar para confitería; sacarosa más aproximadamente 7 a 10 por ciento en peso de

azúcar invertido; sacarosa más aproximadamente 3 por ciento en peso de dextrinas modificadas; sacarosa más azúcar invertido, aproximadamente 4 por ciento en peso de azúcar invertido, aproximadamente 0.1 a 0.2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol,

5 sorbitol, celulosa microcristalina (es decir AVICEL™, celulosa microcristalina disponible de FMC Corp.), fosfato dicálcico, dihidrato de sulfato de calcio, trihidrato de lactato de calcio y lo similar. Los aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, de manera no exclusiva, goma de acacia, goma guar, goma de tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón y celulosas (es

10 decir, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y lo similar), aglutinantes solubles o dispersables en agua (es decir, ácido algínico y sales del mismo, silicato de magnesio y aluminio, hidroxietilcelulosa [es decir TYLOSE™, disponible de Hoechst Celanese], polietilenglicol, ácidos de polisacárido, ,

15 bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado) y lo similar. Los ingredientes adecuados incluyen, de manera no exclusiva, almidones (maíz, papa, etc.), almidón glicolatos sódicos, almidones pregelatinizados, arcillas (silicato de magnesio y aluminio), celulosas (tales como carboximetilcelulas sódica reticulada y celulosa microcristalina),

20 alginatos, almidones pregelatinizados (es decir, almidón de maíz, etc.), gomas (es decir goma de agar, guar, algarrobilla, karaya, pectina y tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada y lo similar. Los lubricantes y antiadherentes adecuados incluyen, de manera no exclusiva, estearatos (magnesio, calcio y

sodio), ácido esteárico, ceras de talco, stearowet, ácido bórico, cloruro de sodio, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, sulfato de laurilo sódico, sulfato de laurilo magnésico y lo similar. Los deslizantes adecuados incluyen, de manera no exclusiva, talco, almidón de maíz, sílice (es decir, CAB-O-SIL™, sílice disponible de Cabot, SYLOID™, sílice disponible de W.R. Grace/Davison, y AEROSIL™, sílice disponible de Degussa) y lo similar. Pueden agregarse edulcorantes y saborizantes a las formas de dosificación sólida masticables, para mejorar el sabor de la forma de dosificación oral. Además, pueden agregarse o aplicarse colorantes y recubrimientos a la forma de dosificación sólida para facilitar la identificación del fármaco o para propósitos estéticos. Estos portadores se formulan con el ingrediente activo farmacéutico para proporcionar una dosis exacta, apropiada, del ingrediente activo farmacéuticos con un perfil de liberación terapéutico.

15 Generalmente, estos portadores se mezclan con el ingrediente activo farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de la forma activa farmacéutica de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Generalmente, la preformulación se formará mediante uno de tres métodos comunes: (a) granulación en húmedo, (b) granulación en seco y (c) combinación en seco. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo está disperso de manera uniforme a través de la composición, de manera que

20

la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide a continuación en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente, que contienen de

5 aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras que contienen las composiciones novedosas pueden formularse también en tabletas o píldoras con múltiples capas para proporcionar productos de liberación sostenida o

10 doble. Por ejemplo, una tableta o píldora de liberación doble puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, el último está en la forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica, la cual sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno

15 pase intacto hacia el duodeno o tenga una liberación retardada. Una variedad de materiales puede utilizarse para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios materiales poliméricos tales como laca, acetato de celulosa (es decir, ftalato de acetato de celulosa, trimetilato de acetato de celulosa), ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros

20 de metacrilato y etilacrilato, copolímeros de metacrilato y metacrilato de metilo y lo similar. Las tabletas de liberación sostenida también pueden hacerse mediante el recubrimiento con una película o con granulación en seco utilizando sustancias ligeramente solubles o insoluble en solución (que para

una granulación en seco actúan como agentes aglutinantes) o sólidos con bajo punto de fusión en una forma en estado fundido (que en una granulación en húmedo, pueden incorporar el ingrediente activo). Estos materiales incluyen ceras de polímeros naturales y sintéticos, aceites hidrogenados, 5 ácidos grasos y alcoholes (es decir, cera de abejas, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico, y lo similar), ésteres de jabones metálicos de ácidos grasos, y otros materiales aceptables que pueden utilizarse para granular, recubrir, atrapar o limitar de otra manera la solubilidad de un ingrediente activo para lograr un producto de liberación prolongada o 10 sostenida.

Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención pueden incorporarse para la administración oral o mediante inyección incluyen, de manera no exclusiva, soluciones acuosas, jarabes saborizados de manera adecuada, suspensiones acuosas u oleosas y 15 emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como goma de acacia, agar, alginato (es decir, alginato de propileno, alginato de sodio y lo similar), guar, karaya, algarrobilla, pectina, 20 tragacanto y xantana, celulosas tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa, y combinaciones de los mismos, polímeros

sintéticos tales como polivinil pirrolidona, carbómero (es decir, carboxipolimetileno), y polietilenglicol; arcillas tales como bentonita, hectorita, atapulgita o sepiolita; y otros agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables tales como lecitina, gelatina o lo similar. Los agentes tensoactivos

5 adecuados incluyen de manera no exclusiva, docusato sódico, sulfato de laurilo sódico, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxámero 188, polioxámero 235 y combinaciones de los mismos. Los agentes desfloculantes o de dispersión adecuados incluyen lecitinas grado farmacéutico. Los agentes

10 desfloculantes adecuados incluyen de manera no exclusiva, electrolitos neutros simples (es decir, cloruro de sodio, cloruro de potasio y lo similar), polímeros insolubles altamente cargados y especies de polielectrolitos, iones divalentes o trivalentes solubles en agua (es decir, sales de calcio, alumbres o sulfatos, citratos y fosfatos (que pueden utilizarse de manera conjunta en

15 formulaciones como amortiguadores del pH y agentes floculantes). Los conservadores adecuados incluyen de manera no exclusiva, parabenos (es decir, metil, etil, n-propil y n-butil), ácido sórbico, timerosal, sales de amonio cuaternario, alcohol bencílico, ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, feniletanol y lo similar. Existen muchos vehículos líquidos que pueden

20 utilizarse en las formas de dosificación farmacéutica líquidas, sin embargo, el vehículo líquido que se utiliza en una forma de dosificación particular debe ser compatible con los agentes de suspensión. Por ejemplo, los vehículos de líquidos no polares tales como éteres grasos y los vehículos de líquidos

oleosos se utilizan mejor con los agentes de suspensión tales como agentes tensoactivos con bajo HLB (Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo), hectorita de estearalconio, resinas insolubles en agua, polímeros que forman una película insolubles en agua y lo similar. De manera inversa, los líquidos polares tales como el agua, alcoholes, polioles y glicoles se utilizan mejor con agentes de suspensión tales como agentes tensoactivos con un HLB más alto, silicatos de arcillas, gomas, celulosas solubles en agua, polímeros solubles en agua y lo similar. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las formas líquidas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservadores adecuados, se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una forma de dosificación intranasal vía el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o vía parches para la piel transdérmicos, la composición de los cuales es bien conocida para aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. Para ser administrada en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de una dosis terapéutica, por supuesto, será continua más que intermitente a través del régimen de dosificación.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, vesículas

5	10.	Escitalopram	((1S)-1-(3-(dimetilamino)propil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbo- nitrilo, 5-isobenzofurancarbo- nitrilo, 1-(3-(dimetilamino)propil)-1-(4-fluorofenil)-1,3- dihidro-, (S)-, también conocido como escitalopram, xalato (USAN), citalopram, (S)(+)-citalopram, LU 26042, LU 26054, Lu26-054 o CIPRALEX);
	11.	Litoxetina	(4-[(2-Naftalenil)metoxi]piperidina, también conocida como SL 810385);
10	12.	(S)-Fluoxetina	((S)-N-metil-gamma-(4- (trifluorometil)fenoxi)benzenpropanamina);
	13.	Cerclamina	((+,-)-3,4-dicloro-beta-(dimetilamino)-beta- metilbenzenpropanol, también conocida como JO 1017(+,-), JO 1239(-) o JO 1240(+));
15	14.	Dapoxetina	((+)-(-)(S)-N,N-dimetil-alfa-(2-(1-naftil- oxi)etil)benclamina HCl, también conocida como LY-210448 o LY-243917);
	15.	Derivados de 6-Nitroquipacina;	
20	16.	Serie de 6-nitroquipacinas sustituidas (Pharmaprojects No.3391);	
	17.	AAL 13	(2-(4-(3-cloropropil)-1-piperacilil)quinolina);
	18.	Terapia para la depresión (por Vita Invest, España);	
	19.	DUP 631	(C ₁₃ H ₂₃ NO ₂ S);
	20.	FI 4503	(por Ferrer, España);
American Home Products);			
21	Serie de indolilciclohexilaminas (Pharmaprojects No.6443,		

siendo tratado, incluyendo la edad, peso, dieta del sujeto y el tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son por lo tanto, ejemplares del caso promedio. Por supuesto, puede haber casos individuales en donde se ameritan intervalos de dosificación más altos o más bajos, y están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores, o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica, cada vez que se requiera el uso de los compuestos de la invención como agonistas inversos del ERR- α para un sujeto en necesidad de los mismos.

2. Formulaciones

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de Fórmula (I) o una sal del mismo, como el ingrediente activo, se mezclan íntimamente con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales, portador el cual puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en The

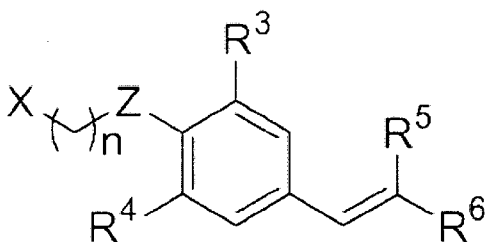
Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en varias formas farmacéuticas para propósitos de administración. Los métodos
5 para formular las composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda Edición, Revisada y Expandida, Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems,
10 Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

3. Terapia en combinación

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos. Estos
15 agentes incluyen antagonistas del ERR- α , moduladores de la glucocinasa, agentes antidiabéticos, otros agentes que disminuyen los lípidos, inhibidor directo de la trombina (DTI), así como agentes que disminuyen los lípidos, tales como fármacos de estatina y los fibratos.

Los antagonistas del ERR- α incluyen, por ejemplo, todos los
20 compuestos descritos en la US-2006-0014812-A1, particularmente aquéllos de la fórmula



5

en donde:

n es 0 ó 1;

Z es $-O-$, $-S-$, $>NH$, o $>NR^a$ en donde R^a es alquilo, cicloalquilo, fenilo o heterocicloalquilo;

10

X es un grupo arilo o heteroarilo;

R^3 es $-H$ o $-O$ -alquilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de $-OH$, halo, $-CN$, $-O$ -alquilo y $-N(R^w)R^x$, en donde R^w y R^x son cada uno de manera independiente $-H$ o alquilo;

15

R^4 se selecciona del grupo que consiste de $-H$, halo, $-O$ -alquilo, $-CN$, $-NO_2$ y $-COOH$; y

R^5 y R^6 son cada uno de manera independiente $-CN$; $-COOH$; o una porción seleccionada del grupo que consiste de $-COO$ -alquilo, $-(C=O)$ alquilo, $-(S(O)_m)$ -arilo, en donde m es 0, 1 ó 2, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-(C=O)$ fenilo, heteroarilo, y

20

$-(C=O)$ heterocicloalquilo; o R^5 y R^6 tomados junto con el carbono al cual están unidos, forman una porción heterocicloalquilo o cicloalquilo benzofusionada opcionalmente;

en donde cada una de tales porciones, está no sustituida o sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de: -OH; =O; =S; alquilo sustituido opcionalmente con -OH, -O-alquilo, fenilo, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂,
 5 halo, -CF₃, -COOH o -COO-alquilo; -O-alquilo; fenilo; -O-fenilo; bencilo; -O-bencilo; cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -CN; -NO₂; -N(R^y)R^z en donde R^y y R^z son cada uno de manera independiente -H, alquilo o -(C=O)alquilo, o R^y y R^z tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo en donde un átomo anular de carbono está reemplazado
 10 opcionalmente con >O, >NH o >N-alquilo y en donde un átomo anular de carbono está sustituido opcionalmente con -OH o =O; -(C=O)N(R^y)R^z; -(N-R^t)SO₂alquilo, en donde R^t es -H o alquilo; -(C=O)alquilo; -(S(O)_n)alquilo, en donde n es 0, 1 ó 2; -SO₂N(R^y)R^z en donde R^y y R^z son como se definió anteriormente; -SCF₃; halo; -CF₃; -OCF₃; -COOH y -COOalquilo;
 15 o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable o metabolito farmacéuticamente activo de tal compuesto.

Los agentes antiobesidad pueden clasificarse en varias categorías basándose en el mecanismo de acción. Estos agentes incluyen
 20 inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI), agonistas de la serotonina, inhibidores de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina, inhibidores pancreáticos de la lipasa, agonistas del β3-adrenorreceptor, antagonistas de NPY, agonistas del receptor de la melanocortina, agentes

dirigidos a la leptina, antagonistas de CB1 (por ejemplo, Rimonabant), inhibidores de la recaptación de monoamina (por ejemplo, Sibutramina), e inhibidores de la lipasa (por ejemplo, Orlistat).

Se reportó que los agentes agonistas de la serotonina tales como dexfenfluramina y fenfluramina causan anormalidades de las válvulas cardiacas cuando se utilizaron a la dosificación prescrita en combinación con fentermina. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI) se utilizan generalmente para el tratamiento de la depresión. Estos agentes incluyen fluoxetina (Prozac), paroxetina, fluvoxamina y sertralina.

Los moduladores de la serotonina representativos se listan a continuación:

(A) Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI)

1. Citalopram (1-(3-(dimetilamino)propil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo, también conocido como bromhidrato de citalopram (USAN), nitalopram, nitalapram, ZD 211, LU 10171, Lu10-171, LU 10171-B, CIPRAMIL, SEROPRAM, CIPRAM, ELOPRAM, LUPRAM, SEPRAM, PRISDAL o CELEXA);

2. Fluoxetina (bencenpropanamina, N-Metil-gamma-[4-(trifluorometil)fenoxi]-, (±) clorhidrato, también conocida como LY 110140, RENEURON, SARAFEM o PROZAC);

3. Fluvoxamina (5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1-pentanona (E)-O-(2-aminoetil)oxima, también conocida como maleato de

fluvoxamina (USAN), DU 23000, MK 264, SME 3110, FEVARIN, FLOXYFRAL, LUVOX, DUMYROX, DUMIROX, FLAVOXYL, FAVERIN o DEPROMEL);

4. Indeloxazina ((+,-)-2-((indol-7-iloxi)metil)morfolina, también conocida como, YM 08054, CI 874, ELEN o NOIN);

5 5. Clorhidrato de paroxetina clorhidrato de ((3S,4R)-3-((1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina o piperidina, 3-((1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenilo)-, (3S-trans)-, también conocida como FR 7051, FG-7051, BRL 29060, BRL 29060A, NNC 207051, SI 211103, CASBOL, SEROXAT, AROPAX, PAXIL, TAGONIS, FROSINOR, DEROXAT, 10 SEREUPIN, MOTIVAN o PAXIL CR);

6. Sertralina (1-naftalenamina, 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metilo-, (1S-cis)- o 1-Naftalenamina,4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metilo-, (1S-cis), también conocida como CP 51974, CP 51974 01, AREMIS, BESITRAN, GLADEM, LUSTRAL, SERAD, SERLAIN, SERLIFT, 15 TATIG o ZOLOFT);

7. Tianeptina S,S-dióxido del ácido (7-((3-cloro-6,11-dihidro-6-metildibenzo(c,f)(1,2)tiazepin-11-il)amino)heptanoico, también conocida como S 1574 o STABLON);

8. Centropazina (1-(p-propionilfenoxi)-3-(Nsup(4)- 20 henilpiperacinil)-propan-2-ol);

9. Paroxetina (sistema de suministro del fármaco GEOMATRIX) (piperidina, 3-((1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenilo)-, (3S-trans)-, también conocida como paroxetina, GEOMATRIX, PAXIL CR);

10. Escitalopram ((1S)-1-(3-(dimetilamino)propil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo, o 5-Isobenzofurancarbonitrilo, 1-(3-(dimetilamino)propil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-, (S)-, también conocido como escitalopram, xalato (USAN), 5 citalopram, (S)(+)-citalopram, LU 26042, LU 26054, Lu26-054 o CIPRALEX);
11. Litoxetina (4-[(2-Naftalenil)metoxi]piperidina, también conocida como SL 810385);
12. (S)-Fluoxetina ((S)-N-metil-gamma-(4-(trifluorometil)fenoxi)bencenpropanamina);
- 10 13. Cericlamina ((+,-)-3,4-dicloro-beta-(dimetilamino)-beta-metilbencenpropanol, también conocida como JO 1017(+,-), JO 1239(-) o JO 1240(+));
14. Dapoxetina ((+)-(S)-N,N-dimetil-alfa-(2-(1-naftil-oxi)etil)bencilamina HCl, también conocida como LY-210448 o LY-243917);
- 15 15. Derivados de 6-Nitroquipacina;
16. Serie de 6-nitroquipacinas sustituidas (Pharmaprojects No.3391);
17. AAL 13 (2-(4-(3-cloropropil)-1-piperacinil)quinolina);
18. Terapia para la depresión (por Vita Invest, España);
- 20 19. DUP 631 (C₁₃H₂₃NO₂S);
20. FI 4503 (por Ferrer, España);
21. Serie de indolilciclohexilaminas (Pharmaprojects No.6443, American Home Products);

22. LY 280253 (N-Metil-N-[3-[4-(metiltio)fenoxi]-3-fenilpropil]amina);

23. LY 285974 (por Lilly);

24. Omiloxetina (Etanona, 2-((3R,4S)-3-((1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinil)-1-(4-fluorofenilo)-, rel-, también conocida como FI-4500, FI-4501, FI-4503); y

25. WF 31 (8-Metil-2beta-propanoil-3beta-(4-(1-metiletil)-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]);

10 (B) Agonistas y agonistas parciales de la serotonina

1. Dexfenfluramina; y

2. Fenfluramina;

15 (C) Inhibidores de la recaptación de la serotonina con actividad agonista de la serotonina

1. EMD-68843 (2-benzofurancarboxamida, 5-(4-(4-(5-ciano-1H-indol-3-il)butil)-1-piperacinilo)-, también conocido como SB-659746-A);

2. OPC-14523 (2(1H)-quinolinona, 1-(3-(4-(3-clorofenil)-1-piperacinil)propil)-3,4-dihidro-5-metoxi);

20 3. Vilazodona (5-{4-[4-(5-ciano-3-indolil)-butil]-1-piperacinil}-benzofuran-2-carboxamida, también conocida como EMD 68843 o SB 659746A);

4. Serie de tiazoles condensados dihidrato del monobromuro de (3-(benzo(b)tiofen-3-il)-5,6-dihidroimidazo(2,1-b)tiazol, Pharmaprojects No.5274, Abbott); y

5. VN-2222 (VN-8522, por Vita Invest, España).

5 Los ejemplos preferidos de los moduladores de la serotonina incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina tales como Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Indeloxacina, clorhidrato de Paroxetina, Sertralina, Tianeptina, Centpropacina, Paroxetina, Escitalopram y Litoxetina.

10 Los siguientes son también agentes antiobesidad útiles en las terapias en combinación de la presente invención:

(A) Amilina y análogos de la amilina

1. Pramlintida (| -Lisil- | -cisteinil- | -asparaginil- | -treonil- |
 -alanil- | -treonil- | -cisteinil- | -alanil- | -treonil- | -glutaminil- | -arginil- |
 15 -leucilo- | -alanil- | -asparaginil- | -fenilalanil- | -leucil- | -valil- | -histidil- |
 -seril- | -seril- | -asparaginil- | -asparaginil- | -fenilalanilglicil- | -prolil- |
 -isoleucil- | -leucil- | -prolil- | -prolil- | -treonil- | -asparaginil- | -valilglicil- |
 -seril- | -asparaginil- | -treonil- | -tirosinamida cíclica (2-7)-disulfuro, también
 conocida como acetato de pramlintida, AC 137, ACO 137, AC 0137, SYMLIN,
 20 Tripro-amilina o NORMYLIN);

2. Agonistas de la amilina;

3. ACO 253 (AC 253, GG 747, GR 1150747A o ANTAM);

(B) Factores neutróficos ciliares (CNTF)

1. AXOKINE;
2. PEG-AXOKINE;
3. Peptidomimético del factor neutrófico ciliar (mimético de
5 CNTF, también conocido como MYELOS);
4. Factor neutrófico ciliar (CNTF por Fidia, Italia);

(C) Péptido 1 similar al glucagon

1. AC-2993 (también conocido como exendin-4, AC-2993
10 LAR, Medisord Exendin, AC-2993, Medisorb o extendin-4, Amilina);
2. Exendin 4 (His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-amida, también conocida como AC 2993, AC 2993 LAR, Medisord Exendin o AC-2993, Medisorb);
- 15 3. GLP-1 (amida del péptido 17-36 similar al glucagon);
4. Formulación transmucosal oral del péptido 1 similar al glucagon;
5. Exendin 3 (His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-amida);
20

(D) Leptina y miméticos de la leptina

1. Leptina (2a generación);

2. Agonistas de la leptina;
 3. Moduladores de la expresión de la leptina;
 4. Moduladores de la trayectoria de señalización de la leptina;
 5. Modulador de la leptina;
 6. Leptina (por IC Innovations, RU);
 7. Receptor de la leptina, Anticuerpos monoclonales;
 8. Leptina nativa recombinante;
 9. LY-355101;
 10. Leptina, Amilina
- (E) Agonista del receptor de la melanocortina (MC4)
1. HP-228 (Glicinamida, N-acetil-L-norleucil-L-glutaminil-L-histidil-D-fenilalanil-L-arginil-D-triptofil-);
 2. Agonista del receptor de la melanocortina 4 (por Palatin, EUA);
 3. Agonista de la melanocortina 4 (por Pharmacoepia, Roche);
 4. Agonistas de MC-4 (por Millennium, Chiron)
 5. Agonista de la melanocortina 4 (por Melacure Therapeutics, Suecia);
 6. Moduladores del receptor de la melanocortina (Pharmaprojects No.5224, Neurocrine Biosciences, EUA);

7. Pharmaprojects No.5967, Trega/Novartis;

(F) Antagonistas de NPY

1. AXC 0216;

5 2. AXC 1829;

3. SA-0204 (Antagonista del neuropéptido Y, estimulador de la apoptosis, modulador del metabolismo de los lípidos);

4. Alfa-trinositol (D-mio-Inositol, 1,2,6-tris(fosfato diácido), también conocido como PP-56);

10 5. H 40922 (H 409/22);

6. BMS-192548 (1,11(4H,5H)-naftacendiona,2-acetil-4a,12a-dihidro-3,4a,10,12,12a-pentahidroxi-8-metoxi-, isómero TAN 1612);

7. Alanex (1,4-bis{(4-amino-6-metoxifenilamino-1,2-dihidro-1,3,5-triacin-2-il)-4-fenoximetil}benceno, derivados del neuropéptido Y);

15 8. PD-160170 (6-(2-isopropil-bencensulfonil)-5-nitro-quinolin-8-ilamina);

9. Derivados de 2,4-diaminopiridina (6-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-4-morfolino-2-(3-(2-propeniloxicarbonilamino)bencilamino)piridina, Pharmaprojects No.5618, Banyu/Merck);

20 10. Análogos de arpromidina;

11. Antagonista del neuropéptido Y (Pharmaprojects No.4990, Pfizer);

12. Bencimidazoles sustituidos con 4 Metilo (antagonista de NPY-1, antagonista de NPY-2);
13. LY-366337 (antagonista del neuropéptido Y1);
14. S-2501, S-25579, S-25584, S-25585, S-19528, S-34354
5 (todos los antagonistas del neuropéptido Y1/5);
15. Antagonista del neuropéptido Y (subtipos 1 y 5) y antagonista del receptor de galanina (Pharmaprojects No.4897, Bristol-Myers Squibb);
16. Derivados de bencilamina (1-arilpiperacilil-1-alquioxifenil-
10 4-alquilocicloalcanos);
17. J-104870 (Antagonista del neuropéptido Y1, Supresor del apetito);
18. LY-357897 (Antagonista del neuropéptido Y1);
19. Antagonista del neuropéptido Y1 (Pfizer/Neurogen);
- 15 20. SR-120107A (Antagonista del neuropéptido Y1);
21. BIBO-3304 trifluoroacetato de ((R)-N-((4-(aminocarbonilaminometil)-fenil)metil)-N₂-(difenilacetil)-argininamida);
22. BIBP 3226 ((R)-N-(4-((aminoiminometil)amino)-1-(((4-hidroxifenil)metil)amino)carbonil)butil)-alfa-fenilbencenacetamida, o
20 bencenacetamida, N-((1R)-4-((aminoiminometil)amino)-1-(((4-hidroxifenil)metil)amino)carbonil)butil)-alfa-fenilo-);

23. SR 120819A (bencenpropanamida, N-(1-((4-(((4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)metil)amino)iminometil)fenil)metil)-2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil)-alfa-((2-naftalenilsulfonil)amino)-, (alfaR-(N(R*(cis)), alfaR*))-);
24. NGD-95-1 (CP-422935, NGD 951);
- 5 25. Compuestos con núcleos de benzacepina (Antagonista del neuropéptido Y1);
26. Antagonista del neuropéptido Y1 (por Yamanouchi Pharmaceutical);
27. GI-264879A (Antagonista del neuropéptido Y1);
- 10 28. GW-1229 ([2',4],[2,4'])homodímero de Ile-Glu-Pro-Dpr-Tyr-Arg-Leu-Arg-Tyr-CONH₂, en donde Dpr es ácido diaminopropiónico, también conocido como 1229U91, MN-24, GR-231118);
29. BIIE-0246 (Ciclopentanacetamida, N-[(1S)-4-[(aminoiminometil)amino]-1-[[[2-(3,5-dioxo-1,2-difenil-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]amino]carbonil]butil]-1-[2-[4-(6,11-dihidro-6-oxo-5H-dibenz[b,e]acepin-11-il)-1-piperacilin]-2-oxoetilo]-);
- 15 30. Antagonista del neuropéptido Y2 (por Neurogen, EUA);
31. Derivados de amida (antagonista del neuropéptido Y5);
32. Agonista del neuropéptido Y y subtipos del antagonista 1 y
- 20 5 (Schering-Plough)
33. N-(sulfonamido)alquil-[3a,4,5,9b-tetrahidro-1H-benzo[e]indol-2-il]amina (RWJPRI);
34. Antagonista del neuropéptido Y5 (por Novartis);

35. Antagonista del neuropéptido Y5 (por Pfizer/Neurogen);
36. Antagonistas del neuropéptido Y5 basados en pirrolo[3,2-d]pirimidina;
37. CGP-71683 (Pharmaprojects No. 5651, CGP-71683A);
- 5 38. Agonista/antagonista del neuropéptido Y5 (Pharmaprojects No.5664, Bayer);
- (G) Antagonistas del receptor H₃ de la histamina
- 1 1. GT-2331 (3-((1R,2R)-2-(5,5-dimetil-1-hexinil)ciclopropil)-10 1H-imidazol, también conocido como PERCEPTIN);
2. Ciproxifan (Ciclopropil-(4-(3-1H-imidazol-4-il)propiloxi)fenil)metanona, también conocido como BP 2359 o Compuesto 359);
3. Compuesto 421 (derivado de imidazoilpropanol, INSERM 15 (Francia)/Bioprojet);
4. FUB 181 Eter (3-(4-clorofenil)propil-3-(1H-imidazol-4-il)propílico);
5. GR 175737 (3-((4-clorofenil)metil)-5-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-1,2-oxadiazol);
- 20 6. GT 2227 Maleato de (4-(6-ciclohexil-3(Z)-hexenil)imidazol);
7. GT 2394 ((1R,2R)-(trans-2-imidazol-4-ilciclopropil)-(ciclohexilmetoxi)carboxamida);

8. GT-2016 (piperidina, 1-(5-ciclohexil-1-oxopentil)-4-(1H-imidazol-4-ilo)-);
9. Imoproxifan (oxima de la 1-(4-(3-(1H-imidazol-4-il)propoxi)fenil)etan-1-ona);
- 5 10. Impentamina (por Berlin Free University);
11. Antagonista H₃ de Abbott Laboratories para el Trastorno de Hiperactividad con Déficit de Atención (ADHD);
12. Gliatech (EUA) antagonista H₃ para el trastorno alimenticio;
- 10 13. Serie de carbamatos novedosos como derivados del 3-(1H-imidazol-4-il)propanol con una cadena de N-alquilo;
14. Serie de análogos con un enlazante neutro que conduce al 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)benceno;
- 15 15. Urea, N-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)fenilmetil-N'-(3,5-diclorofenilo)-, monoclóridato;
16. Sch-50971 (1H-imidazol, 4-[(3R,4R)-4-metil-3-pirrolidinilo]-);
17. Tioperamida (N-ciclohexil-4-(1H-imidazol-4-il)-1-piperidincarbotoamida, también conocida como MR 12842);
- 20 18. UCL-1283 (por University College London);
19. UCL-1390 (4-(3-(1H-imidazol-4-il)propoxi)benzonitrilo);
20. UCL-1409 ((fenoxialquil)imidazoles);
21. UCL-1972 (por University College London);

22. Verongamina (bencenpropanamida, 3-bromo-alfa-(hidroxiimino)-N -[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metoxi-, (E)-);

23. VUF-9153 (Acido carbamimidotioico, [(4-clorofenil)metilo]-, éster 3-(1H-imidazol-4-il)propílico, también conocido como Clobenpropit);

5

(H) Inhibidores de la lipasa pancreática

1. Orlistat (L-leucina, N-formilo-, éster 1-((3-hexil-4-oxo-2-oxetanil)metil)dodecílico, (2S-(2alfa(R*),3beta))-, o éster N-formil-L-leucin (2S-(2 α (R*),3beta))-1-((3-hexil-4-oxo-2-oxetanil)metil)dodecílico, también conocido
10 como Orlipastat, RO 180647, Tetrahidrolipstatina (THL), XENICAL, o ZENICAL);

2. ATL 962 (también conocido como AZM 119 o Alizima);

3. GelTex (Productos terapéuticos antiobesidad);

4. AZM-131 (por Yakurigaku Chuo Kenkyusho/Instituto de
15 Investigación de los Alimentos);

5. RED 103004 (XiMed Group (Reino Unido)/BioClin);

(I) Análogos de la hormona que estimula los melanocitos alfa

1. Melanotan II (acetil-norleucil-aspartil-histidil-D-fenilalanil-
20 arginil-triptofil-lisinamida C-4.2-N-6.7-lactama, también conocido como MT II);

2. MBU-23, MBU-23, MBU-24, MBU-27, MBU-28 y MBU-29
(todos descritos en la WO 009827113);

3. Toxina de fusión MSH (también conocida como DAB389MSH, quimera antimelanoma)
 4. SHU-9119 (L-Lisinamida, N-acetil-L-norleucil-L-alfa-aspartil-L-histidil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-L-arginil-L-triptofil-, (2.fwdarw.7)-lactama, también conocida como MBX 36)
 5. SHU-9005 (un derivado sustituido de alfa-MSH)
 6. ZYC-200 (alfa-MSH, Schepens/ZYCOS con sistema de casete de expresión BIOTOPE)
- 10 (J) Inhibidor de la recaptación de la serotonina mezclado con actividad antagonista de la serotonina o alfa adrenérgica
1. Nefazodona (2-(3-(4-(3-clorofenil)-1-piperacil)propil)-5-etil-2,4-dihidro-4-(2-fenoxietil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona, también conocida como MJ 13754, MS 13754, BMY 13754, BMY 137541, SERZONE, DUTONIN, 15 RESERIL, NEFADAR, NIFEREL, MENFAZONA, RULIVAN, DEPREFAX o SERZONIL);
 2. YM 992 Clorhidrato de la ((S)-2-(((7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)metil)morfolina, o clorhidrato de la (S)-2-(((7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)metil)morfolina, también conocido como YM 35992);
 - 20 3. A 80426 ((R)-N-metil-N-((1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-1-naftalenil)metil)-6-benzofuranetanamina);
 4. Antagonista de 5-HT1A (por Vita-Invest, España);
 5. Metabolito de nefazodona (por Sepracor, EUA);

6. Inhibidores de la recaptación de la serotonina/antagonistas de la serotonina 1A (Wyeth-Ayerst)

5 (K) Supresores del apetito que actúan a través de mecanismos adrenérgicos

1. benzfetamina;
2. fenmetracina;
3. fentermina;
4. dietilpropión;
- 10 5. mazindol;
6. sibutramina;
7. fenilpropanolamina;
8. efedrina

15 (L) Inhibidores mezclados de la recaptación de la serotonina y la dopamina

1. BL-1834 (1-propanamina, 3-dibenz(b,e)oxepin-11(6H)-iliden-N,N-dimetilo);
2. NS-2389 o NS-2347 (GW-650250A, GW 650250);
- 20 3. (R)-Sibutramina;
4. NS-2359 (por NeuroSearch, Dinamarca);

5. RTI-112 o RTI-113 o RTI-177 (ácido 8-azabicyclo(3.2.1)octan-2-carboxílico, 3-(4-cloro-3-metilfenil)-8-metilo-, éster metílico, clorhidrato, (1R,2S,3S,5S));

6. BSF-74681 (Abbott);

5 7. Trimetoxibenzoato de hiperforina (IDN-5491);

(M) Inhibidores de la recaptación de la serotonina y antagonista de la dopamina mezclados

1. SLV-310 (Solvay, Bélgica);

10 2. EMD 86006 (3-(2-(3-(4-fluorofenil)bencilamino)etoxi)benzonitrilo);

3. SLV 301 (por Solvay);

15 (N) Inhibidores de la recaptación de la norepinefrina y la serotonina (NSRI)

1. Milnacipran (Ciclopropancarboxamida, 2-(aminometil)-N,N-dietil-1-fenilo-, cis-(+/-)-, o clorhidrato de la (±)-cis-2-(aminometil)-N-dietil-1-fenil ciclopropan carboxamida, también conocida como F-2207, F-2641, TN-912, DALCIPRAN, IXEL, MIDACIPRAN, MIDALCIPRAN, MILNACIPRAN SR, TOLEDOMIN);

20

2. Tramadol, Purdue (ciclohexanol, 2-((dimetilamino)metil)-1-(3-metoxifenilo)-, cis-(+/-), también conocido como TRAMADOL, Tramadol, CR o Toray);

3. Milnacipran (sistema de suministro de fármacos, liberación sostenida);
4. Duloxetina ((S)-N-metil-gamma-(1-naftalenilo)-2-tiofenopropanamina, o clorhidrato de la (+)-(S)-N-metil-gamma-(1-naftilo)-2-tiofenopropanamina, también conocido como LY 248686, oxalato de duloxetina, LY-223332, LY-223743, LY-223994, LY-227750, LY-227942, LY-228993, LY-248686, LY-264452, LY-264453, LY -267826"
5. Naltrexona + tramadol (morfinan-6-ona, 17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi -, (5alfa)-, mezclado con ciclohexanol, 2-((dimetilamino)metil)-1-(3-metoxifenilo)-, cis-(+/-)-, también conocido como PTI-601, tramadol + naltrexona, Pain T)
6. (S) sibutramina ((S)-1-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-alfa-(2-metilpropil)ciclobutanmetanamina);
7. Tramadol, Labopharm (ciclohexanol, 2-((dimetilamino)metil)-1-(3-metoxifenilo)-, cis-(+/-)-, también conocido como tramadol, Contramid);
8. F 98214TA (por FAES, España);
9. S 33005 ((-)-1-(1-Dimetilaminometil-5-metoxibenzociclobutan-1-il)ciclopentanol);
10. Análogos de tacrina, SIDR;
- (O) Inhibidores de la recaptación de la serotonina, norepinefrina y dopamina

1. Sibutramina (ciclobutanmetanamina, 1-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-alfa-(2-metilpropilo)-, o monohidrato del clorhidrato de la 1-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-alfa-(2-metilpropil)ciclobutanmetanamina, también conocido como monohidrato del clorhidrato de Sibutramina, BTS-54354, BTS-54505, BTS-54524, KES-524, MERIDIA, REDUCTIL, RADUCTIL, REDUCTASE, PLENTY, ECTIVA);
2. Venlafaxina (ciclohexanol, 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etilo], también conocido como WY 45030, WY 45651, WY 45655, DOBUPAL, EFECTIN, EFEXOR, EFFEXOR, ELAFAX, VANDRAL, TREVILOR);
3. Venlafaxina XR (ciclohexanol, 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etilo)-, clorhidrato, también conocido como EFFEXOR XR, EFFEXOR ER, EFFEXOR XL, EFFEXOR LP, DOBUPAL RETARD, VANDRAL RETARD, EFFEXOR-EXEL 75, EFEXOR XR, EFEXOR DEPOT, ELAFAX XR);
4. Venlafaxina (sistema de suministro de fármacos, liberación controlada oral OROS, también conocido como venlafaxina, OROS o EFEXOR XR)
5. (+)-Desmetilsibutramina (también conocida como DDMS, Didesmetilsibutramina-Sepracor);
6. BTS-74398 (1-[1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil]-2-(3-dimetilaminopropiltio)etanona, Abbott Pharmaprojects No. 6247);
7. Desmetilvenlafaxina (por Sepracor);

(P) Agentes supresores del apetito que actúan a través de los mecanismos de la dopamina

1. Apomorfina;

5 (Q) Inhibidores de la recaptación selectiva de la norepinefrina (noradrenalina)

1. Reboxetina ((2S)-rel-2-((R)-(2-
etoxifenoxi)fenilmetil)morfolina o morfolina, 2-[(2-etoxifenoxi)fenilmetilo]-,
(R,S)-, metansulfonato, también conocido como mesilato de reboxetina
10 (USAN), FCE 20124, FCE 21684, PNU 155950E, EDRONAX, PROLIFT,
VESTRA, IRENON, NOREBOX);

2. Tomoxetina ((gamma.R)-N-metil-gamma-(2-
metilfenoxi)bencenpropanamina, o clorhidrato de la (-)-N-Metil-3-fenil-3-(o-
toliloxi)-propilamina, también conocido como LY 139603, LY 135252, LY
15 139602);

3. Hidroxinortriptilina ((E)-10-11-dihidro-5-(3-
(metilamino)propiliden)-5H-dibenzo-(a,d)ciclohepten-10-ol);

4. LY 368975 (clorhidrato de la (R)-N-Metil-3-[2-
(metilsulfanil)fenoxi]-3-fenil-propilamina);

20

(R) Inhibidores combinados de la recaptación de la norepinefrina y la dopamina

1. Bupropion (1-(3-clorofenil)-2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-propanona, también conocido como clorhidrato de bupropion (USAN), bupropina, amfebutamona, BW 323U, WELLBUTRIN, QUOMEM o ZYBAN);
2. GW 320659 (clorhidrato de (2S-(2alfa,3alfa,5alfa))-2-(3,5-difluorofenil)-3,5-dimetil-2-morfolinol, también conocido como 1555, 1555U88, BW 1555U88);
3. Hidroxi bupropion (también conocido como bupropion, R-, o R-bupropion);
4. (-) Didesmetilsibutramina (también conocida como (S)-didesmetilsibutramina, desmetilsibutramina, (-)-DDMS o MERIDIA (urogenital));

(S) Inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y otros antagonistas del neurotransmisor mezclados

1. Zotepina (2-((8-clorodibenzo(b,f)tiepin-10-il)oxi)-N,N-dimetiletilamina, también conocida como LODOPIN, NIPOLEPT, ZOLEPTIL, ZOPITE, SETOUS, MAJORPIN);
2. MCI 225 (4-(2-fluorofenil)-2-metil-6-(piperacina-1-il)-3a,7a-dihidrotieno(2,3-d)pirimidina, o hidrato del clorhidrato de la 4-(2-fluorofenil)-6-metil-2-piperazinotieno[2,3-d]pirimidina);
3. A 75200 ((R*,R*)-(+,-)-3-fenil-1-((6,7,8,9-tetrahidronafto(1,2 d)-1,3-dioxol-6-il)metil)pirrolidina);

(T) Inhibidores combinados de la recaptación de la serotonina y antagonistas del receptor sigma

1. E-5296 (por Esteve, España);
2. E-6276 (por Esteve, España);
- 5 3. E-5842 (piridina, 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidro-1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butilo)-, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1));
4. E 5826 (sal de citrato de E-5842);

(U) Otros moduladores del neurotransmisor con actividad
10 inhibidora de la recaptación de la serotonina o norepinefrina

1. Pirlindol (1H-pirazino(3,2,1-jk)carbazol, 2,3,3a,4,5,6-hexahidro-8-metilo-, también conocido como CAS-125, Pirazidol, pirazidol, LIFRIL, IMPLEMENTOR);
2. NS-2330 (por NeuroSearch, Dinamarca);
- 15 3. VAN-H36 (por Vita-Invest, España);
4. UR 1827 (2-(1 -Bencilpiperidin-4-il)-1-[4-(5-metilpirimidin-4-ilamino)fenil]-1-etanona);

(V) C-75 (Inhibidor de la sintasa del ácido graso)
20

(W) S 15261 (éster 2-(2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilamino)etilico del ácido L-4-(2-(2-(9-fluorenil)acetamido)etil)benzoico)

(X) S 100B (factor neurotrófico)

(Y) Estimuladores de la función de la proteína de
desacoplamiento

5

(Z) Agonistas de la colecistoquinina

(AA) Andrógenos

1. deshidroepiandrosterona;
- 10 2. derivados de la deshidroepiandrosterona (tales como
etiocolandiona);

(BB) Testosterona

15 (CC) Esteroides anabólicos (por ejemplo, oxandrolona)

(DD) Hormonas esteroidales

(EE) Inhibidores de la amilasa

20

(FF) Agonistas/miméticos de la enterostatina

(GG) Antagonistas de la orexina/hipocretina

(HH) Antagonistas de la urocortina

(II) Agonistas de la bombesina

5 (JJ) Moduladores de la proteína cinasa A

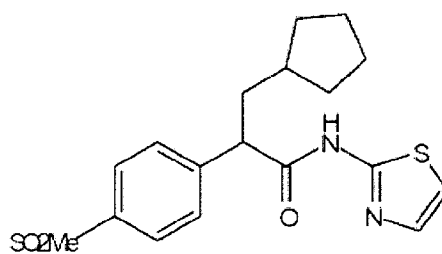
(KK) Miméticos del factor de liberación de la corticotropina

10 (LL) Miméticos del transcripto regulado por la cocaína y la
anfetamina

(MM) Miméticos del péptido relacionado con el gen de la
calcitonina

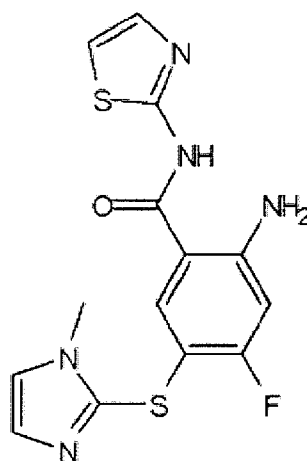
15 (NN) Nizatidina (Axiid)

Otros agentes útiles para la terapia de combinación de la
presente invención incluyen los moduladores de la glucocinasa:



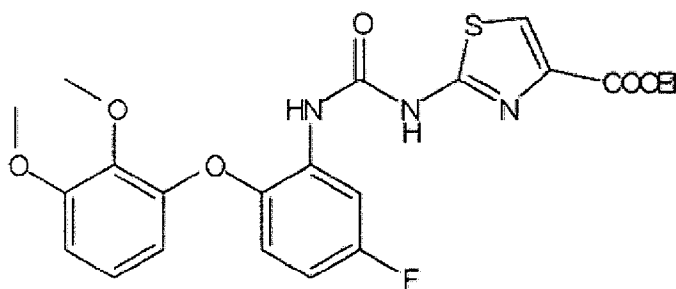
5

Ro-28-1675



10

Activador de la glucocinasa de Banyu/Merck

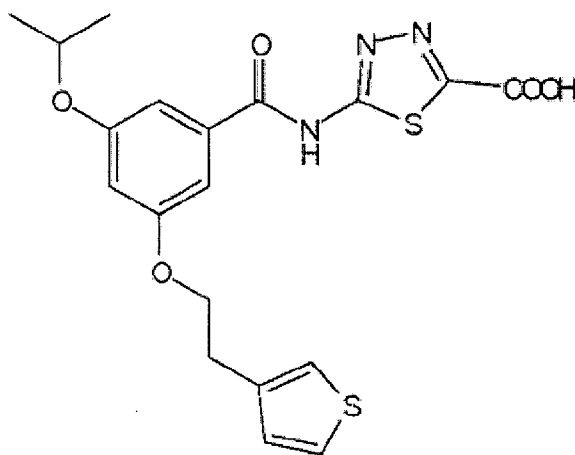


15

Novo Nordisk IV

20

5



Activador de la glucocinasa de Astra Zeneca

10

Los agentes antidiabéticos incluyen moduladores RXR tales como:

(1) bexaroteno (ácido 4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)etenil)benzoico, conocido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; también conocido como LGD 1069, LG 100069, 15 LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455);

(2) ácido 9-cis-retinoico;

(3) AGN-4326 (también conocido como ALRT-4204, AGN-4204, ALRT-326, ALRT-324 o LGD 1324);

(4) LGD 1324 (ALRT 324);

20

(5) LG 100754;

(6) LY-510929;

(7) LGD 1268 (ácido 6-(1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-ilcicloprop-1-il)nicotínico, conocido como ALRT 268 o LG 100268); y

(8) LG 100264.

5 Los agentes antidiabéticos también incluyen tiazolidinadiona y sensibilizadores de la insulina que no son de tiazolidinadiona, que disminuye la resistencia a la insulina periférica mejorando los efectos de la insulina en órganos y tejidos objetivo.

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

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

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

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

10 (5) 5-BTZD.

Además, las que no son tiazolidindionas que actúan como agentes sensibilizadores 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-
15 4)metilo-);

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

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

Otros agentes antidiabéticos también han mostrado tener actividad moduladora del PPAR, tales como PPAR gamma, SPPAR gamma,

y/o actividad agonista del PPAR delta/gamma. Los ejemplos se listan a continuación:

- (1) AD 5075;
- (2) R 119702 (clorhidrato de la (+ -)-5-(4-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil)thiazolin-2,4-diona, o CI 1037 o CS 011);
- (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 PPARdelta/ γ);
- (5) Tularik (agonista PPAR γ);
- (6) CLX-0921 (agonista PPAR γ);
- (7) CGP-52608 (agonista PPAR);
- (8) GW-409890 (agonista PPAR);
- (9) GW-7845 (agonista PPAR);
- (10) L-764406 (agonista PPAR);
- (11) LG-101280 (agonista PPAR);
- (12) LM-4156 (agonista PPAR);
- (13) Risarestat (CT-112);
- (14) YM 440 (agonista PPAR);
- (15) AR-H049020 (agonista PPAR);
- (16) GW 0072 (ácido 4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis(fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazolidinil)butil)benzoico);

- (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- (19) NN 622 (DRF 2725);
- (20) AR-H039242 (AZ-242);
- 5 (21) GW 9820 (fibrato);
- (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L-tirosina, conocida como GW 2331, agonista PPAR alfa/ γ);
- (23) SB 219994 (ácido (S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenpropanoico o
- 10 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 PPARalfa/ γ);
- (24) L-796449 (agonista PPAR alfa/ γ);
- 15 (25) Fenofibrato (ácido propanoico, 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilo-, éster 1-metiletilico, conocido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, agonista LIPIDIL MICRO PPAR alfa);
- (26) GW-9578 (agonista PPAR alfa);
- (27) GW-2433 (agonista PPAR alfa/ γ);
- 20 (28) GW-0207 (agonista PPAR γ);
- (29) LG-100641 (agonista PPAR γ);
- (30) LY-300512 (agonista PPAR γ);

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

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

(33) LG 100754 (agonista del receptor activado por el proliferador de la peroxisoma);

5 (34) LY-510929 (agonista del receptor activado por el 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,
10 LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); y

(36) GW-1536 (agonista PPAR alfa/γ).

Otros agentes sensibilizadores a la insulina incluyen, de manera no exclusiva:

(1) INS-1 (D-quiro inositol o D-1,2,3,4,5,6-
15 hexahidroxiciclohexano);

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

(3) inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK3);

(4) agonistas del adrenoceptor beta 3 tales como ZD 2079 (cloruro de (R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenoxi)etil)-N-(2-hidroxi-2-fenetil)amonio,
20 también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140;

(5) inhibidores de la glucógeno fosforilasa;

(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;
- 5 (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)benzoxazol);
- 10 (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)etílico del ácido (-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil)benzoico);
- 15 (16) AZM 134 (Alizima);
- (17) ARIAD;
- (18) R 102380;
- (19) PNU 140975 ácido
- 20 (1-(hidrazinoiminometil)hidracino)acético;
- (20) PNU 106817 ácido
- (2-(hidrazinoiminometil)hidracino)acético;

- (21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidindiona;
- (22) MXC 3255;
- (23) MBX 102;
- 5 (24) ALT 4037;
- (25) AM 454;
- (26) JTP 20993 (diéster dimetílico del ácido 2-(4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi)bencil)-malónico);
- 10 (27) Dexlipotam (ácido 5(R)-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico, también conocido como ácido (R)-alfa lipoico o ácido (R)-tióctico);
- (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);
- 15 (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidin-2,4-diona);
- (31) CRE 16336 (EML 16336);
- (32) HQL 975 (ácido 3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)fenil)-2(S)-(propilamin)propiónico);
- 20 (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-Indolil)etoxi)fenil)metil)tiazolidin-2,4-diona);
- (34) DRF 554158;
- (35) DRF-NPCC;

- (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900 o CLX 0901;
- (37) Inhibidores de la IkappaB Cinasa (IKK B)
- (38) Inhibidores de la proteína cinasa activada por el mitógeno (MAPK)
- 5 Estimuladores de la MAPK p38
 - (39) trifosfato de la fosfatidil-inositida
 - (40) inhibidores del receptor que recicla la insulina
 - (41) moduladores del transportador 4 de la glucosa
 - (42) antagonistas de TNF- α
- 10 (43) Antagonistas del antígeno 1 de la diferenciación celular en plasma (PC-1)
 - (44) inhibidores de la proteína de unión del adipocito lípido (ALBP / aP2)
 - (45) fosfoglicanos
- 15 (46) Galparan;
 - (47) Receptron;
 - (48) factor de maduración de la isleta celular;
 - (49) factor de potenciación de la insulina (IPF o factor 1 de potenciación de la insulina);
- 20 (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;

- (52) inhibidores de la fosfatasa glucosa-6;
- (53) proteína de transporte de la glucosa del ácido graso;
- (54) antagonistas del receptor glucocorticoide; y
- (55) Moduladores de la glutamina:fructosa-6-fosfato
5 amidotransferasa (GFAT).

Los agentes antidiabéticos pueden incluir además biguanidas, que disminuyen la producción de glucosa del hígado e incrementan la recaptación de la glucosa. Los ejemplos de biguanidas incluyen metformina, tal como:

- 10 (1) 1,1-dimetilbiguanida (por ejemplo, Metformin-DepoMed, Metformin-Biovail Corporation, o METFORMIN GR (polímero de retención de la metformina gástrica)); y

- (2) clorhidrato de metformina (monohidrato de la diamida N,N-dimetilimidodicarbonimídica, también conocido como LA 6023, BMS
15 207150, GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR.

Además, los agentes antidiabéticos incluyen inhibidores de la alfa-glucosidasa, que inhiben la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa a glucosa, retrasando por lo tanto en digestión de los carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos se rompen posteriormente en
20 el intestino, reduciendo el pico postprandial de la glucosa. Los ejemplos de los inhibidores de la alfa-glucosidasa 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 conocido como AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA o ASCAROSE);

(2) Miglitol (3,4,5-piperidinatriol, 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-, (2R(2alfa,3beta,4alfa,5beta))- o (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil-3,4,5-piperidinatriol, también conocido como BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);

(3) CKD-711 (0-4-desoxi-4-((2,3-epoxi-3-hidroximetil-4,5,6-trihidroxiciclohexan-1-il)amino)-alfa-b-glucopiranosil-(1-4)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranososa);

(4) emiglitato 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-piperidinatriol, 2-(hidroximetil)-1-metilo-, (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-(hidroximetilo)-, también conocido como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

Los agentes antidiabéticos también incluyen insulinas tales como insulinas regulares o de corta acción, de acción intermedia y de acción larga,

insulina no inyectable o insulina inhalada, insulina selectiva del tejido, glucofosfocinina (D-quiirinositol), análogos de la insulina tales como moléculas de insulina con diferencias menores en la secuencia de aminoácidos natural y moléculas pequeñas de miméticos de insulina (miméticos de insulina), y moduladores del endosoma. Los ejemplos incluyen, de manera no exclusiva:

- (1) Biota;
- (2) LP 100;
- (3) (SP-5-21)-oxobis(1-pirrolidincarboditioato-S,S')vanadio,
- 10 (4) insulina aspart (insulina humana (ácido 28B-L-aspartico) o B28-Asp-insulina, también conocido como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX o NOVOLOG);
- (5) insulina detemir (29B-(N6-(1-oxotetradecil)-L-lisina)-(1A-21A), (1B-29B)-Insulina o NN 304 humana);
- 15 (6) insulina lispro (insulina "28B-L-lisina-29B-L-prolina humana, o análogo de la insulina Lys(B28), Pro(B29) humana, también conocida como insulina lys-pro, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25 o HUMALOG MIX 50/50);
- (7) insulina glargine (insulina HOE 901 (A21-glicina, B31-arginina, B32-arginina) humana, también conocida como LANTUS, OPTISULIN);
- 20 (8) Suspensión de insulina Zinc, extendida (Ultralente), también conocida como HUMULIN U o ULTRALENTE;

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

(10) HUMULIN 50/50 (isofan insulina al 50% e inyección de
5 insulina al 50%);

(11) HUMULIN 70/30 (isofan insulina al 70% NPH e inyección de insulina al 30%), también conocido como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prellenada;

(12) suspensión de isofan insulina tal como NPH ILETIN II,
10 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;

15 (15) LY 197535; (16) L-783281; y

(17) TE-17411.

Los agentes antidiabéticos también pueden incluir los moduladores de la secreción de insulina tales como:

(1) péptido 1 similar al glucagon (GLP-1) y sus miméticos;

20 (2) péptido insulínico de la glucosa (GIP) y sus miméticos;

(3) exendina y sus miméticos;

(4) inhibidores de la dipeptidil 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 5 728A, LAF-237);

(4b) Sitagliptina, también conocida como Januvia;

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

(4d) TSL 225 ácido (triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3- 10 carboxílico);

(4e) Pirroliduro de Valina (valpir);

(4f) 1-aminoalquilisoquinolinon-4-carboxilatos y análogos de los mismos;

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

15 (4h) TMC-2A, TMC-2B o TMC-2C;

(4i) Nitrilos dipeptídicos (2-cianopirroloduros);

(4j) Inhibidores de CD26; y

(4k) SDZ 274-444;

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

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

Los agentes antidiabéticos bien conocidos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGI (Inhibidores de la Alfa-Glucosidasa; por ejemplo, Glyset), agonistas de PPAR alfa, y agonistas de PPAR gamma y agonistas de PPAR alfa/gamma dobles.

- 5 Los ejemplos de agentes que disminuyen los lípidos incluyen secuestrantes del ácido biliar, derivados de ácido fólico, 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,
- 10 Novartis) y formas de liberación extendida de 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 antihipertensivos, tales como inhibidores de la enzima que
- 15 convierte la angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec y Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tales como Cardura, Dibenzyliline, Hylorel, Hytrin, Minipress y Minizide) bloqueadores alfa/beta adrenérgicos (tales como Coreg, Normodyne y Trandate), bloqueadores del canal de calcio (tales como Adalat, Calan,
- 20 Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor y Verelan), diuréticos, antagonistas del receptor de la angiotensina II (tales como Atacand, Avapro, Cozaar y Diovan), bloqueadores beta adrenérgicos (tales como Betapace,

Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL y Zebeta), vasodilatadores (tales como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titrados, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Rocío Nitrolingual, Nitrostat y Sorbitrate), y combinaciones de los mismos
 5 (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

Además, un segundo modulador del ERR- α , como se describió anteriormente en las Secciones B) y E), también puede utilizarse como un
 10 tercer agente antidiabético, con la condición de que sea diferente del primer modulador del ERR- α .

F) Ejemplo biológico

Ensayo TR-FRET

Se realizaron experimentos de Transferencia de Energía con
 15 Resonancia con Fluorescencia Resuelta con el Tiempo (TR-FRET) para examinar la respuesta funcional de los ligandos de ERR1 (también conocido como ERR- α o ERR-1). El ensayo TR-FRET descrito en la presente se basó en la conformación del ERR1 para unirse a un péptido coactivador: cuando un compuesto de prueba se une a un ERR1 y altera su conformación, puede
 20 romper la unión del péptido coactivador. Los componentes de este ensayo secundario homogéneo incluyeron: el LBD de ERR1 marcado con ^6His , un polipéptido coactivador hSRC2 marcado con GST y un par donador/aceptor fluorescente de CIS bio international htrf/bioassays (Bedford, MA) utilizando

tanto una marca de Criptato de Europio α -GST (Eu) como un fluoróforo de α^6 His-XL665 (aloficocianina).

Para las mediciones de TR-FRET, la reacción se amortiguó en Tris 25 mM pH 8, Hepes 2.5 mM, KCl 20 mM, DTT 1 mM y 0.05 mg/mL de BSA (-lípidos). Las concentraciones finales de los reactivos fueron de LBD de ERR1 6 nM, péptido GST-SRC-2 6nM, criptato de Eu 30 nM y XL665 7.5 nM. Las reacciones de dejaron alcanzar el equilibrio a 25°C durante 4-18 horas antes de recolectar los datos en el Analyst de LJI Biosystems (Molecular Devices Sunnyvale, CA). Como un método resuelto con el tiempo, las muestras se excitaron a 340 nM y la emisión se recolectó durante 1 ms a 615 y 665 nm con retardos de 400 y 75 μ s, respectivamente. Las curvas de respuesta a la dosis se ajustaron utilizando una ecuación hiperbólica y los datos reportados son el promedio de 3 experimentos independientes.

Los compuestos listados en los Cuadros II siguiente se probaron en el ensayo anterior, y todos son moduladores activos del ERR1.

CUADRO II
Datos TR-FRET

COMPUESTO #	EC50 TR-FRET (μ M)
1	0.054
2	0.13
3	1.03
4	0.55
5	0.57

5	6	0.51
	8	0.55
	9	0.48
	10	0.012
	11	0.48
	12	0.15
	13	0.18
	14	0.20
	15	0.037
	16	0.60
	17	0.10
	18	0.52
	19	0.12
	20	0.38
	21	0.43
10	22	0.48
	23	0.48
	24	0.001
	25	0.015
	26	1
	27	0.33
	28	0.44
	29	0.18
	30	0.008
	31	0.033

Estudios in vivo

Modelo de la obesidad en ratones AKR/J

20 Los ratones AKR/J son un modelo poligénico de la obesidad inducida por la dieta, caracterizado or hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia. Los ratones AKR/J se recibieron a las siete semanas de edad y se dejaron aclimatar durante una semana y a continuación se pusieron a una dieta alta

en grasas (45% de las calorías de la grasa) durante cinco semanas. Los animales se trataron durante cinco días con 3 mpk (mg/kg) y 30 mpk del Compuesto 1 (Ejemplo 1) dado oralmente dos veces al día. La ingesta de alimento se midió en el día cuatro. En el día cinco, antes de las necropsias, el peso corporal se registró y la composición del cuerpo se midió mediante Q-RMN (Resonancia Magnética Nuclear Cuantitativa). Los animales se anestesiaron con dióxido de carbono y la sangre se recolectó mediante punción cardíaca. El plasma se obtuvo mediante centrifugación y se utilizó para determinar los niveles de insulina circulante y las químicas clínicas, incluyendo pruebas de las funciones del hígado, utilizando equipos comercialmente disponibles de acuerdo a las instrucciones de los fabricantes. Varios tejidos se recolectaron, se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C para uso adicional.

Los resultados de este estudio utilizando el Compuesto 1 se muestran en la Figura 1 y en los Cuadros III y IV (significancia utilizada en todos los estudios *in vivo*: * indica $p < 0.05$; ** indica $p < 0.01$; *** indica $p < 0.001$).

Como se muestra en la Figura 1, el Compuesto 1 (Ejemplo 1) reduce el peso corporal y reduce la ingesta de alimento. De manera similar, el Cuadro III demuestra una reducción en la grasa corporal total, así como en el por ciento de grasa corporal versus el control del vehículo.

CUADRO III

Efecto del Compuesto 1 (Ejemplo 1) en la composición corporal

		Vehículo	3 mpk	30 mpk
	Grasa corporal total (g)	3.96 ± 0.35	3.87 ± 0.29	2.7 ± 0.2**
5	Masa magra (g)	20.5 ± 0.4	20.2 ± 0.3	20.0 ± 0.2
	% de grasa corporal	13.5 ± 1.2	12.7 ± 0.8	9.3 ± 0.6 **

El Cuadro IV demuestra una reducción de los niveles de insulina
circulantes y una disminución de los niveles de triglicéridos versus el control
10 del vehículo.

CUADRO IV

Efecto del Compuesto 1 (Ejemplo 1) en los parámetros metabólicos

		Vehículo	3 mpk	30 mpk
15	Insulina ng/mL	8.5 ± 0.9	9.6 ± 1.5	2.8 ± 0.8 ***
	Triglicérido (mg/dL)	159.1 ± 19.5	160.0 ± 18.9	80.0 ± 9.8 **
	Glucosa (mg/dL)	163.9 ± 6.8	165.0 5.0	185.0 V 10.01
	FAA (Acidos grasos libres): NEFA (Acidos grasos no esterificados), nM	0.53 ± 0.04	0.59 ± 0.07	0.41 ± 0.05
20	3-hidroxi-butilato (x 10-5)	8.9 ± 0.8	8.9 ± 0.8	12.6 ± 1.8

Modelo de ratón C57/BL6 de la obesidad inducida por la dieta

Los ratones C57/BL6 que se pusieron a una dieta alta en grasa están caracterizados por hipertrigliceridemia, tolerancia disminuida a la glucosa y desarrollo de esteatosis hepática. Cuarenta ratones C57/BL6 macho se recibieron a las siete semanas de edad, se dejaron aclimatar durante una semana, se pusieron a una dieta alta en grasas (Dieta de Prueba 58Y1, 60% de las calorías de la grasa) durante 6 semanas y a continuación se alojaron solos con la misma dieta durante cinco semanas adicionales. La composición de la masa corporal y la insulina se utilizaron para aleatorizar a los animales en tres grupos. Los ratones se dosificaron una vez al día con el vehículo, 10 mpk y 30 mpk del Ejemplo 1 durante dieciocho días. El vehículo utilizado en este estudio consistió de vitamina E-TEPG al 15% (Tocoferol y Polietilenglicol), PEG400 al 30% y agua al 55%. Diez animales adicionales se mantuvieron con una dieta baja en grasas (4% de las calorías de la grasa) y durante el curso del estudio, se les proporcionó el vehículo oralmente una vez al día. La sangre se recolectó de la cola para evaluar los niveles de glucosa, triglicéridos, FFA y de insulina. El peso corporal y la composición corporal también se registraron. Tras la necropsia, los animales se sangraron a través del seno orbital bajo anestesia de CO₂:O₂, se sacrificaron y varios tejidos se recolectaron y congelaron en nitrógeno líquido para el almacenamiento a -80°C para uso adicional. Las muestras de plasma en suero se prepararon mediante centrifugación en tubos que contienen EDTA, se transfirieron a placas de 96 pozos y se almacenaron a -80°C. Los niveles de insulina, FFA y

triglicéridos se obtuvieron vía el sangrado de la cola en el Día 10. En el día catorce, se hizo una OGTT (Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral) para determinar las velocidades de disposición de la glucosa en los ratones C57Bl6 tratados con el compuesto.

5 Los resultados de este estudio utilizando el Compuesto 1 se muestran en la Figura 2 y los Cuadros V-VII. Como se muestra en la Figura 2 y el Cuadro VI, el Compuesto 1 (Ejemplo 1) reduce la glucosa en plasma con ayuno después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral. De manera similar, los Cuadros V y VII demuestran una reducción en los parámetros
10 metabólicos, tales como los niveles de triglicéridos, ácidos grasos libres e insulina versus el control del vehículo en una dieta alta en grasas.

CUADRO V

Efecto en los parámetros metabólicos después de 10 días de tratamiento
15 **de ratones C57Bl6 con el Compuesto 1**

20

	Vehículo, Dieta alta en grasas (HFD)	Compuesto 1 10 mpk (HDF)	Compuesto 1 30 mpk (HFD)	Alimento con el vehículo (dieta baja en grasas)
Triglicéridos, mg/dL	72	58**	59**	67
FFA, mEq/L	0.64	0.38*	0.40*	0.49
Insulina, µg/L	2.5	1.4*	1.3*	1.3*

CUADRO VI

Efecto del Compuesto 1 en el AUC (Area Bajo la Curva) de la glucosa en la OGTT DIO C57/BL6 después de 14 días de tratamiento

5

Tratamiento	AUC 0-60 minutos (mg/dL/1 hora)	AUC 0-120 minutos (mg/dL/2 horas)
Vehículo	17043	29863
Compuesto 1 10 mpk	15077	27984
Compuesto 1 30 mpk	14425*	28540

CUADRO VII

Efecto del Compuesto 1 en los parámetros metabólicos en DIO C57/BL6 tratados durante 18 días

10

	Vehículo	10 mpk	30 mpk
Triglicéridos (mg/dL)	174	123	58***
Glucosa (mg/dL)	192	176	174
FFA (NEFA, mEq)	0.70	0.49	0.38*
3-hidroxi-butirato (x 10-5)	6.1	6.0	9.1*
LDL mg/dL	12	12	7*

15

Modelo de la rata ZDF diabética

La rata ZDF es un modelo monogénico de la Diabetes del Tipo II.

20

Tiene una mutación en el gen *fa* que trunca el receptor de la leptina y evita su interacción con su hormona peptídica. Esta mutación resulta en un fenotipo hiperfágico y el roedor desarrolla obesidad, hiperlipidemia, hiperglucemia con el ayuno y Diabetes del Tipo II. El modelo a las 7 siete semanas de edad

desarrolla hiperinsulemia seguida por la pérdida de la glucosa estimulada por la secreción de la insulina debido a una falla de las isletas beta. Cincuenta ratas ZDF *fa/fa* macho se recibieron a las cuatro semanas de edad y se dejaron aclimatar durante una semana. A las cinco semanas de edad, los animales se alojaron solos en jaulas en una sala con temperatura controlada con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se dejaron con acceso *ad libitum* al agua y al alimento y a través del estudio, se mantuvieron con una dieta de Purina 5008. Los animales se clasificaron en cinco grupos basándose primero en los niveles de glucosa y a continuación en el peso corporal (los niveles de glucosa en estado alimentado y el peso corporal promedio a las 7 semanas de edad fueron de 488 mg/dL y 282 gramos, respectivamente). A los animales se les proporcionó el Compuesto 1 oralmente una vez al día durante 25 días en la mañana a 3 mpk, 10 mpk y 30 mpk. Un grupo separado se dosificó diariamente con el vehículo. El vehículo utilizado para el Compuesto 1 en este estudio consistió de VE-TEPG al 15%, PEG400 al 30% y agua al 55%. La ingesta de alimento, el peso corporal, los niveles de glucosa, insulina, triglicéridos y ácidos grasos se verificaron a través del estudio utilizando la sangre recolectada de la vena de la cola. En el día 11 del estudio, se realizó una prueba de tolerancia a la insulina (ITT) para evaluar la sensibilidad a la insulina periférica. En el día 19, se realizó una OGTT para valorar las velocidades de disposición de la glucosa. El análisis de la composición corporal, juzgada mediante Q-RMN, se hizo en el día 0 y en el día 19 del estudio. En el día de la necropsia, las ratas se sangraron a través del seno

orbital bajo anestesia con $\text{CO}_2:\text{O}_2$. Los animales se sacrificaron y varios tejidos se recolectaron, se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C . Las muestras de plasma en suero se prepararon mediante centrifugación en tubos que contienen EDTA, se transfirieron a placas de 96
5 pozos y se almacenaron a -80°C . Los resultados de este estudio utilizando el Compuesto 1 se muestran en las Figuras 3-9 y en los Cuadros VIII-IX.

Como se muestra en la Figura 3, el Compuesto 1 (Ejemplo 1) reduce los niveles de triglicéridos y ácidos grasos libres en estado alimentado versus el control del vehículo. La Figura 4 demuestra una reducción en los
10 niveles de glucosa circulantes tras el suministro intraperitoneal de la insulina. La Figura 5 representa una reducción en los niveles de glucosa con el ayuno después de 16 horas de ayuno. La Figura 6 ilustra los efectos del Compuesto 1 en la disminución de la glucosa en plasma con el ayuno después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral, mientras que la Figura 7 ilustra un
15 incremento en los niveles de liberación de insulina después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral. La Figura 8 demuestra una disminución de los niveles de glucosa en estado alimentado, así como una reducción en los niveles de Hb1Ac y la Figura 9 muestra el efecto del Compuesto 1 en incrementar los niveles de insulina en plasma en estado alimentado y el
20 contenido de insulina pancreática. El Cuadro VIII ilustra el efecto del Compuesto 1 en el peso corporal y la ingesta de alimento y el Cuadro IX demuestra una disminución de los niveles de los triglicéridos y la cetona en plasma.

CUADRO VIII

Efecto del Ejemplo 1 en el peso corporal, ingesta de alimento y composición corporal

5		Cambio en el peso corporal (0-25 días)	Ingesta de alimento total (0-25 días)	% de Grasa Día 18
	Vehículo	46.3	774	55
	3 mpk Compuesto 1	62.7*	727	58**
	10 mpk Compuesto 1	49.3	720	59**
10	30 mpk Compuesto 1	65.3*	703**	60***

CUADRO IX

Efecto del Compuesto 1 en los parámetros metabólicos en el estudio de la eficacia en la rata ZDF de 26 días

15		Vehículo	3 mpk	10 mpk	30 mpk
	Triglicéridos (mg/dL)	608.56	596.33	402.39**	320.94***
	Glucosa (mg/dL)	609.92	584.88	549.63	545.64
	FFA (NEFA, mM)	0.62	0.65	0.54	0.48
	Cetona (umol/L)	192.99	183.97	144.61	134.84*
20	Colesterol mg/dL	138.91	145.70	156.08*	169.92**

Modelo de la rata ZDF diabética a 0.08, 0.4, 2 and 10 mpk

Brevemente, sesenta y cinco ratas ZDF *fa/fa* macho se recibieron a las cuatro semanas de edad y se dejaron aclimatar durante una semana. A las cinco semanas de edad, los animales se alojaron solos en jaulas en una sala con temperatura controlada con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Se les dejó acceso *ad libitum* al agua y al alimento y a través del estudio se mantuvieron con una dieta de Purina 5008. Los animales se clasificaron en cinco grupos basándose primero en los niveles de glucosa y a continuación en el peso corporal (los niveles de glucosa en estado alimentado y el peso corporal promedio a las 7 semanas de edad fueron de 517 mg/dL y 293 gramos, respectivamente). A los animales se les proporcionó el Compuesto 1 oralmente una vez al día durante 28 días en la mañana a 0.08, 0.4, 2.0 y 10 mpk. El vehículo utilizado para el Compuesto 1 en este estudio consistió de VE-TEPG al 15%, PEG400 al 30% y agua al 55%. La ingesta de alimento, el peso corporal, los niveles de glucosa, insulina, triglicéridos y ácidos grasos se verificaron a través del estudio utilizando la sangre recolectada de la vena de la cola. En el día 16 del estudio, se realizó una prueba de tolerancia a la insulina (ITT) para evaluar la sensibilidad a la insulina periférica. En el día 22, se realizó una OGTT para valorar las velocidades de disposición de la glucosa. En el día de la necropsia, las ratas se sangraron a través del seno orbital bajo anestesia con CO₂/O₂. Los animales se sacrificaron y varios tejidos se recolectaron, se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C. Las muestras de plasma en suero

se prepararon mediante centrifugación en tubos que contienen EDTA, se transfirieron a placas de 96 pozos y se almacenaron a -80°C . Los resultados de este estudio utilizando el Compuesto 1 se muestran en la Figura 10 y en los Cuadros X-XI.

- 5 Como se muestra en la Figura 10, el Compuesto 1 (Ejemplo 1) demuestra una reducción en los niveles de glucosa circulante tras el suministro intraperitoneal de insulina. La Figura 11 demuestra una reducción en los niveles de glucosa con el ayuno después de 4 y 16 horas de ayuno. La Figura 12 ilustra los efectos del Compuesto 1 en la reducción de la glucosa en
- 10 plasma con el ayuno después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral. La Figura 13 demuestra la disminución de los niveles de glucosa en plasma en estado alimentado mientras que la Figura 14 ilustra el efecto en los niveles de liberación de la insulina pancreática total. El Cuadro X ilustra el efecto del Compuesto 1 en el peso corporal y en la ingesta de alimento y el Cuadro XI
- 15 demuestra una disminución en los niveles de glucosa y la cetona en plasma.

CUADRO X

Efecto del Compuesto 1 en el peso corporal, ingesta de alimento y composición corporal

	Cambio en el peso corporal (0-28 días)	Ingesta total de alimento (0-28 días)
Vehículo	69.4	821.0
0.08 mpk compuesto 1	71.7	804.5
0.4 mpk compuesto 1	61.9	792.3
2.0 mpk compuesto 1	80.4	792.6
10 mpk compuesto 1	95.4	771.4

CUADRO XI

Efecto del Ejemplo 1 en los parámetros metabólicos en el estudio de la eficacia de ZDF de 28 días

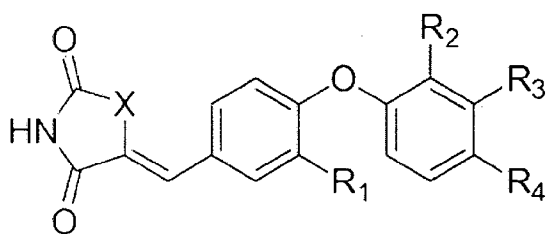
	Vehículo	0.08 mpk	0.4 mpk	2.0 mpk	10.0 mpk
Triglicéridos (mg/dL)	7.4	770	672	605	506
Glucosa (mg/dL)	445	444	419	376	274*
FFA (NEFA, mM)	0.93	1.2	0.61	0.87	0.75
Cetona (umol/L)	133	162	113	95*	85*
Colesterol mg/dL	113	118	119	117	121
% de Hb1Ac	10.1	10.1	10.0	8.8	7.7

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con los ejemplos proporcionados para propósito de

ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales, puesto que entran en el alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

10 en donde R_1 es halo, alquilo de C_{1-4} sustituido opcionalmente, alcoxi de C_{1-4} sustituido opcionalmente o hidroxilo; R_2 se selecciona de alquilo de C_{1-3} sustituido con halo, ciano, halo, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)O$ -alquilo de C_{1-4} , de manera alterna, R_2 está enlazado junto con R_3 para formar un arilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_2 y R_3 se muestran unidos; R_3 es H, o de manera alterna, R_3 está enlazado junto con R_2 para formar un arilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_3 y R_2 se muestran unidos; R_4 es halo, ciano, $-C\equiv CH$, alquilo de C_{1-3} sustituido con halo, $-C(O)O$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(O)NH_2$ o $-S(O_2)$ -alquilo de C_{1-4} ; y X es S u O; o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, 15 isómero cis-trans, racemato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 20

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 es OH, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-2} , F, Cl o Br.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2,
5 caracterizado además porque R_1 es $-O-CH_3$ u $-O-CH_2CH_3$.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 es CF_3 , $-C(O)NH_2$, CN, $-C(O)O-CH_3$, Cl o Br.

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

10 6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 está enlazado junto con R_3 para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_2 y R_3 se muestran unidos.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 es CF_3 y R_3 es H, o de manera alterna, R_2
15 está enlazado junto con R_3 para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_2 y R_3 se muestran unidos.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es Br, ciano, CF_3 , $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$ o $-S(O_2)-CH_3$.

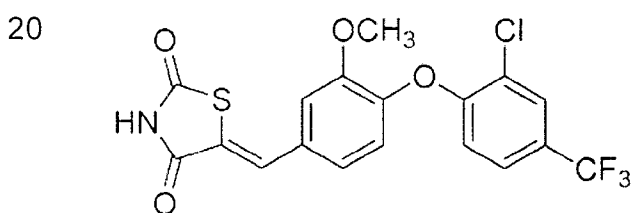
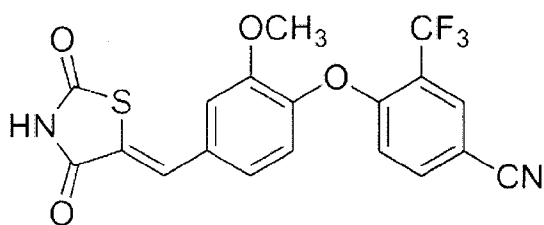
20 9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque R_4 es ciano, $-C(O)O-CH_3$ o $-C(O)NH_2$.

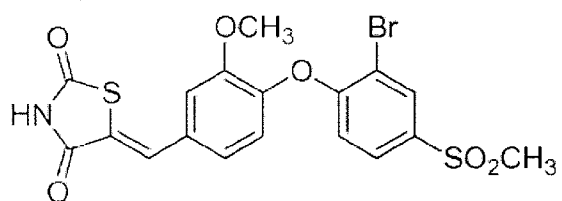
10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es S.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 es OH, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-2} , F, Cl, o Br; R_2 es CF_3 , $-C(O)NH_2$, CN, $-C(O)O-CH_3$, Cl o Br; o de manera alterna, R_2 está enlazado junto con R_3 para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_2 y R_3 se muestran unidos; R_4 es Br, ciano, CF_3 , $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$ o $-S(O_2)-CH_3$; y X es S; o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato, isómero cis-trans, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

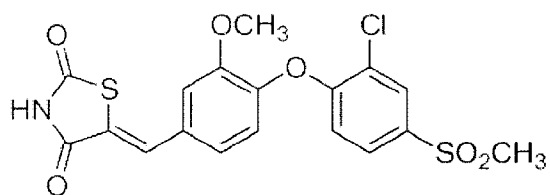
12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque R_1 es alcoxi de C_{1-2} ; R_2 es CF_3 , o de manera alterna, R_2 está enlazado junto con R_3 para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al cual R_2 y R_3 se muestran unidos; y R_4 es ciano, $-C\equiv CH$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)NH_2$ o $-S(O_2)-CH_3$.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de

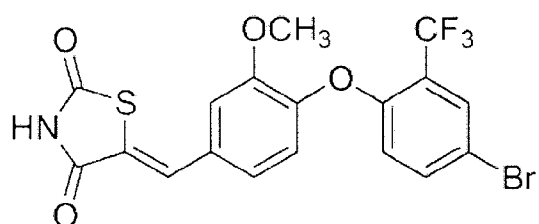




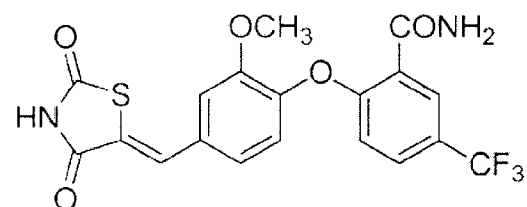
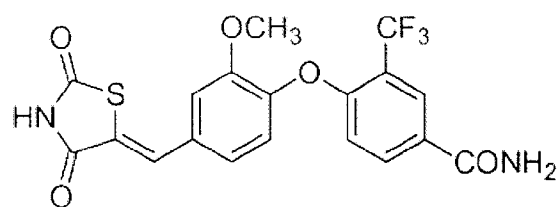
5



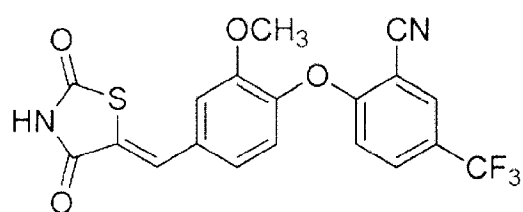
10

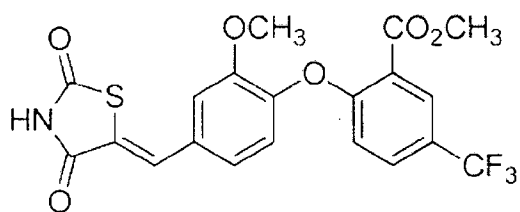


15

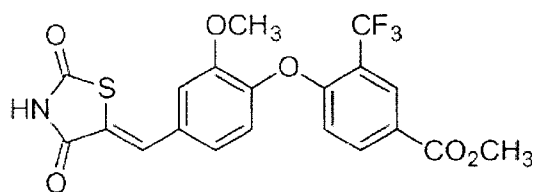


20

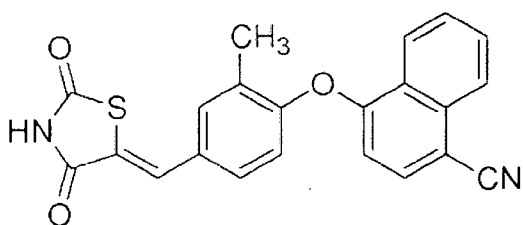




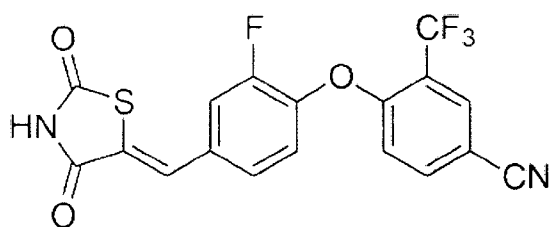
5



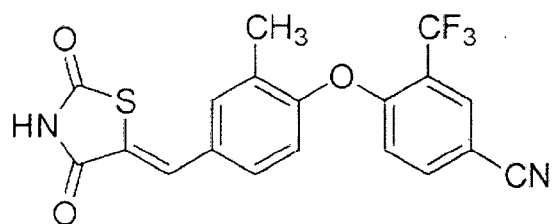
10

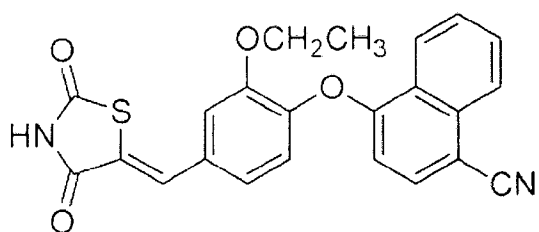


15

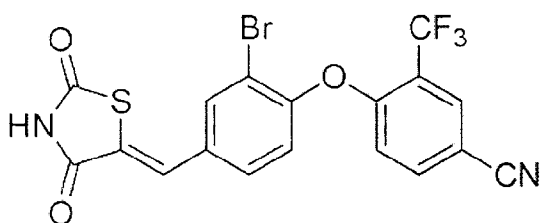


20

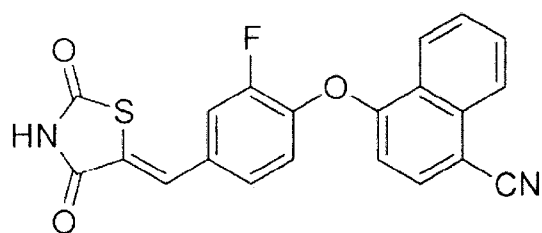




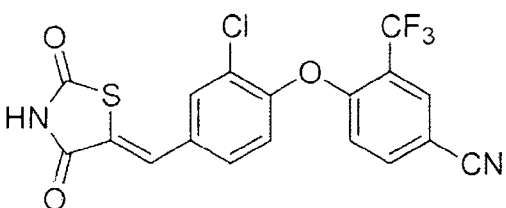
5



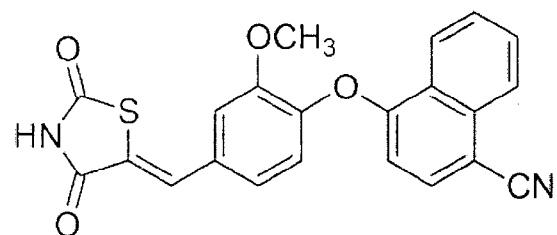
10

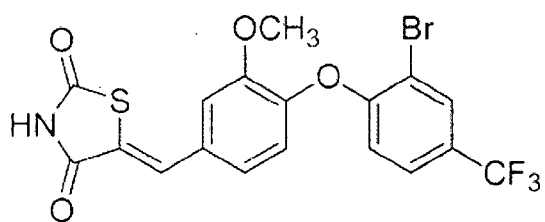


15

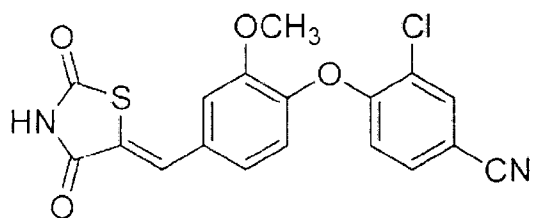


20

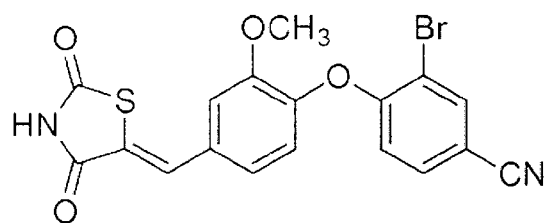




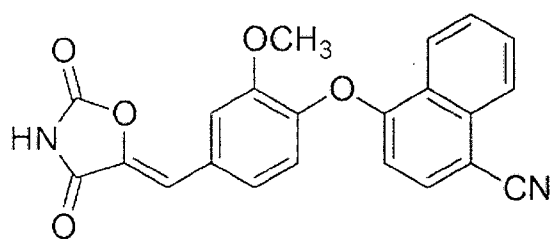
5



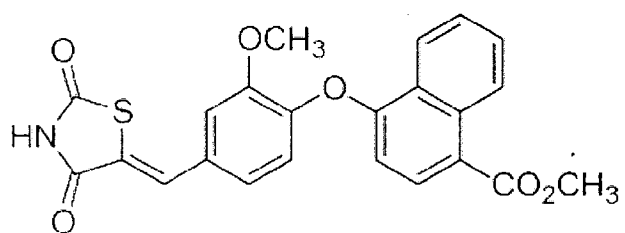
10

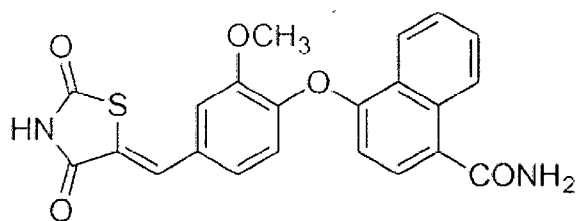


15

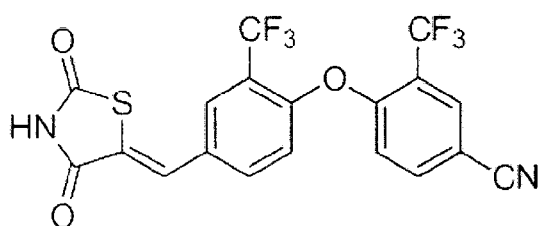


20

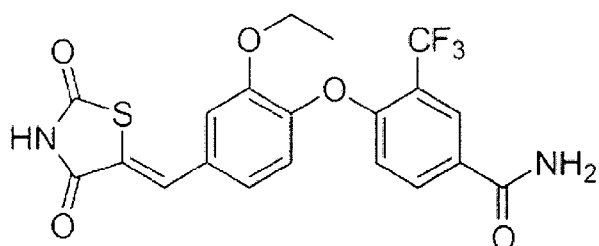




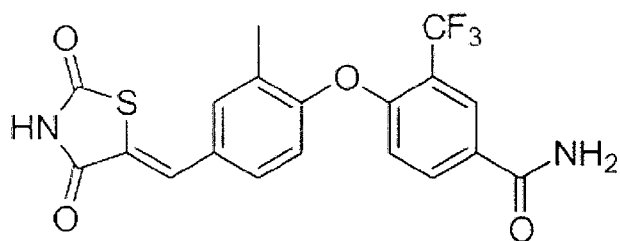
5



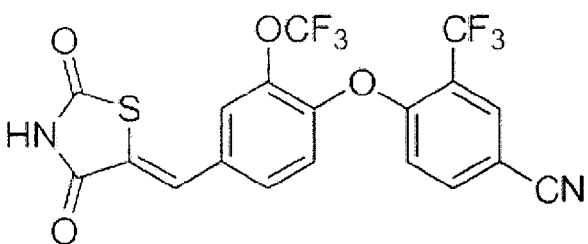
10



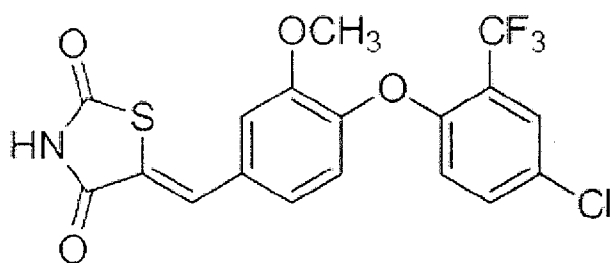
15



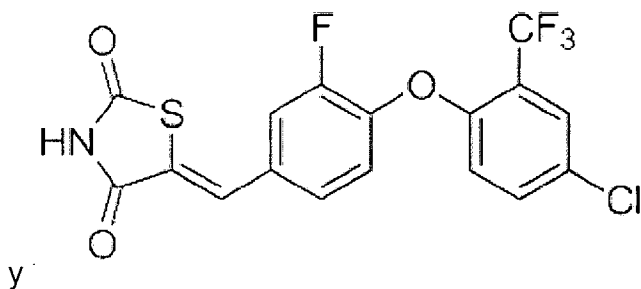
20



5



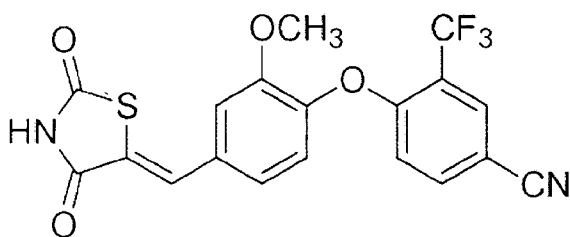
10



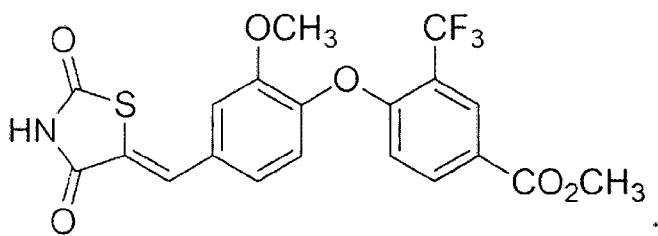
y

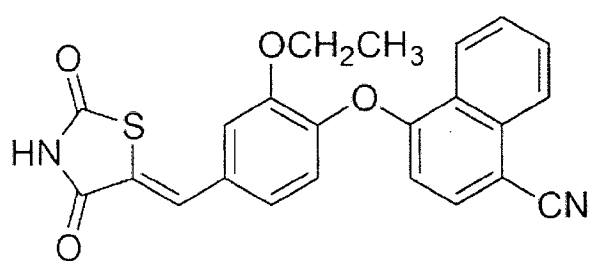
14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de

15

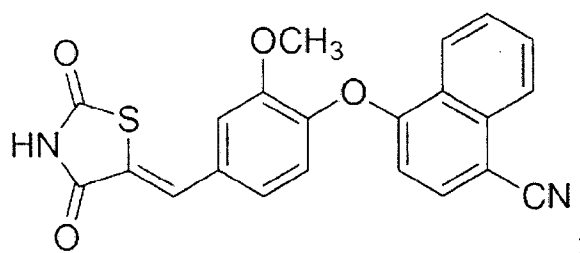


20

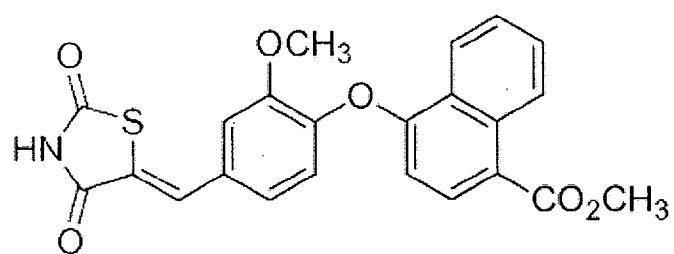




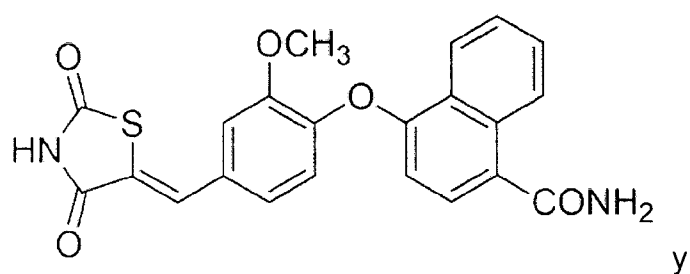
5



10

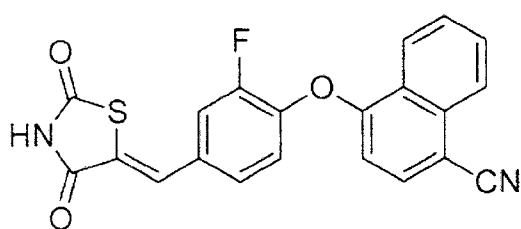


15

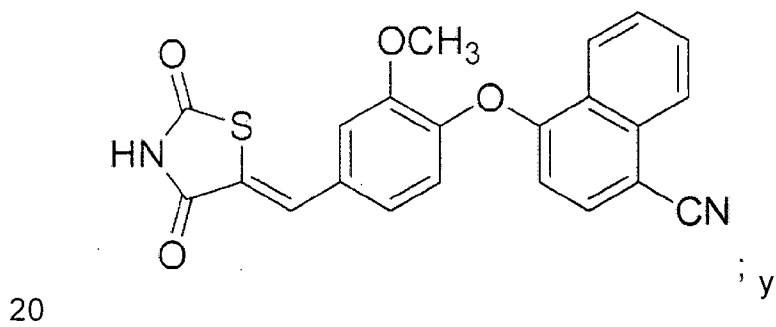
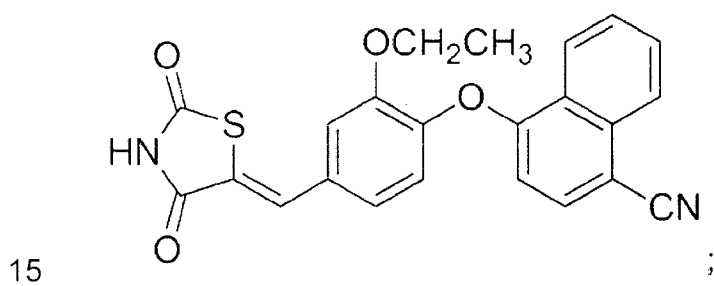
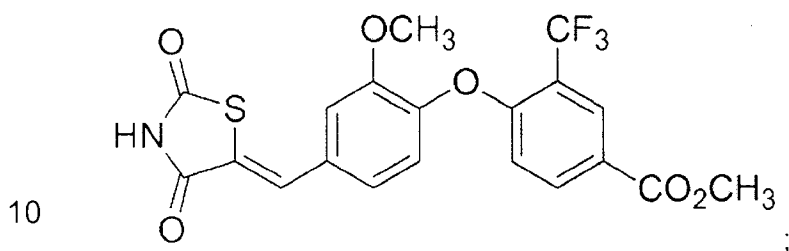
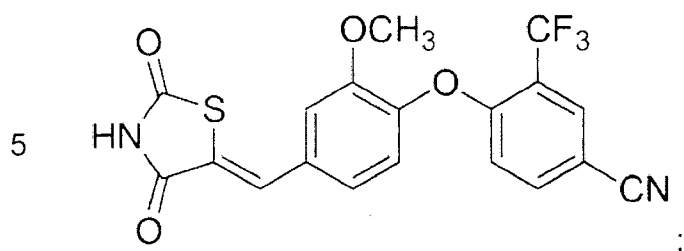


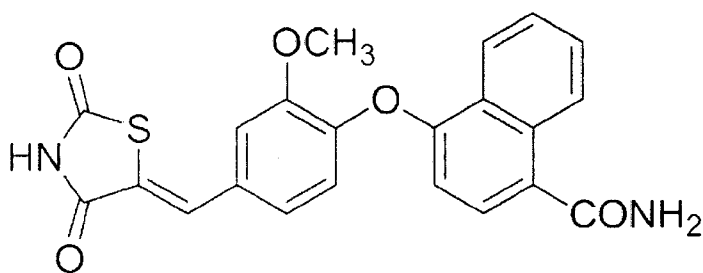
y

20



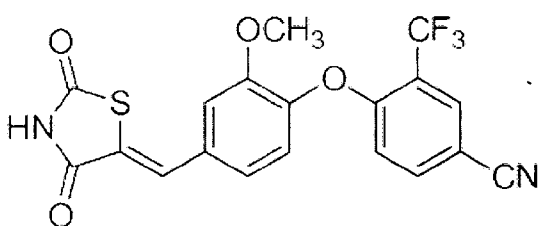
15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque se selecciona de





5

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque es



10

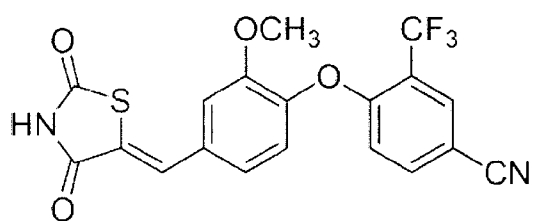
17.- Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

15

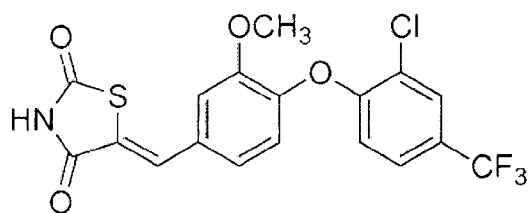
18.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada además porque comprende al menos un agente, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor adicional para tratar, aliviar o hacer más lenta la progresión de una enfermedad mediada por el ERR- α .

20

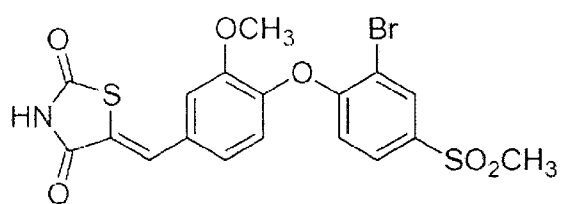
19.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque comprende al menos un compuesto seleccionado de



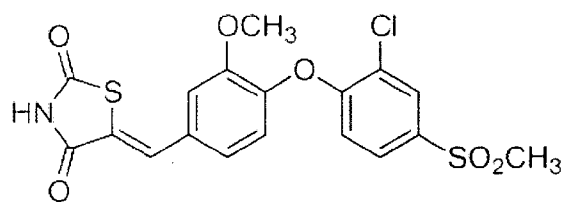
5



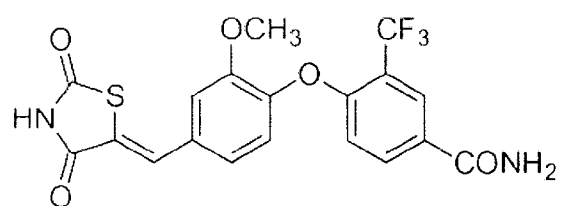
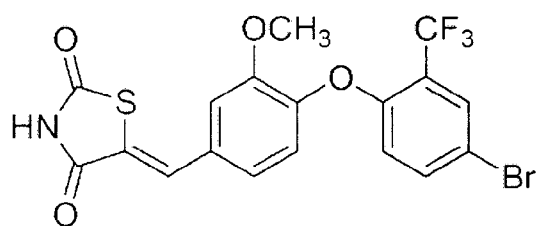
10

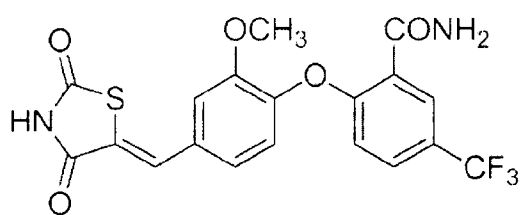


15

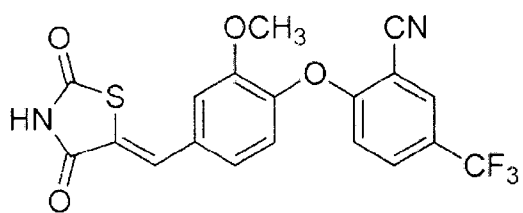


20

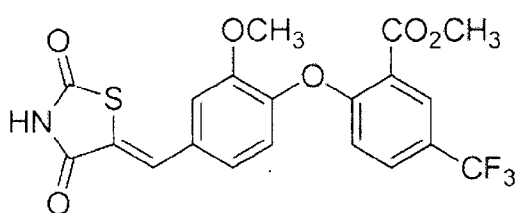




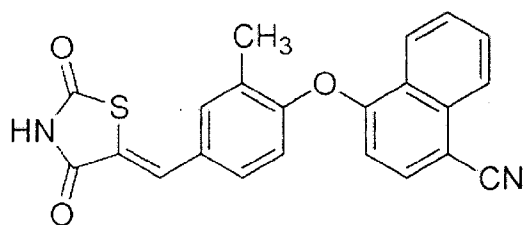
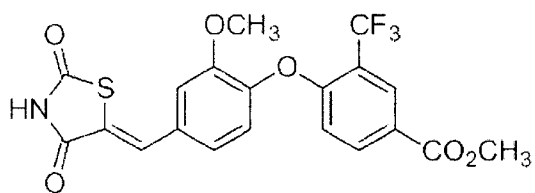
5



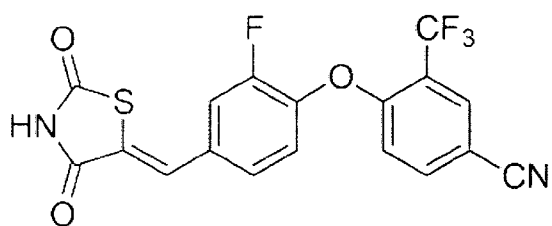
10

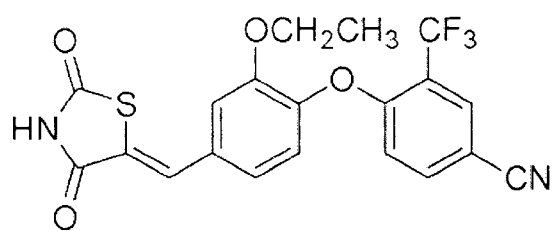


15

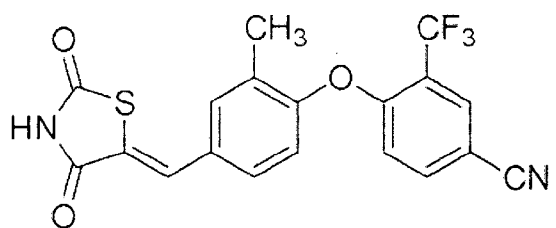


20

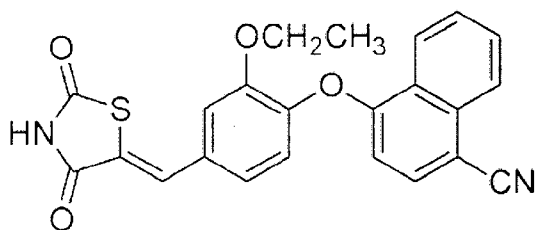




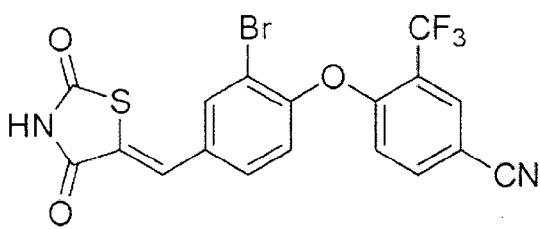
5



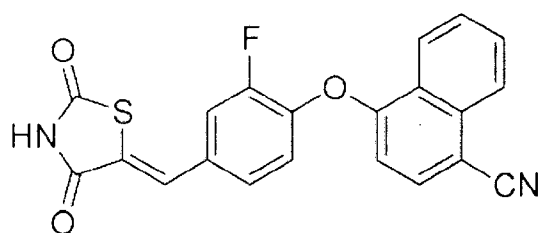
10

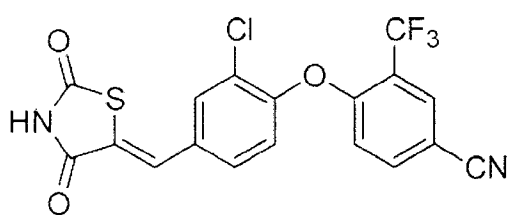


15

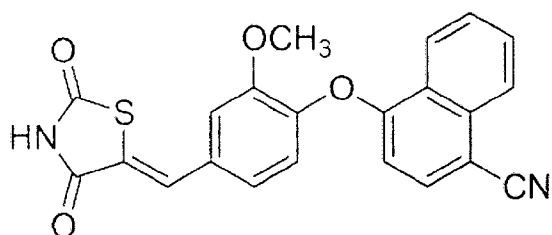


20

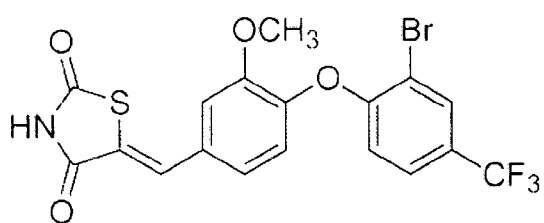




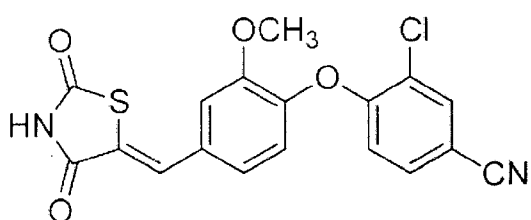
5



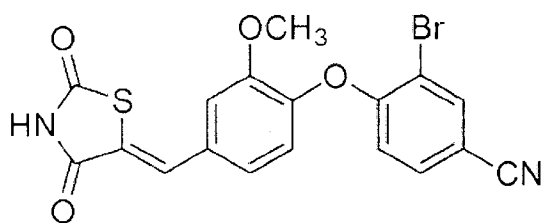
10

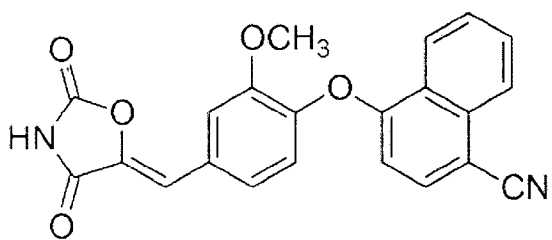


15

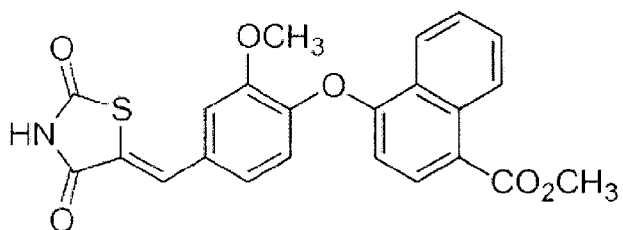


20

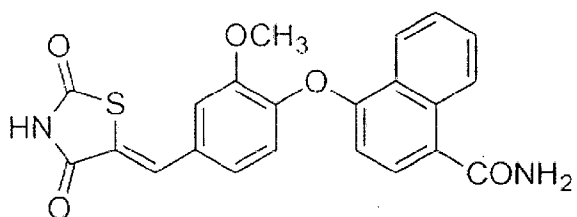




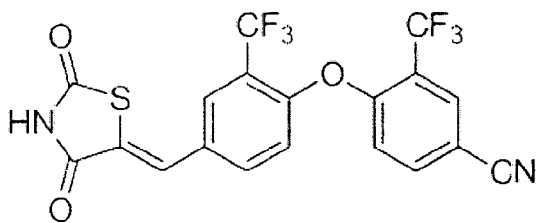
5



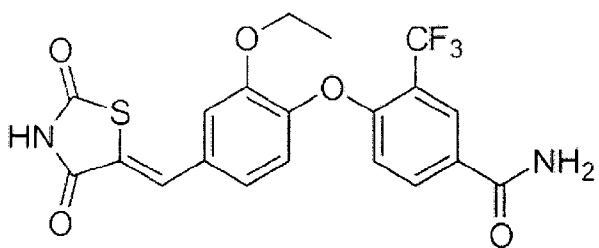
10

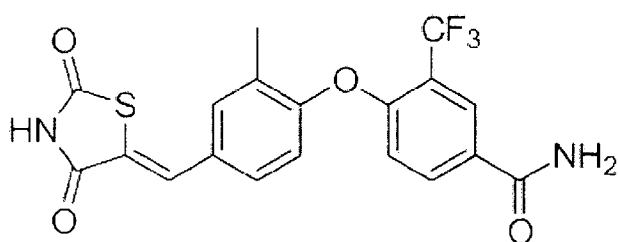


15

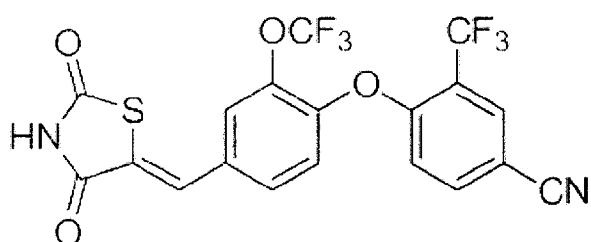


20

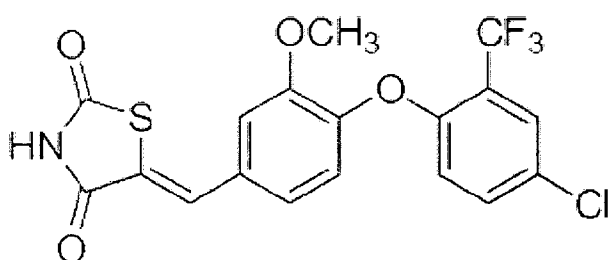




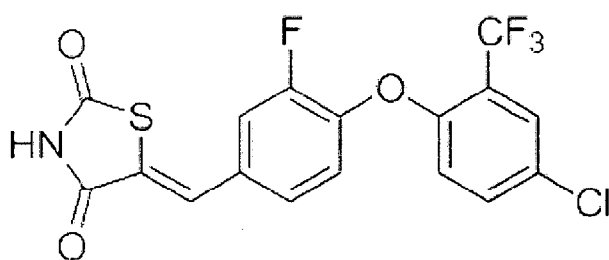
5



10

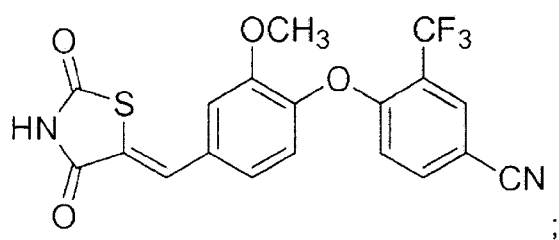


15

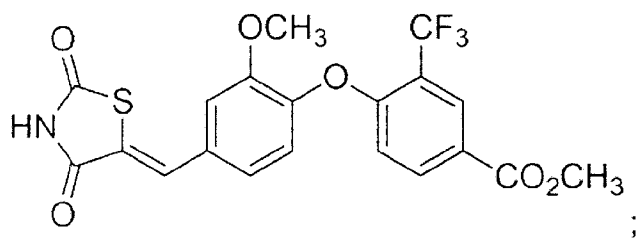


y

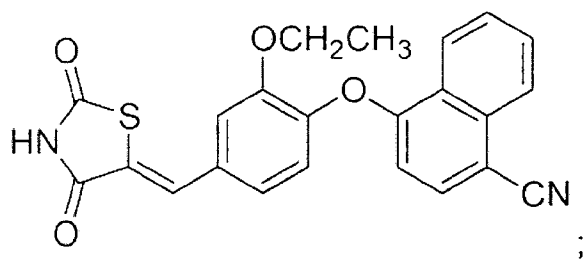
20.- La composición farmacéutica de conformidad con la
 20 reivindicación 19, caracterizada además porque comprende al menos un
 compuesto seleccionado de



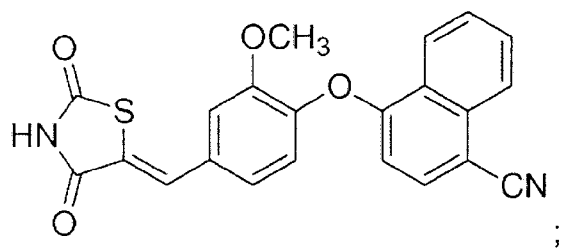
5



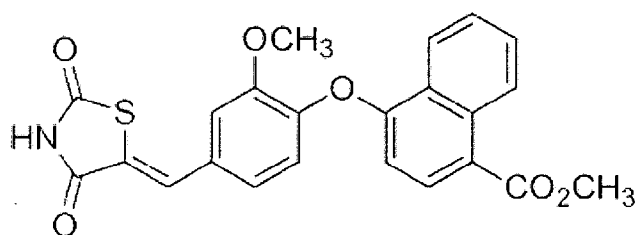
10

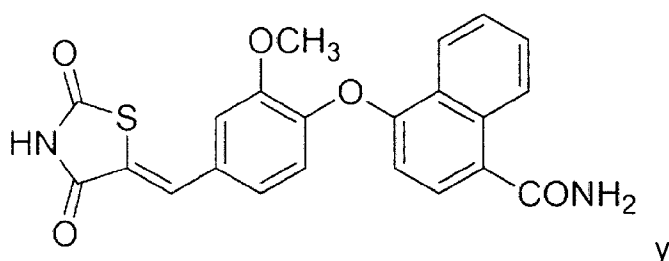


15

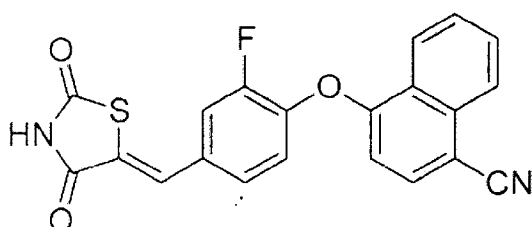


20





5



10

21.- Un método para tratar a un sujeto que sufre de, o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición mediada por la actividad del ERR- α , que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

15

22.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo que consiste de enfermedad relacionada con el hueso, formación ósea, formación de cartílago, pérdida de cartílago, degeneración del cartílago, lesión del cartílago, espondilitis anquilosante, lesión crónica de la espalda, gota, osteoporosis, metástasis ósea osteolítica, mieloma múltiple, condrosarcoma, condrodisplasia, osteogénesis imperfecta, osteomalacia, enfermedad de Paget, polimialgia reumática, pseudogota, artritis, artritis

20

reumatoide, artritis infecciosa, osteoartritis, artritis soriática, artritis reactiva, artritis de la niñez, síndrome de Reiter y lesión por estrés repetitivo.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición se
5 selecciona del grupo que consiste de enfermedad periodontal, enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición es cáncer
10 de mama.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición se selecciona del grupo que consiste de síndrome metabólico, obesidad, trastornos de la homeostasis de la energía, diabetes, trastornos lipídicos,
15 trastornos cardiovasculares, arterosclerosis, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 21 que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de (a) al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1; y (b) al menos
20 un agente adicional seleccionado de un segundo agonista inverso del ERR- α , un antagonista del ERR- α , un modulador de la glucocinasa, un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un agente que disminuye los lípidos, un

agente antitrombótico, un inhibidor directo de la trombina, y un agente que disminuye la presión sanguínea, la administración es en cualquier orden.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque el agente adicional en (b) es un segundo
5 agonista inverso del ERR- α diferente del compuesto en (a).

28.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque el agente adicional en (b) es un agente antiobesidad seleccionado de antagonistas de CB1, inhibidores de la recaptación de monoamina e inhibidores de la lipasa.

10 29.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque el agente adicional en (b) se selecciona de rimonabant, sibutramina y orlistat.

30.- Un método para tratar o inhibir la progresión de una condición mediada por el ERR- α en un sujeto en necesidad del mismo, que
15 comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

31.- Un método para tratar una condición prediabética en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de
20 conformidad con la reivindicación 1.

32.- El método de conformidad con la reivindicación 21, 30 ó 31, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de

conformidad con la reivindicación 1 es de aproximadamente 0.1 mg/dosis a aproximadamente 5 g/dosis.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es de aproximadamente 0.5 mg/dosis a aproximadamente 1000 mg/dosis.

34.- El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 es de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis.

35.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica, que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

FIG. 1

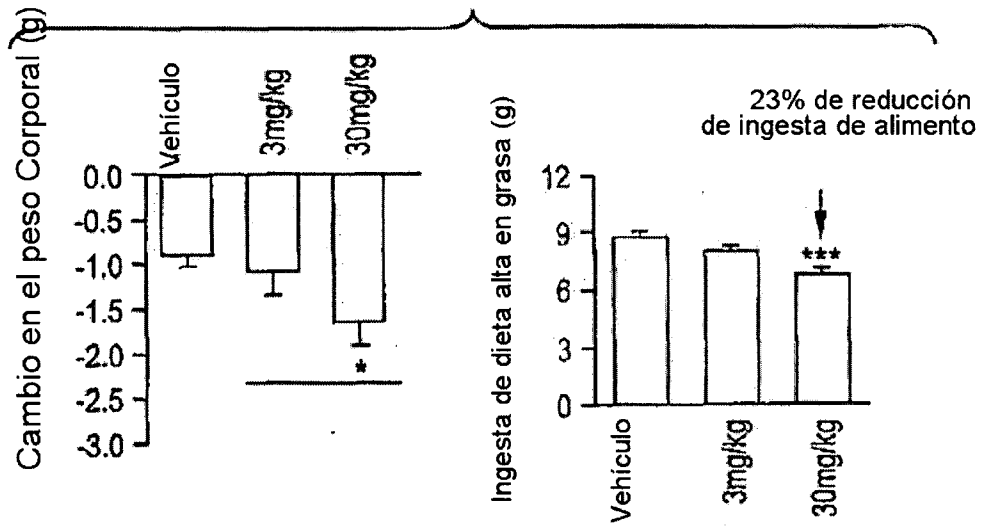
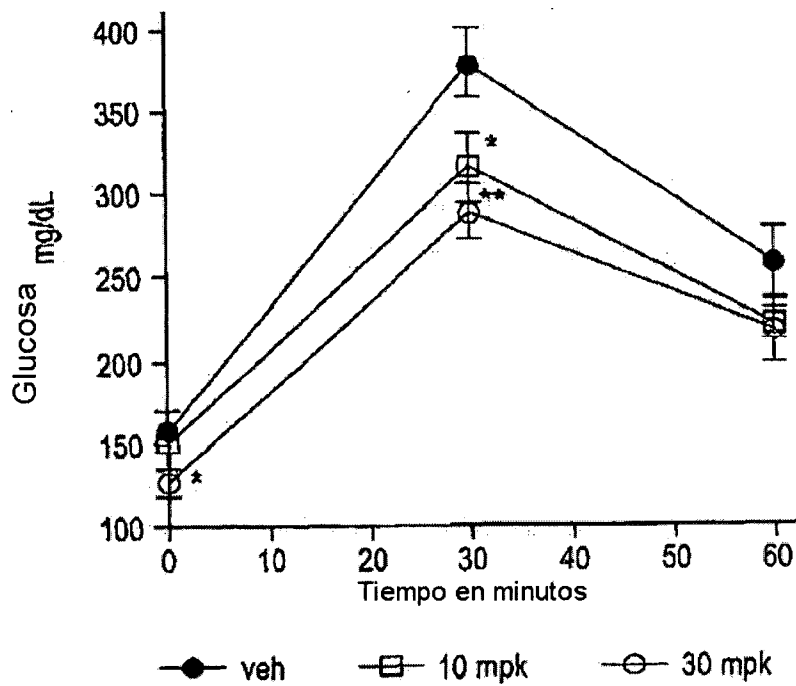


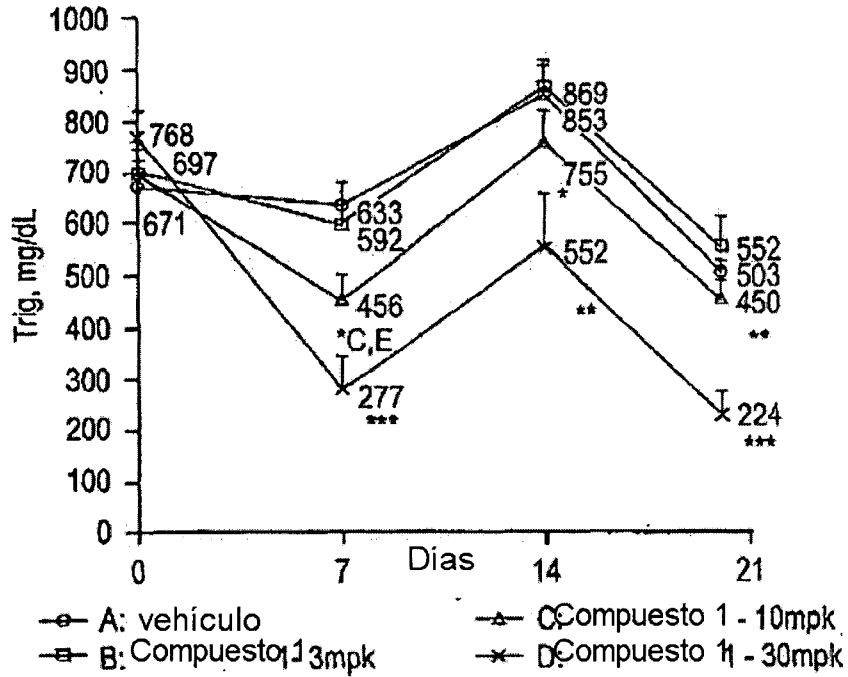
FIG. 2



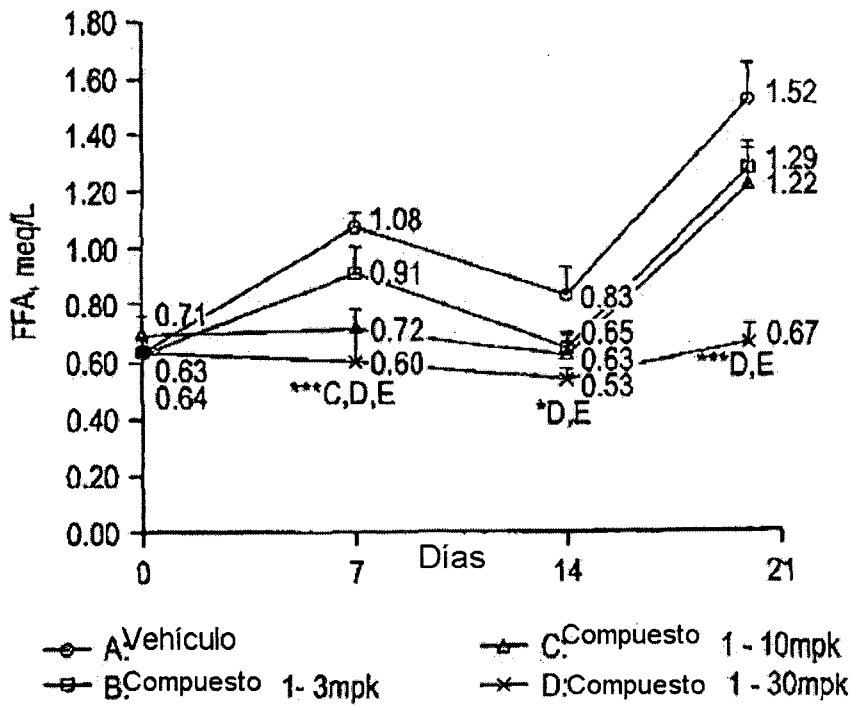
2/12

FIG. 3

Niveles de TG en Plasma en Estado alimenticio



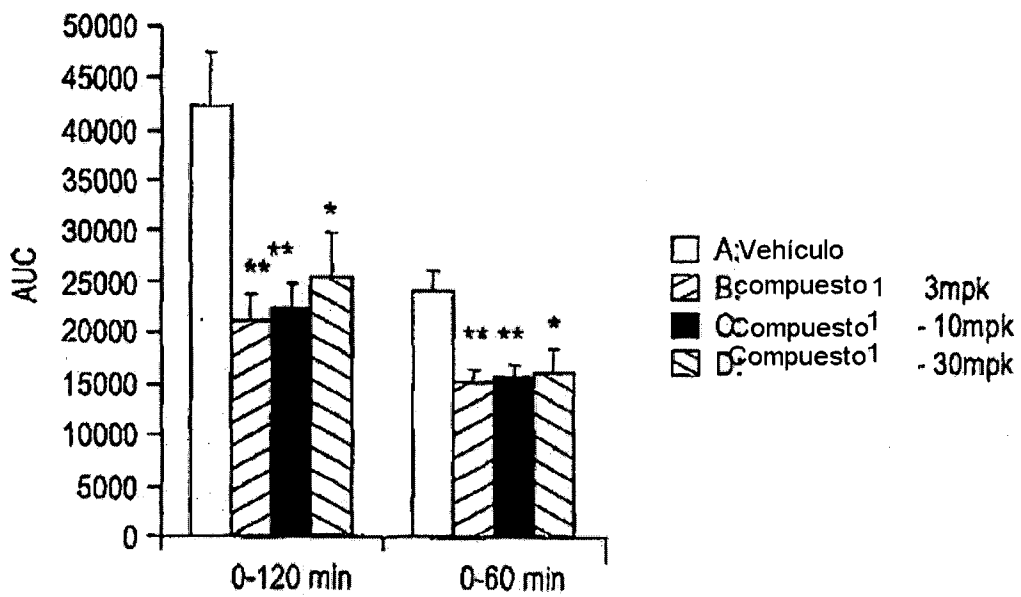
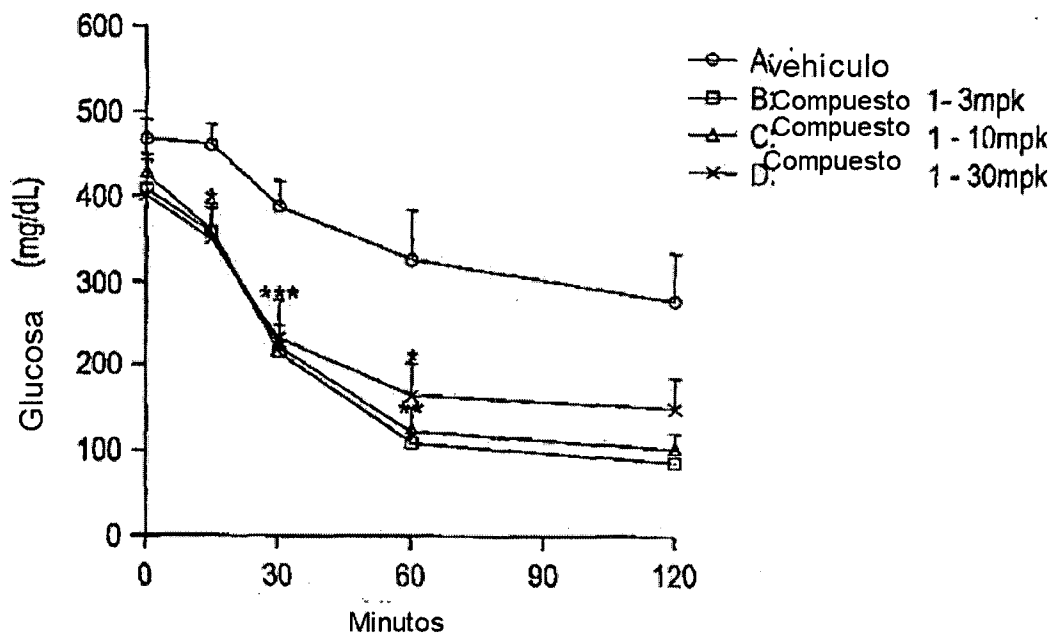
Nivel de FFA (meq/L) después de una dosis oral del compuesto 1



3/12

FIG. 4

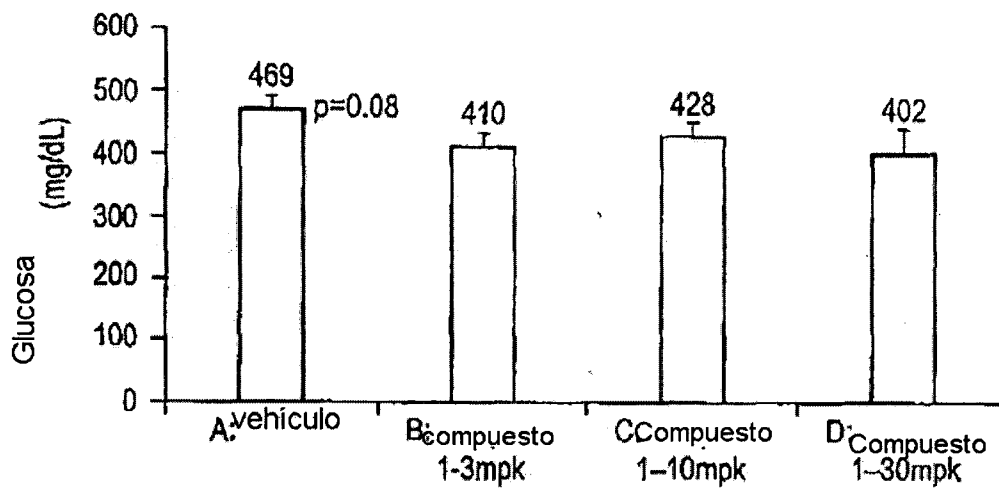
3U/kg en ratas ZDF Tratadas 11 días
con el compuesto 1



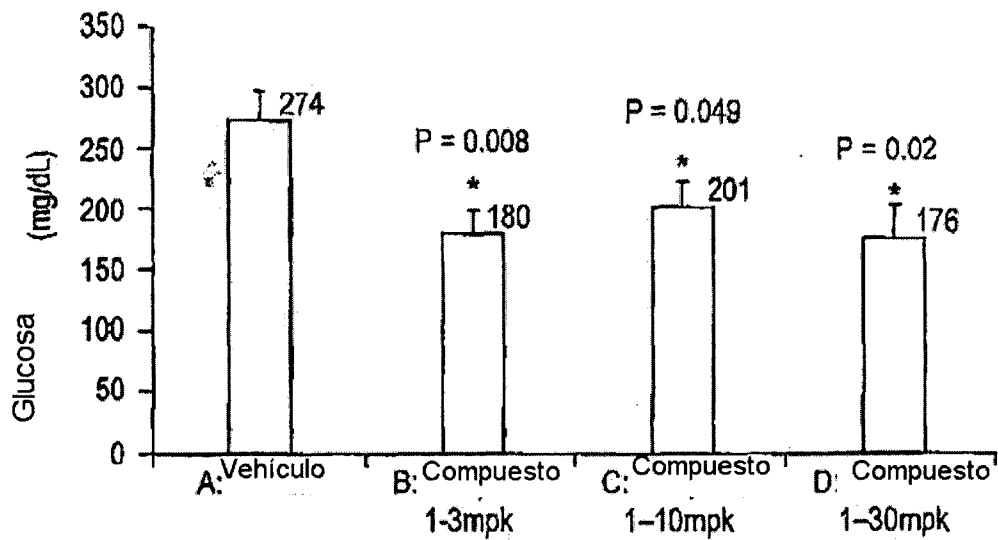
4/12

FIG. 5

Glucosa en sangre con 16 horas de ayuno
en ratas ZDF tratadas con el compuesto 1
durante 4 semanas



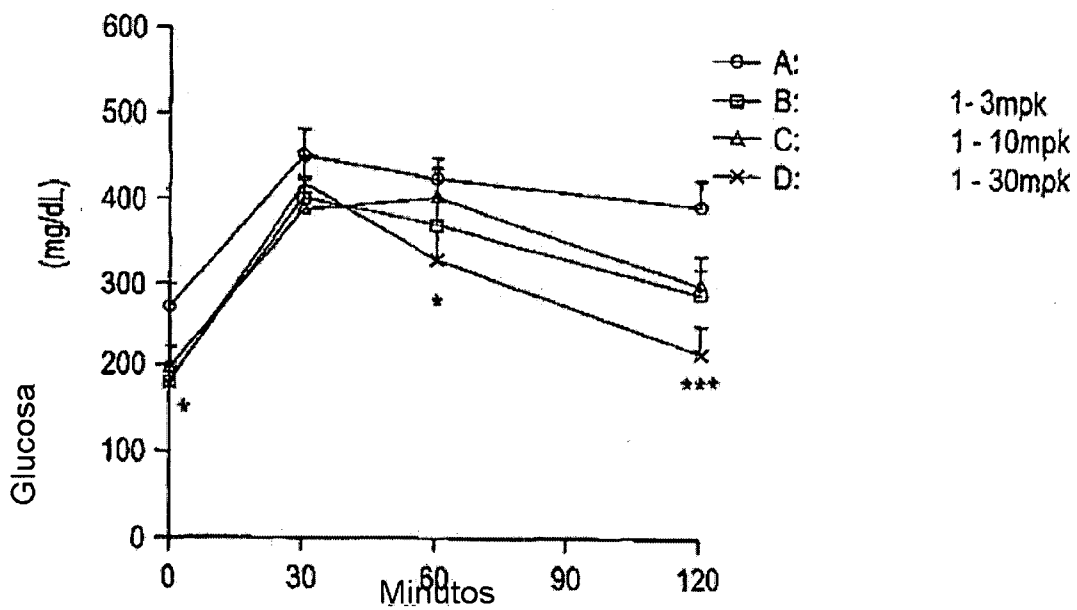
Prueba de tolerancia a 1g/kg de glucosa
oral en ratas ZDF tratadas 4 semanas con el compuesto 1



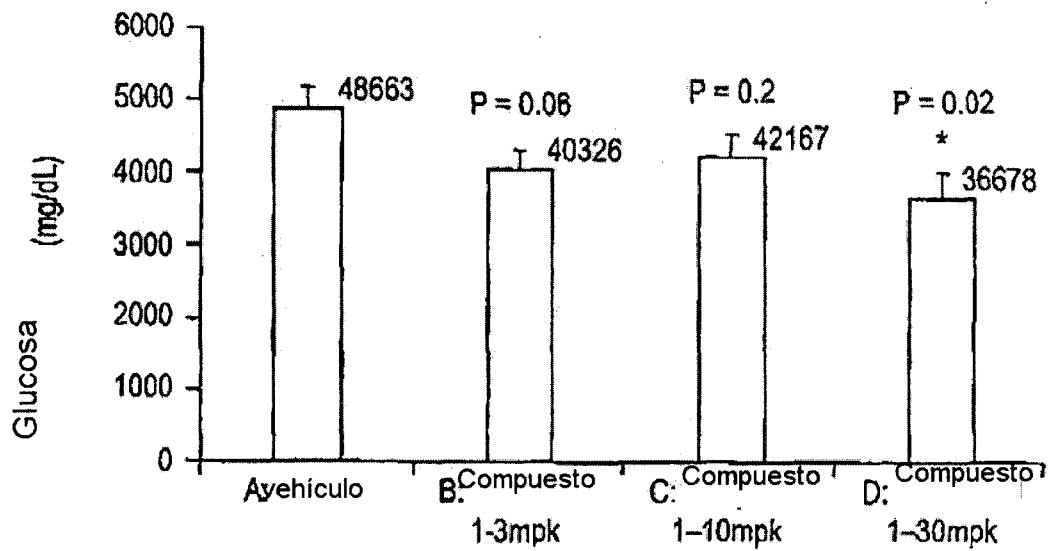
5/12

FIG. 6

Prueba de tolerancia a 1g/kg de glucosa oral
en ratas ZDF tratadas 4 semanas con el compuesto 1



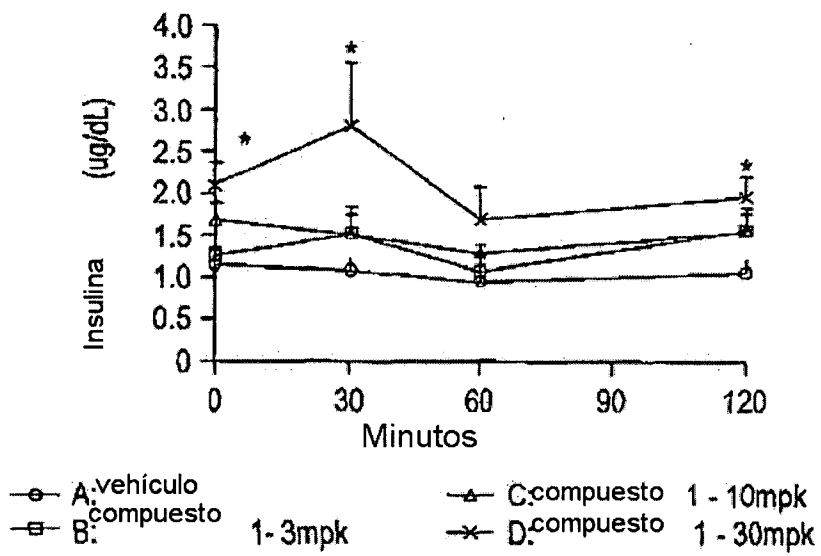
AUC de 1k/kg OGTT en ratas ZDF tratadas
4 semanas con el compuesto 1



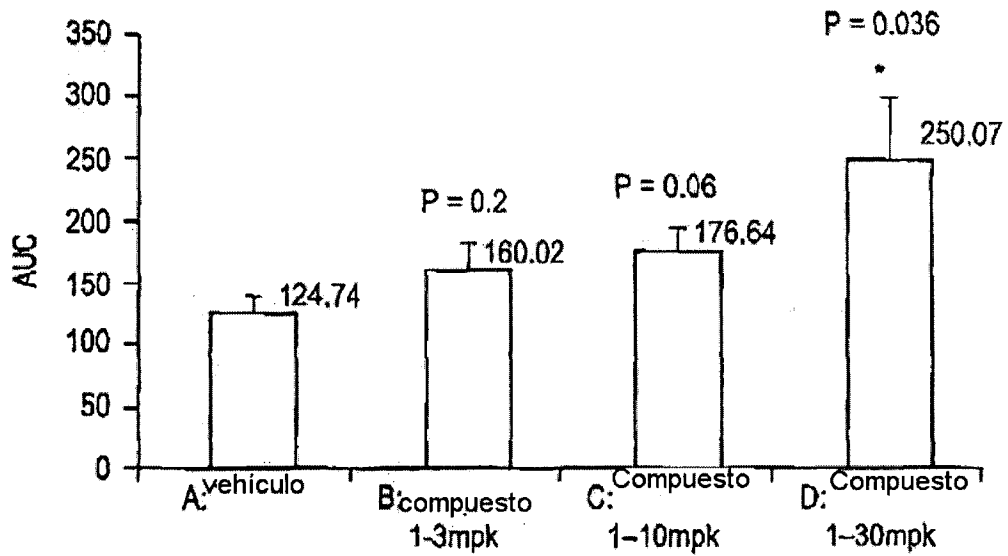
6/12

FIG. 7

Nivel de insulina en plasma (ug/l) después de una prueba de tolerancia a 1g/kg de glucosa oral en ratas ZDF tratadas 4 semanas con el compuesto 1



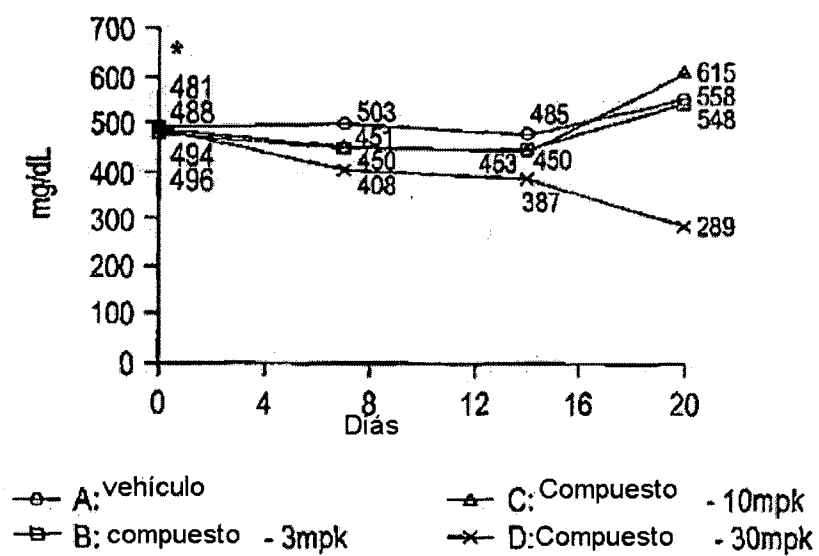
AUC de insulina seguido de 1 g/kg OGTT en ratas ZDF tratadas 4 semanas con el compuesto 1



7/12

FIG. 8

MDT06-11-ERR: Nivel de glucosa en plasma
después de una dosis oral del compuesto 1

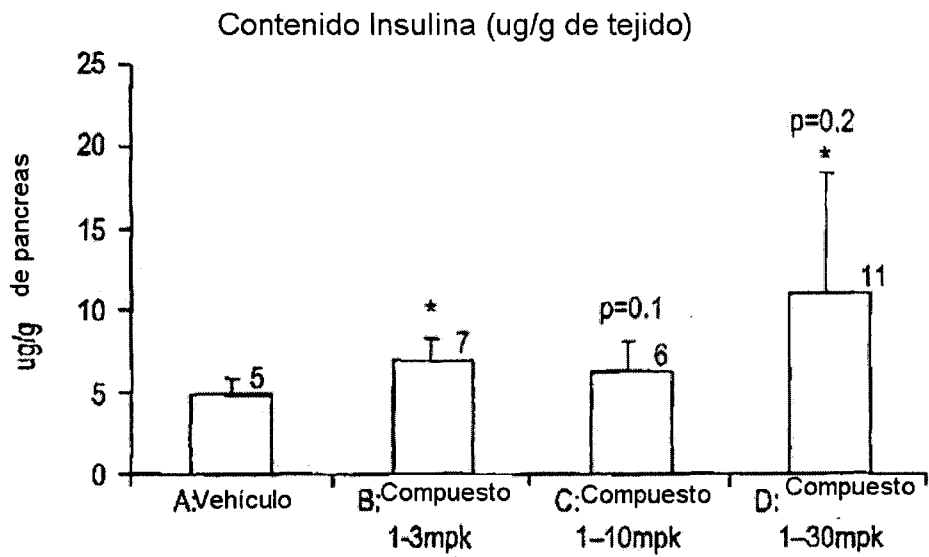
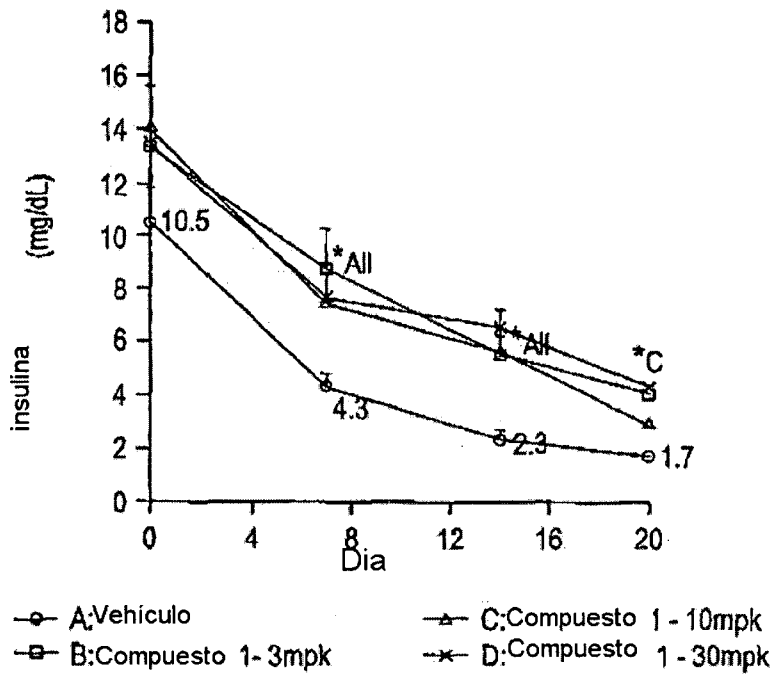


Tratamiento	Hb1Ac (um/L)
vehículo	9.21
compuesto 1-3 mpk	7.87
Compuesto 1-10 mpk	7.88*
Compuesto 1-30 mpk	7.16*

8/12

FIG. 9

Insulina en plasma en estado alimentado en ratas ZDF tratadas con el compuesto 1



9/12

FIG. 10

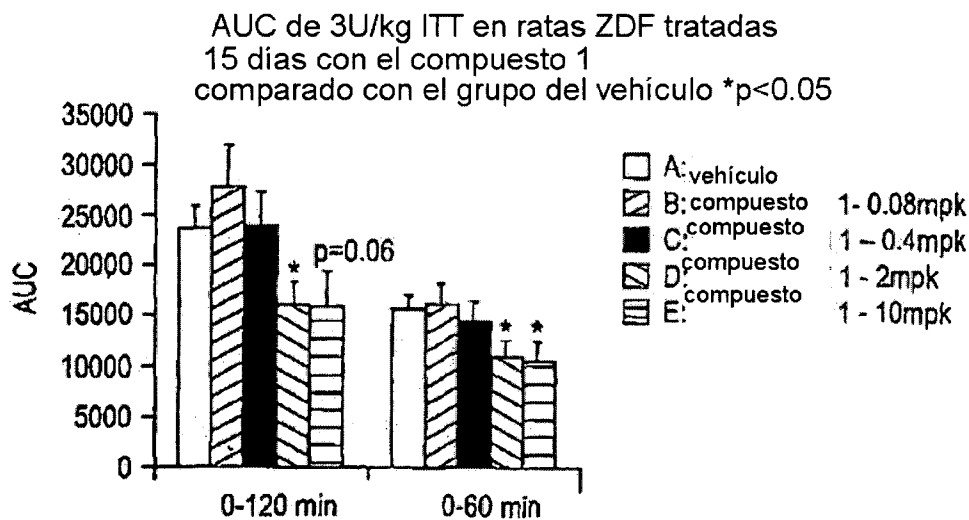
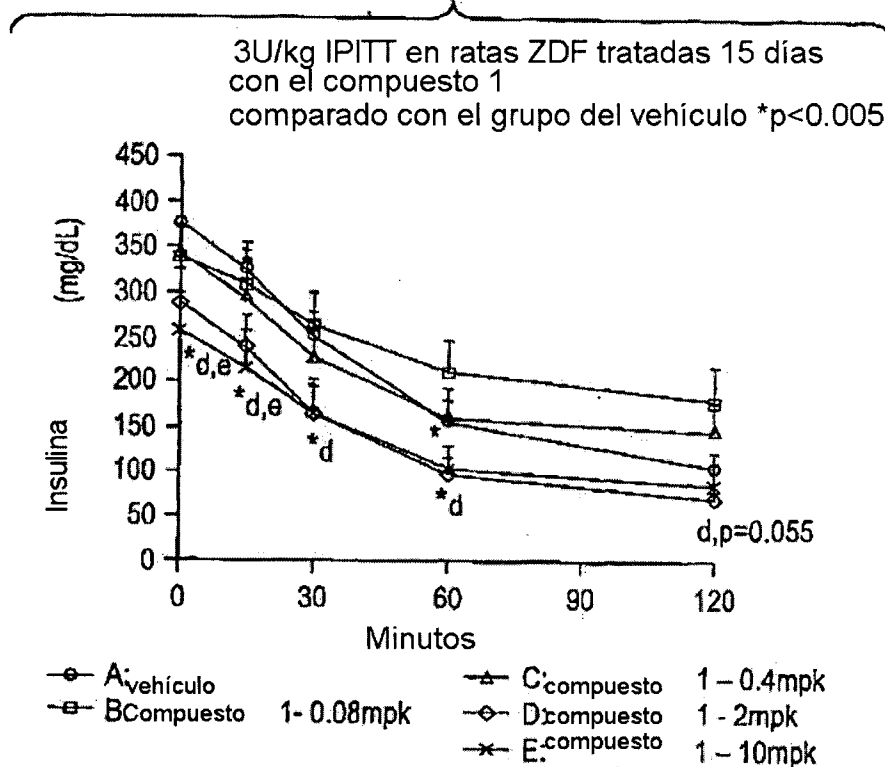
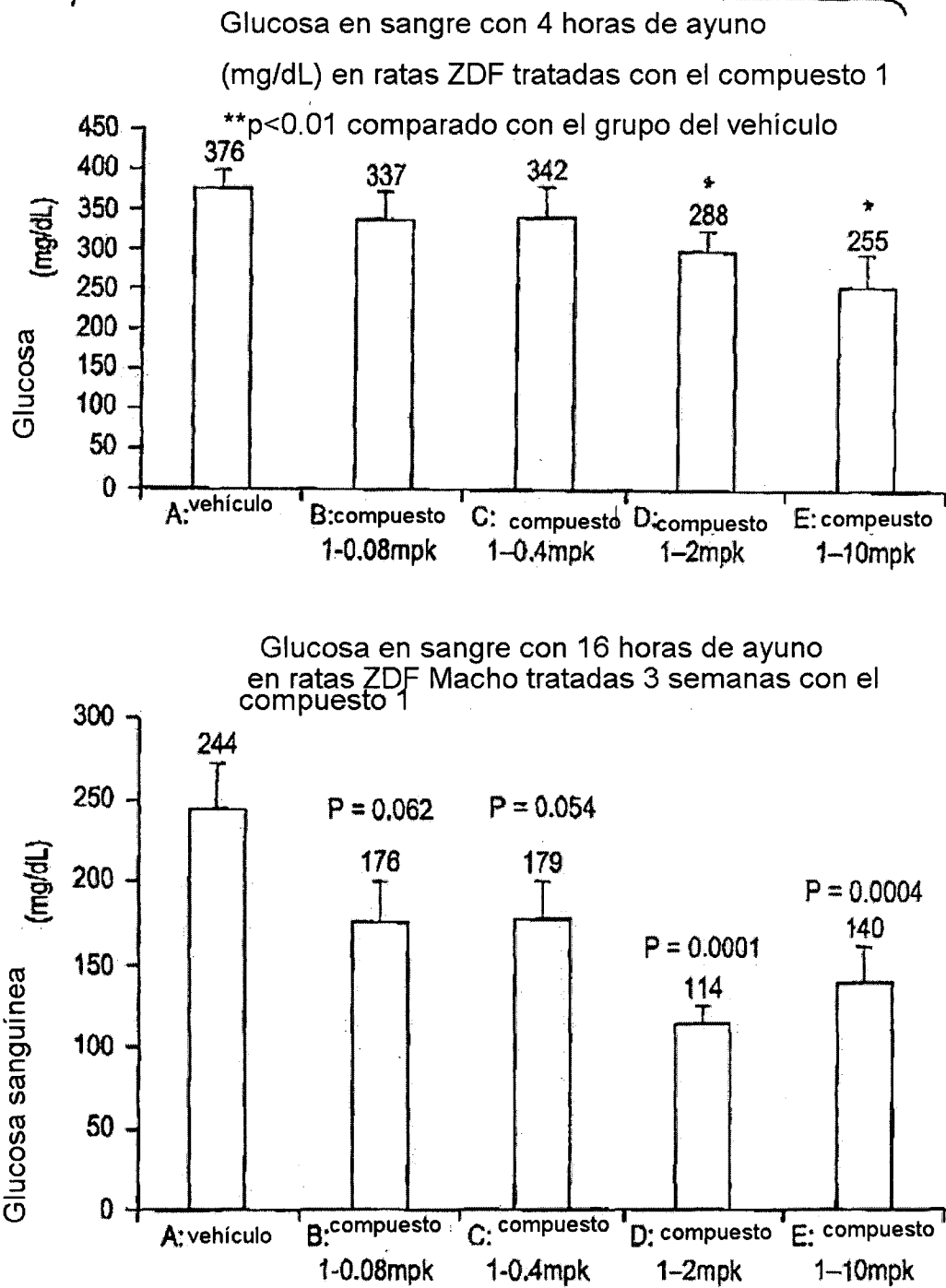


FIG. 11



11/12

FIG. 12

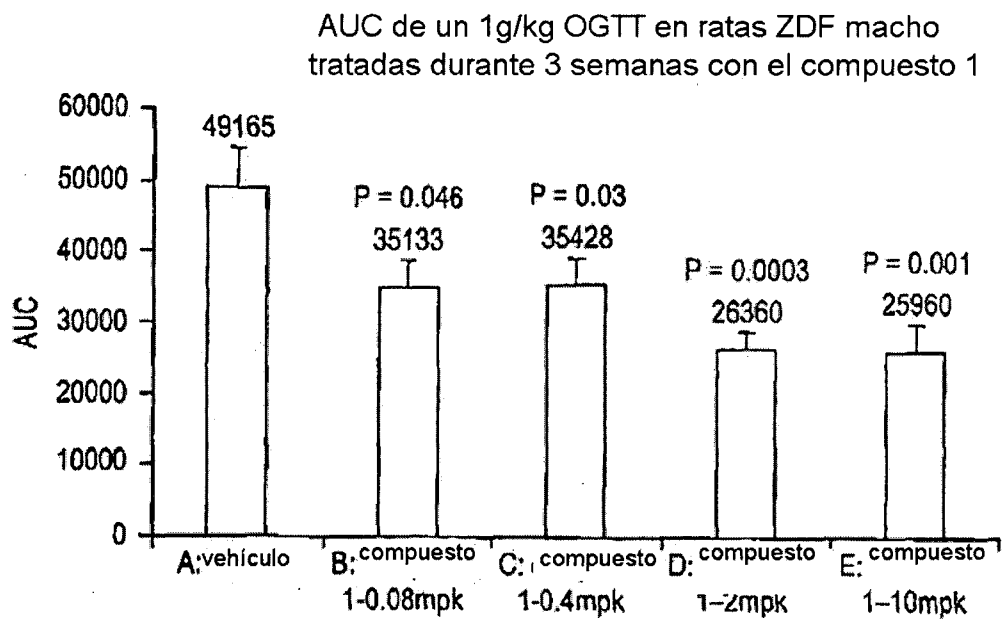
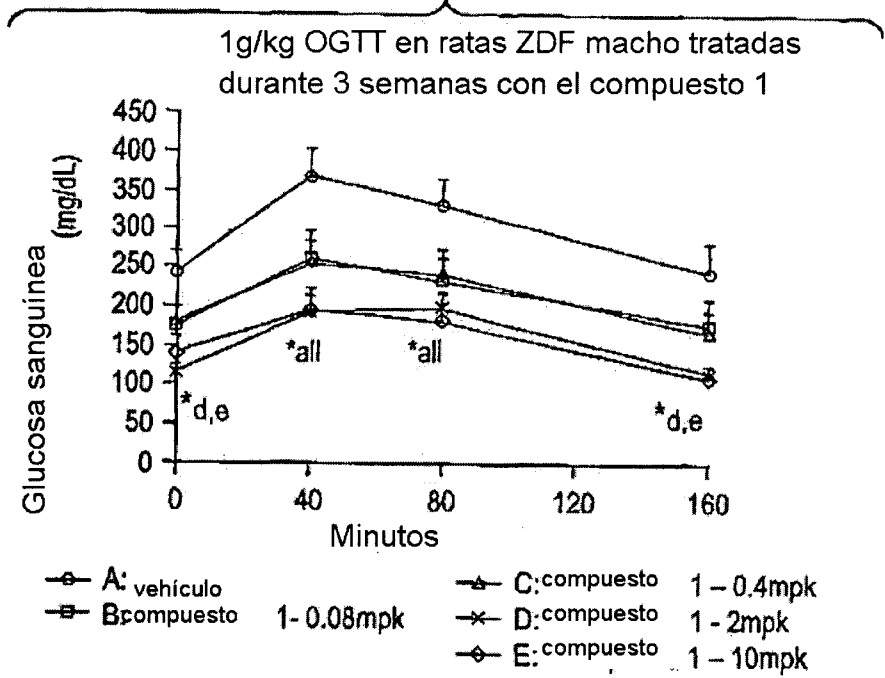


FIG. 13

Glucosa en plasma en estado alimentado en ratas ZDF macho tratadas 3 semanas con el compuesto 1

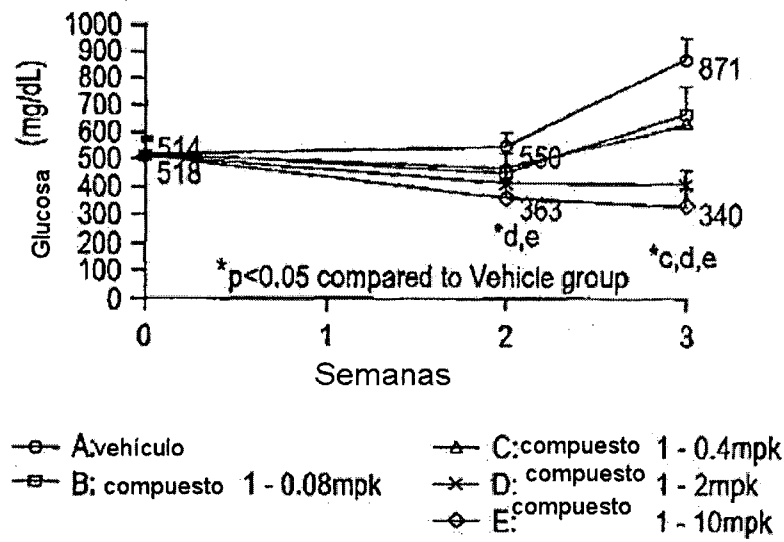
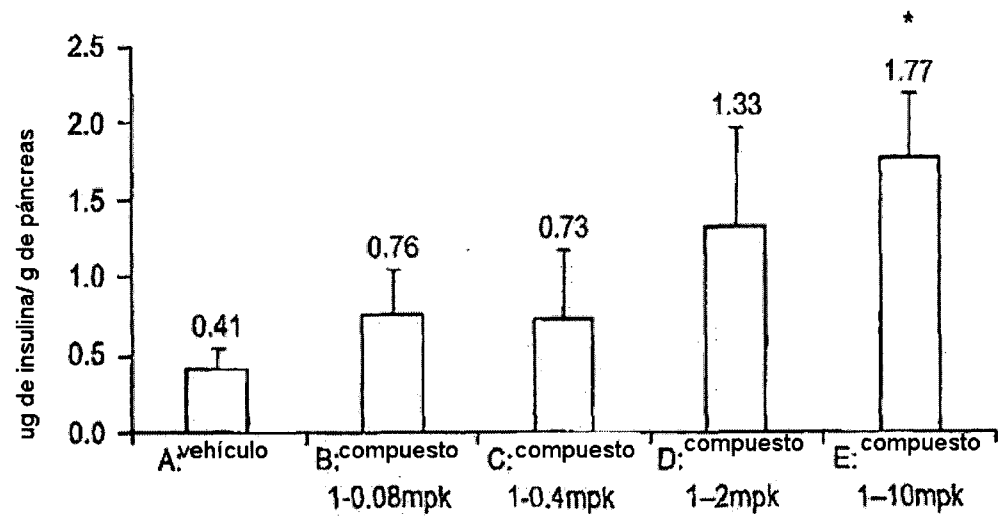


FIG. 14

Efecto del compuesto 1 en el contenido de insulina



PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

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 3.51.026.201 MT/FOP 20080101/0.20.5.10
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	PRD2796WOPCT
I	Title of Invention	SUBSTITUTED PHENOXY THIAZOLIDINEDIONES AS ESTROGEN RELATED RECEPTOR-ALPHA MODULATORS
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.	732-524-6250
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	JMcKown@corus.jnj.com

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

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)	GAUL, Michael
III-1-5	Address	656 Burgundy Place Yardley, Pennsylvania 19067 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	KIM, Alexander
III-2-5	Address	31 Scarlet Oak Road Levittown, Pennsylvania 19056 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	SEARLE, Lily Lee
III-3-5	Address	237 Moody Street Waltham, Massachusetts 02453 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	PATCH, Raymond
III-4-5	Address	157 Pinnacle Circle Yardley, PA 19067 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	RENTZEPERIS, Dionisios
III-5-5	Address	406 Carpenters Cove Lane Downingtown, PA 19335 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)	XU, Guozhang
III-6-5	Address	106 Tatham Road Bensalem, Pennsylvania 19020 United States of America
III-6-6	State of nationality	CN
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	ZHU, Xizhen
III-7-5	Address	1319 Northumberland Way Monmouth Junction, New Jersey 08852 United States of America
III-7-6	State of nationality	CA
III-7-7	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.	732-524-6250
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	JMcKown@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	MCKOWN, Jeremy K. (47,785)
IV-3	Additional agent(s)	agent
IV-3-1	Name (LAST, First)	COLETTI, Ellen Ciambrone
IV-3-2	Address	Johnson & Johnson 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-3-3	Telephone No.	732-524-6250
IV-3-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-3-5	e-mail	JMcKown@corus.jnj.com
IV-3-6	Agent's registration No.	34,140
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	07 March 2007 (07.03.2007)
VI-1-2	Number	60/893,453
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
VI-3	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.	

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the 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)	6	✓
IX-2	Description	109	-
IX-3	Claims	17	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	7	-
IX-7	TOTAL	140	
	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	/ELLEN CIAMBRONE COLETTI/	
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	COLETTI, Ellen Ciambrone	
X-1-3	Capacity	PROXY HOLDER	

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

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)

Paper Copy (NOT for submission)
(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)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet	
0-4-1	Prepared Using	
	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.026.201 MT/FOP 20080101/0.20.5.10	
0-9	Applicant's or agent's file reference	
2	PRD2796WOPCT	
2	Applicant	
	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
12	Calculation of prescribed fees	
	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T ⇨	300
12-2-1	Search fee S ⇨	2274
12-2-2	International search to be carried out by EP	
12-3	International filing fee (first 30 sheets) i1 1194	
12-4	Remaining sheets 110	
12-5	Additional amount (X) 13	
12-6	Total additional amount i2 1430	
12-7	i1 + i2 = i 2624	
12-12	EASY Filing reduction R -85	
12-13	Total International filing fee (i-R) I ⇨	2539
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested 1	
12-15	Fee per document (X) 0	
12-16	Total priority document fee: P ⇨	
12-17	Fee for restoration of priority rights F	
	Number of requests for restoration of priority rights 0	
	Total amount of fees for restoration of priority rights	
12-18	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P+F) ⇨	5113

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Paper Copy (NOT for submission)

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

12-20	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-21	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-21-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-21-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-21-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-22	Deposit account No.	100750/PRD2796WOPCT/JKM
12-23	Date	05 March 2008 (05.03.2008)
12-24	Name and signature	/Ellen Ciambrone Coletti/ COLETTI, Ellen Ciambrone, Reg. No. 34,140

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 September 2008 (12.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/109727 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 263/44 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
C07D 277/34 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) **A61K 31/426** (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) **A61K 31/421** (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

PA 19020 (US). **ZHU, Xizhen** [CA/US]; 1319 Northumberland Way, Monmouth Junction, NJ 08852 (US).

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

(21) International Application Number:

PCT/US2008/056004

(22) International Filing Date: 6 March 2008 (06.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/893,453 7 March 2007 (07.03.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-b2340, B-BELGIUM Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GAUL, Michael** [US/US]; 656 Burgundy Place, Yardley, PA 19067 (US). **KIM, Alexander** [US/US]; 31 Scarlet Oak Road, Levittown, PA 19056 (US). **SEARLE, Lily, Lee** [US/US]; 237 Moody Street, Waltham, MA 02453 (US). **PATCH, Raymond** [US/US]; 157 Pinnacle Circle, Yardley, PA 19067 (US). **RENTZEPPERIS, Dionisios** [US/US]; 406 Carpenters Cove Lane, Downingtown, PA 19335 (US). **XU, Guozhang** [CN/US]; 106 Tatham Road, Bensalem,

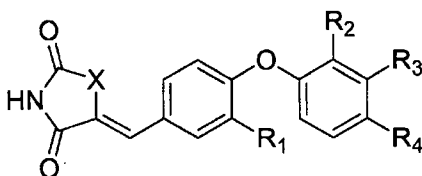
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, SL, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, 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

(54) Title: SUBSTITUTED PHENOXY THIAZOLIDINEDIONES AS ESTROGEN RELATED RECEPTOR-ALPHA MODULATORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I): methods for preparing these compounds, compositions, intermediates and derivatives thereof and for treating a condition including but not limited to ankylosing spondylitis, arteriosclerosis, arthritis (such as rheumatoid arthritis, infectious arthritis, childhood arthritis, psoriatic arthritis, reactive arthritis), bone-related diseases (including those related to bone formation), breast cancer (including those unresponsive to anti-estrogen therapy), cardiovascular disorders, cartilage-related disease (such as cartilage injury/loss, cartilage degeneration, and those related to cartilage formation), chondrodysplasia, chondrosarcoma, chronic back injury, chronic bronchitis, chronic inflammatory airway disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, disorders of energy homeostasis, gout, pseudogout, lipid disorders, metabolic syndrome, multiple myeloma, obesity, osteoarthritis, osteogenesis imperfecta, osteolytic bone metastasis, osteomalacia, osteoporosis, Paget's disease, periodontal disease, polymyalgia rheumatica, Reiter's syndrome, repetitive stress injury, hyperglycemia, elevated blood glucose level, and insulin resistance.

WO 2008/109727 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/056004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D263/44 C07D277/34 A61P11/00 A61P19/00 A61P3/04
A61P3/10 A61P3/06 A61P35/00 A61K31/426 A61K31/421

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)

C07D A61P A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/014812 A1 (PLAYER MARK R [US] ET AL) 19 January 2006 (2006-01-19) cited in the application examples 10,37 claim 1 -----	1-35

☐ 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.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2008

Date of mailing of the international search report

11/07/2008

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

Duval, Eric

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/056004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006014812 A1	19-01-2006	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD2796WOPCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2008/056004	International filing date (day/month/year) 06/03/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/03/2007
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

RECEIVED

JUL 14 2008

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

J & J PAT. DKT. SECTION

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/056004

International filing date (day/month/year)
06.03.2008

Priority date (day/month/year)
07.03.2007

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

INV. C07D263/44 C07D277/34 A61P11/00 A61P19/00 A61P3/04 A61P3/10 A61P3/06 A61P35/00 A61K31/426
A61K31/421

Applicant

JANSSSEN PHARMACEUTICA N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Duval, Eric

Telephone No. +31 70 340-9518



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/056004

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/056004

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-35</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-35</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-35</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/056004

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Methods of treatment

Claims 21-34 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2. Prior art

Reference is made to the following document:

D1: US 2006/014812 A1 (PLAYER MARK R [US] ET AL) 19 January 2006 (2006-01-19) cited in the application

3. Novelty

The compounds covered by present claim 1 differ from the specific examples of D1 either by the substituent R_2 (which cannot be NO_2 as in example 10 of D1) or by the absence of a methylene spacer (as in example 37 of D1).

The subject-matter of claims 1-35 is thus novel.

4. Inventive step

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-35 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

4.1 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and discloses (cf. claim 1) ERR- α modulators for therapeutic use.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/056004

The subject-matter of claim 1 consists in a selection from the compounds of formula (I) disclosed in document D1 for the same use.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of further ERR- α modulators.

The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: the present selection can only be regarded as inventive if the present compounds exhibit unexpected effects or properties when compared to the known compounds. Any such improved or unexpected properties vis-à-vis D1 would have to be substantiated by comparative tests using the structurally closest compounds of D1, and should make it credible that the effect occurs over the whole claimed range. Since no such effects or properties are indicated and supported in the application, the subject-matter of claim 1 has to be regarded as an arbitrary selection, and as such not inventive.

Dependent claims 2-16, as well as claims 17-35, do not appear to contain any additional features which meet the requirements of the PCT in respect of inventive step.

4.2 The group R₁ in formula (I) of claim 1 may be substituted by any substituent. As a result of this unlimited substitution, the scope of claim 1 is broadened to such an extent that it encompasses compounds which could not solve the technical problem underlying the application, i.e. the provision of ERR- α for therapeutic uses.

Said broad terms and unlimited substitution may include:

- mutagenic and / or toxic groups,
- known pharmacophoric groups with unrelated activities, or
- chemical groups which are structurally so remote from those of the examples that the activity of molecules comprising them could not be predicted within the limits of qualitative structure-activity relationship considerations.

Since a significant part of the compounds of claim 1 could not exhibit the desired therapeutic activity, an inventive step cannot be acknowledged (see T939/92).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1,

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/056004

11 and 32-34 are not clear.

The vague term "about" used in claims 32-34 renders the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.

The term "isomer", employed in claims 1 and 11, covers all chemical compounds having the same atomic composition (or molecular formula) and differing not only in stereochemistry, but also in structure. The structure of the compounds covered by such a definition is thus unclear. Furthermore, support within the meaning of Article 6 PCT is to be found only for the compounds of structural formula (I).

The term "prodrug" used in claims 1 and 11 is meant to cover all compounds which are "in vivo" metabolised to compounds of formula (I), i.e. a result to be achieved. No test methods are known which allow to verify without undue burden if a compound is embraced by the claim or not. The application does not give any specific guidance for the selection of the suitable derivatives. Such a claim could be seen as a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants, and would impose a severe and undue burden on those wishing to ascertain the scope of the exclusive right, which is contrary to Article 6 PCT. Furthermore, claims 1 and 11 contravene the criteria of sufficiency of disclosure of Article 5 PCT, as the invention cannot be carried out over the whole claimed area without undue burden.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 1485WOORD01	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/EP2008/051076	International filing date (<i>day/month/year</i>) 30 January 2008 (30.01.2008)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 05 February 2007 (05.02.2007)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant NYCOMED GMBH			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

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

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 11 August 2009 (11.08.2009)
	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail: pt06.pct@wipo.int

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/051076

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/051076

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/051076

Re Item V.

1 Reference is made to the following document:

D1 : WO 02/064590 A (LILLY ICOS LLC [US]) 22 August 2002 cited in the application

2 Claims 12-14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses **tricyclic** carboline compounds, which are PDE5 inhibitors used for treating e.g. hypertension, stroke, atherosclerosis, glaucoma and allergic asthma.

The present application relates to structurally related **tetracyclic** indolo[2,3-c]quinoline derivatives which are also useful as PDE5 inhibitors.

The present compounds are substituted on the tetracyclic core group by a **benzyl group** at the 6-position.

The problem to be solved by the present application is the provision of further compounds useful as PDE5 inhibitors.

Due to the significant structural differences indicated above it is clear that the compounds in question are besides their novelty also inventive (Article 33(2) PCT and 33(3) PCT).

4 Furthermore it is noted that:

The wording ".....incorporated by reference....", as used on page 22, lines 5/6 of the present description, should have been deleted (Rule 9.1(iv) PCT).

The applicant should have deleted all redundant lines and paragraphs on pages 3-9 (due to clerical errors) (Rule 9.1(iv) PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

To:

JOHNSON & JOHNSON
Attn. Johnson, Philip S.
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

JUL 14 2008

(PCT Rule 44.1)

J & I PAT. DKT. SECTION

Applicant's or agent's file reference PRD2796WOPCT	Date of filing (day/month/year) 11/07/2008
International application No. PCT/US2008/056004	International filing date (day/month/year) 06/03/2008
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
 - ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  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 Emmanuel Cherqui
--	--

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.



Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	09 97934
	Solicitud internacional	PCT/US2008/056004
	Fecha inicio fase nacional	07/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11593

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 OCT. 2009
jfernand

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: AV. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia