

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 724**

51 Int. Cl.:

A61K 31/421	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)	A61P 37/02	(2006.01)
C07D 277/34	(2006.01)		
C07D 263/44	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)		
A61P 3/08	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04701752 .0**
- 96 Fecha de presentación: **13.01.2004**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1583529**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.10.2005**

54 Título: **FENOXI ÉTERES DE AMINOÁCIDO, SU PREPARACIÓN Y USOS.**

30 Prioridad:
17.01.2003 US 440772 P
31.01.2003 US 356113

73 Titular/es:
BEXEL PHARMACEUTICALS INC
32990 ALVARADO NILES ROAD SUITE 910
UNION CITY, CA 94587, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.02.2012

72 Inventor/es:
NAG, Bishwajit;
NAG, Abhijeet;
DEY, Debendranath y
AGARWAL, Shiv, Kumar

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.02.2012

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 374 724 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fenoxi éteres de aminoácido, su preparación y usos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos fenil éteres de aminoácido para el tratamiento de enfermedades inmunológicas, inflamación, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, enfermedades neurológicas y diabetes.

10 **Antecedentes de la invención**

Los principales elementos del sistema inmune son macrófagos y células de presentación de antígenos, células T y células B. El papel de otras células inmunes, tales como células NK, basófilos, mastocitos y células dendríticas se conoce pero ese papel en los trastornos inmunológicos primarios es incierto. Los macrófagos son mediadores importantes tanto de inflamación, para proporcionar la "ayuda" necesaria para la estimulación y proliferación de células T. Más importante si cabe, los macrófagos crean IL 1, IL 12 y TNF- α todas las cuales son potentes moléculas pro-inflamatorias y también proporcionan ayuda para las células T. Además, la activación de los macrófagos da como resultado la inducción de enzimas tales como ciclooxigenasa II (COX-2), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la producción de radicales libres capaces de dañar las células normales. Muchos factores activan los macrófagos incluyendo productos bacterianos, superantígenos e interferón gamma (IFN γ). Se cree que las fosfotirosina quinasas (PTK) y otras quinasas celulares no definidas están implicadas en los procesos de activación.

Las citocinas o moléculas secretadas por las células inmunes que son importantes para mediar las respuestas inmunes. La producción de citocinas puede conducir a la secreción de otras citocinas, función celular alterada, división o diferenciación celular. La inflamación es la respuesta normal a lesión o infección. Sin embargo, en enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, los procesos inflamatorios patológicos pueden conducir a morbilidad y mortalidad. El factor alfa de necrosis tumoral de citocinas (TNF- α) desempeña un papel principal en la respuesta inflamatoria y se ha considerado como un punto de intervención en la enfermedad inflamatoria. TNF- α es una hormona polipeptídica liberada por macrófagos activados y otras células. A bajas concentraciones TNF- α participa en la respuesta inflamatoria de protección activando leucocitos y promoviendo su migración a sitios extravasculares de inflamación (Moser et al., J Clin Invest, 83: 444-55,1989). A mayores concentraciones, TNF- α puede actuar como un potente pirógeno e inducir a la producción de otras citocinas pro-inflamatorias (Haworth et al., Eur J Immunol, 21: 2575-79,1991; Brennan et al. Lancet, 2: 244-7,1989). TNF- α estimula también la síntesis de proteínas en fase aguda. En artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta a aproximadamente el 1% de la población de adultos de Estados Unidos, TNF- α media la cascada de citocinas que conduce al daño articular y destrucción (Arend et al., Arthritis Rheum, 38: 151-60,1995). Los inhibidores de TNF- α incluyendo receptores de TNF solubles (etanorcept) (Goldenberg, ClinTher, 21: 75-87,1999) y anticuerpo anti TNF- α (infliximab) (Luong et al., Ann Pharmacother, 34: 743-60, 2000), han sido aprobados recientemente por la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) como agentes para el tratamiento de artritis reumatoide.

Los niveles elevados de TNF- α se han visto implicados también en muchos otros trastornos y estados de enfermedad, incluyendo caquexia, síndrome de choque séptico, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa etc.

La producción excesiva de IL-6 está implicada en diversos estados de enfermedad, por lo que es altamente deseable desarrollar compuestos que inhiban la secreción de IL-6.

La citocina IL-1 β participa también en la respuesta inflamatoria. Estimula la proliferación de timocitos, actividad del factor de crecimiento de fibroblastos, y la liberación de prostaglandina de las células sinoviales.

Los niveles elevados o no regulados de la citocina IL-1 β se han asociado con un número de enfermedades inflamatorias y otros estados de enfermedad, incluyendo, aunque sin limitación síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, alergia, enfermedad de Alzheimer, etc.

Puesto que la sobreproducción de IL-1 β está asociada con numerosos estados de enfermedad, es deseable desarrollar compuestos que inhiban la producción o actividad de IL-1 β .

A partir de lo anterior, se apreciará que, aunque ha habido amplios esfuerzos previos para proporcionar compuestos para inhibir por ejemplo TNF- α , IL-1, IL-6, COX-2 u otros agentes considerados responsables de la respuesta inmune, la inflamación o enfermedades inflamatorias, por ejemplo artritis, sigue habiendo una necesidad de nuevos compuestos mejorados para tratar eficazmente o inhibir dichas enfermedades.

Parece haber una correlación entre TNF- α y adipogénesis (obesidad) y otros trastornos metabólicos tales como diabetes mellitus. Aunque en las dos últimas décadas ha habido un gran aumento en el número de personas

diagnosticadas con diabetes en el mundo [Amos A., McCarty, D., Zimmet, P. (1997) Diabetic Med. 14, S1-S85; King, H., Aubert, Ft., Herman, W. (1998) Diabetes Care, 21, 1414-1431], ha habido relativamente poco desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de diabetes y sus afecciones asociadas [Moller, D. E. (2001) Nature 414, 821-827]. La diabetes existe en dos tipos: Tipo I dependiente de insulina y Tipo II independiente de insulina (resistente a insulina). La diabetes mellitus resistente a insulina de Tipo II supone el 90-95% de toda la diabetes. Este trastorno metabólico sindrónico afecta actualmente a más de 150 millones de personas en todo el mundo y se prevé que crezca a 300 millones para el año 2005 [Amos, A., McCarty, D., Zimmet, P. (1997) Diabetic Med. 14, S1-S85; Kopelman, P. G. Hitaman, G. A. (1998) Lancet, 352, SIV5]. La fuerza impulsora principal para este aumento en la incidencia de diabetes tipo II es un aumento en la obesidad, la contribución individual más importante a la patogénesis de diabetes tipo II [Kopelman, P. G., Hitaman, G. A. (1998) Lancet, 352, SIV5].

Actualmente, la terapia para diabetes tipo II depende principalmente de diversos enfoques destinados a reducir la hiperglucemia por sí mismos. Estos son: sulfonilureas y secretógenos de insulina relacionados, que se sabe que liberan más insulina de las células β pancreáticas; metformina, que actúa reduciendo la producción de glucosa hepática; agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR), que potencian la acción de la insulina; inhibidores de α -glucosidasa, que ralentizan la absorción de glucosa del intestino; y la propia insulina, que suprime la producción de glucosa y aumenta la utilización de glucosa (resumido en la tabla I a continuación). Todas estas terapias tienen una eficacia limitada, tolerancia limitada y efectos secundarios basados en mecanismos significativos. Es de particular interés la tendencia de la mayor parte del tratamiento para potenciar la ganancia de peso corporal. Diversos tratamientos actuales para diabetes tipo II están asociados con episodios de hipoglucemia y pocas de las terapias disponibles abordan adecuadamente los defectos subyacentes, tales como obesidad y un fenómeno conocido como resistencia a insulina. Entre esas medicaciones orales, las sulfonilureas representan la forma más antigua y ampliamente usada de tratamiento. Muchos pacientes que responden a sulfonilureas inicialmente se hacen refractarios al tratamiento con el tiempo (fallo secundario). Aparte del nivel de glucosa y obesidad, la diabetes tipo II está relacionada ahora con un alto nivel de triglicéridos y colesterol. Por lo tanto, hay una necesidad de nuevas clases de fármacos que aborden los aspectos subyacentes de los defectos metabólicos (que cada vez se conoce más como Síndrome-X), tales como obesidad, hiperglucemia y afecciones hiperlipidémicas par abordar diabetes tipo II y su condición asociada.

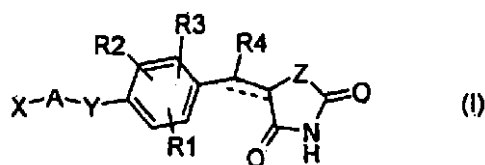
30 Tabla 1: Agentes Terapéuticos actuales para Diabetes Tipo II

Clase de fármaco	de	Administración	Diana Molecular	Sitio de acción	Acontecimientos adversos
Insulina		Intramuscular	Receptor insulina	de Hígado, Músculo, Grasa	Ganancia de peso
Hipoglucemia					
Sulfonilureas		Oral	Receptores SU	Células β pancreáticas	Ganancia de peso
(glibenclamida)			Canal K ⁺ /ATP		
Hipoglucemia (repaglinida) (nateglinida)					
Metformina (biguanidas)		Oral	Desconocido	Hígado (músculo)	Alteración GI Acidosis láctica
Inhibidores de α -Glucosidasa (Acarbosa)		Oral	α -Glucosidasa	Intestino	alteración
Agonistas de PPAR (Rosiglitazona) (Pioglitazona)		Oral	PPAR-gamma	Grasa, Músculo, Hígado	Ganancia de peso Anemia Edema

Adicionalmente, el documento US 5441971 desvela derivados de tiaxolidindiona para el tratamiento de diabetes.

35 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto formula (I)



5 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que ---- representa un doble enlace opcional; Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; Z representa oxígeno o azufre; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa un enlace o arilo sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilo o heteroarilo; X representa un aminoácido alfa carboxílico o aminoácido alfa carboxílico derivado en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, en el que X está unido a A o Y a través de su cadena lateral alfa.

15 La presente invención se refiere también a un proceso para la preparación de dichos nuevos compuestos anteriores, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, nuevos intermedios y composiciones farmacéuticas que los contienen. Las formas tautoméricas son formas isoméricas que existen en un estado de equilibrio capaz de reaccionar de acuerdo con cada forma. Los estereoisómeros incluyen isómeros configuracionales tales como dobles enlaces cis y trans, así como isómeros ópticamente activos que tienen diferentes dispositivos espaciales de sus átomos. Los polimorfos son moléculas que pueden cristalizar en dos o más formas. Los solvatos son complejos moleculares o iónicos de moléculas o iones de disolvente con los de soluto. Un aminoácido alfa carboxílico incluye, aunque sin limitación, aminoácidos de origen natural. La cadena lateral alfa es un grupo que incluyen hidrógeno, unido covalentemente al carbono alfa de un aminoácido alfa carboxílico. Los derivados incluyen compuestos resultantes de la funcionalización rutinaria de átomos tales como los derivados encontrados protegiendo los grupos amino o carboxilo por carboxilación o esterificación respectivamente.

25 Los compuestos de la presente invención son eficaces a la hora de reducir la glucosa en sangre, insulina en suero, ácidos grasos libres, colesterol y niveles de triglicérido, y son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes. Los compuestos de la presente invención son eficaces en el tratamiento de obesidad, inflamación, enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide. Sorprendentemente, estos compuestos aumentan el nivel de leptina y no tienen toxicidad hepática.

30 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos asociados con resistencia a insulina tales como síndrome de ovario poliquístico así como hiperlipidemia, enfermedad de la arteria coronaria y enfermedad vascular periférica y para el tratamiento de inflamación y enfermedades inmunológicas particularmente aquellas mediadas por citocinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β y ciclooxigenasa tal como COX-2.

Breve descripción de las figuras

40 La Figura 1 muestra que los compuestos en el Ejemplo 1 reducen las citocinas pro-inflamatorias en células macrófagas humanas.

La Figura 2 muestra la eficacia del compuesto 2 en el Ejemplo 1 en un modelo animal de inflamación.

La Figura 3 muestra la eficacia de los compuestos 1 y 2 en el Ejemplo 1 en un modelo animal de autoinmunidad.

45 La Figura 4 representa una ilustración esquemática de diversas citocinas y su papel en la gestión de un número de enfermedades inflamatorias autoinmunes.

La Figura 5 es una ilustración esquemática de cómo TNF α está relacionado con diversos trastornos metabólicos aparte de sus propiedades inflamatorias y autoinmunes.

La Figura 6 muestra el efecto de reducción de glucosa en sangre del compuesto del Ejemplo 1 en ratones ob/ob y db/db.

50 La Figura 7 muestra el efecto de los compuestos 1 y 2 en el Ejemplo 1 en la reducción de ganancia de peso en un modelo animal de obesidad.

La Figura 8 muestra el efecto del compuesto 2 en el Ejemplo 1 de actividad de sensibilización a insulina y reducción de la actividad de lípidos.

55 La Figura 9 muestra el efecto de acumulación de lípidos en preadipocitos humanos cuando se tratan con diversas dosificaciones de un compuesto de la invención en comparación con rosiglitazona.

Descripción detallada de la invención

60 En una realización de la presente invención, los grupos representados por R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan entre hidrógeno, halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, un grupo alquilo (C₁-C₁₂) sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo,

pentilo, hexilo, octilo y nonilo; un grupo alcoxi (C₁-C₁₂) sustituido o no sustituido, tal como metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

5 En una realización de la presente invención; el grupo representado por A se selecciona entre arilo, tal como fenilo y naftilo; anillo de heteroarilo, tal como piridilo, pirrolilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo y furilo; anillo de heterociclilo, tal como piperazina, morfolina, piperidina y pirrolidina. El grupo A puede estar mono, di o tri sustituido y los sustituyentes se seleccionan entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

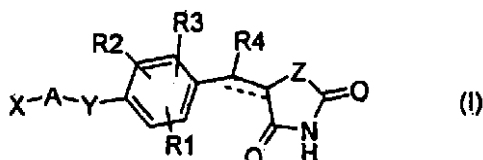
10 En una realización de la presente invención, el aminoácido y la cadena lateral representada por X, X-A o X-A-Y se selecciona entre alanina, glicina, arginina, asparagina, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, prolina, serina, treonina, triptófano y tirosina, que pueden estar sustituidos o no sustituidos, y sus derivados tales como éster o amidas de ácido carboxílico. Los sustituyentes preferidos se seleccionan entre halógeno, alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y amino.

15 El aminoácido X-A-Y preferentemente representa arginina, asparagina, cisteína, glutamina, histidina, lisina, metionina, ornitina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y sus derivados sustituidos o no sustituidos o no sustituidos, en los que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida. El grupo X-A también representa preferentemente alanina, glicina, isoleucina, leucina u sus derivados, en los que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida. En otra realización A representa un grupo alquilo, heterociclilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido.

En otra realización, Z es azufre e Y es oxígeno. Preferentemente de R₁ a R₄ son hidrógeno.

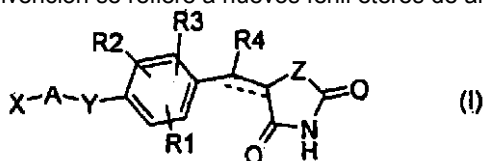
25 Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención incluyen sales de adición de base tales como sales de metal alcalino tales como sales de Li, Na y K, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de Ca y Mg, sales de bases orgánicas tales como lisina, arginina, guanidina, dietanolamina y colina, amonio o sales de amonio sustituido. Las sales pueden incluir sales de adición de ácido que son sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, bencenosulfonatos, ascorbato, glicerofosfatos y cetoglutaratos. Los solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser hidratos o comprender otros disolventes de cristalización tales como alcoholes.

35 Preferentemente, la presente invención se refiere a nuevos fenil éteres de aminoácido de fórmula (I)



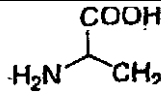
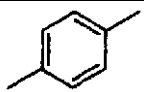
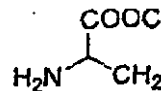
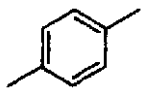
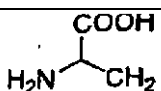
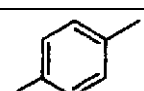
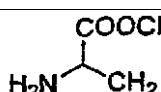
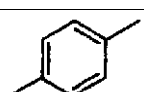
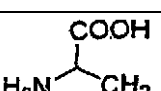
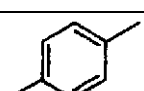
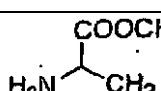
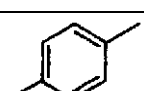
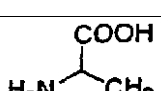
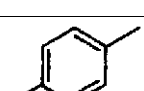
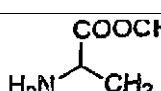
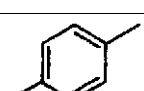
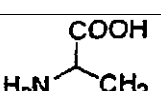
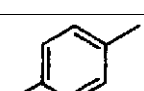
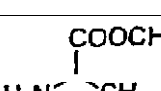
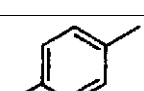
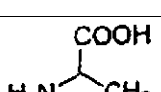
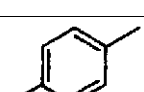
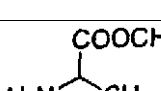
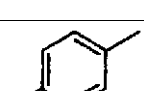
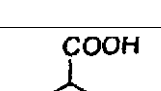
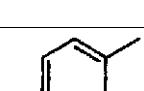
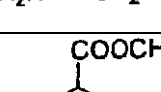
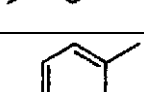
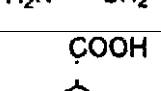
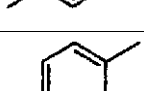
40 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que -- representa un doble enlace opcional; Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; Z representa oxígeno o azufre; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa arilo sustituido o no sustituido; X representa un aminoácido alfa carboxílico o un derivado del mismo, en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, en el que X está unido a A o Y a través de su cadena lateral alfa.

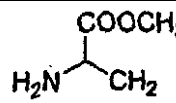
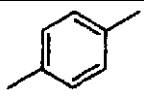
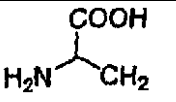
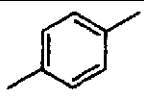
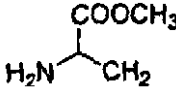
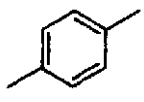
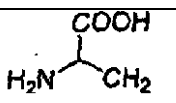
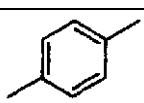
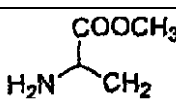
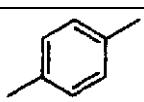
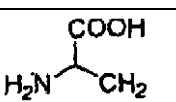
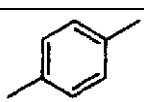
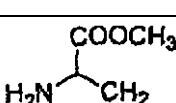
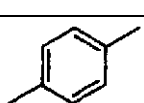
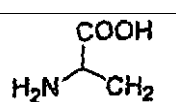
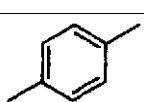
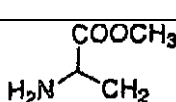
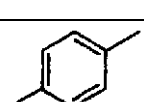
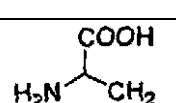
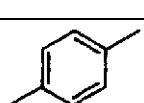
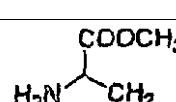
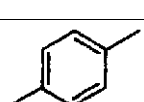
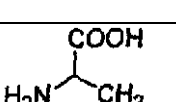
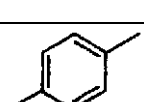
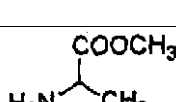
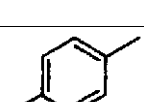
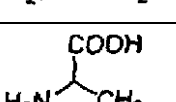
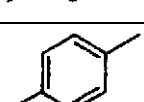
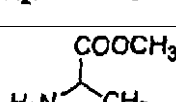
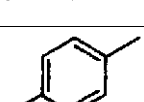
45 Más preferentemente, la presente invención se refiere a nuevos fenil éteres de aminoácido de fórmula (I)



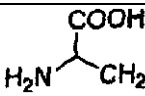
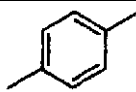
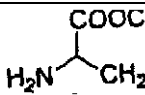
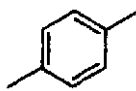
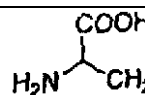
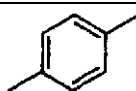
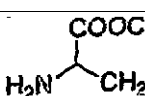
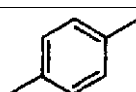
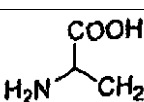
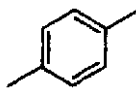
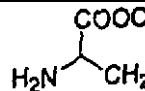
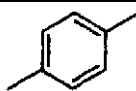
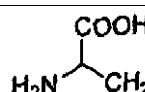
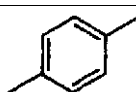
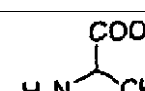
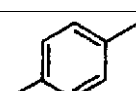
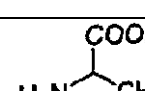
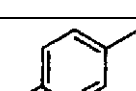
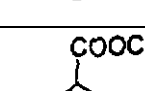
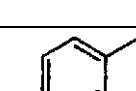
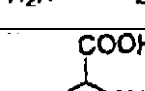
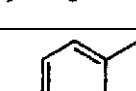
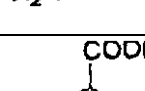
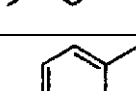
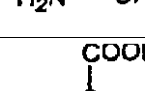
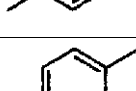
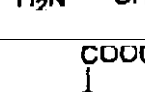
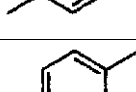
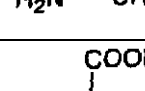
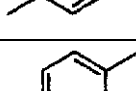
50 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que --- representa un doble enlace opcional; Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; Z representa oxígeno o azufre; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa fenilo sustituido o no sustituido; X representa alanina o un derivado de la misma en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, en el que X está unido a A o Y a través de su grupo metilo alfa.

55 Los compuestos particularmente útiles de acuerdo con la invención incluyen:

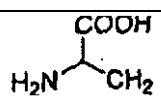
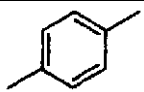
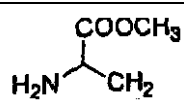
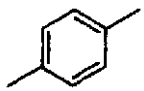
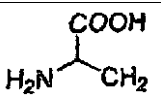
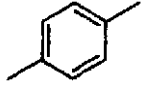
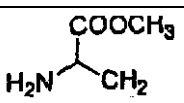
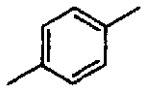
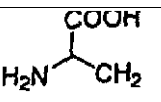
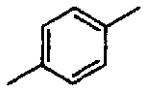
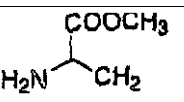
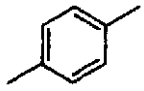
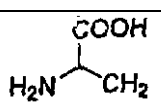
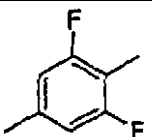
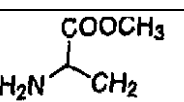
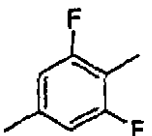
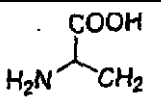
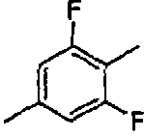
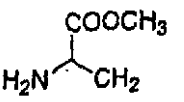
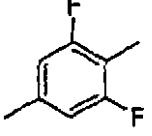
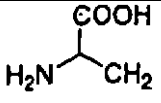
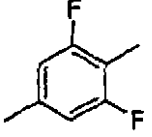
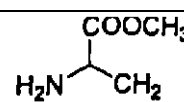
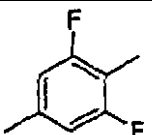
Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
1			O	H, H	H	S
2			O	H, H	H	S
3			O	H, H	2H	S
4			O	H, H	2H	S
5			O	H, H	H	O
6			O	H, H	H	O
7			O	H, H	2H	O
8			O	H, H	2H	O
9			O	2-F, 6-F	H	O
10			O	2-F, 6-F	H	O
11			O	2-F, 6-F	2H	O
12			O	2-F, 6-F	2H	O
13			O	2-F, 6-F	H	S
14			O	2-F, 6-F	H	S
15			O	2-F, 6-F	2H	S

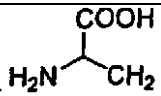
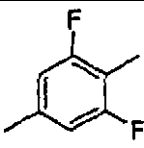
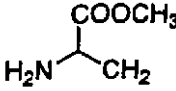
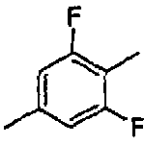
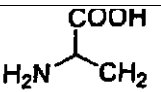
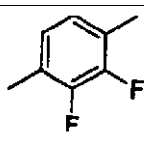
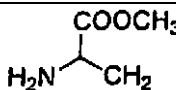
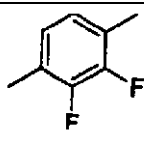
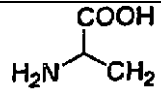
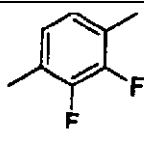
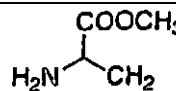
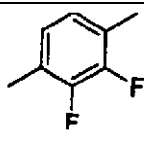
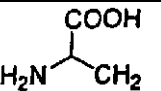
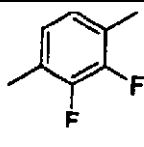
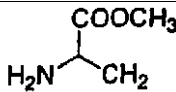
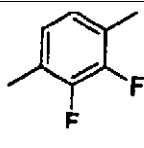
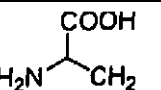
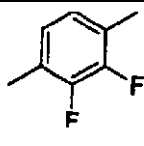
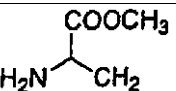
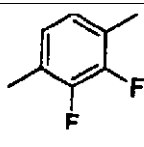
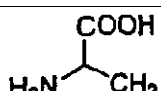
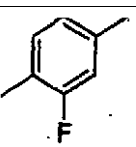
Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
16			O	2-F, 6-F	2H	S
17			O	2-F, 3-F	H	S
18			O	2-F, 3-F	H	S
19			O	2-F, 3-F	2H	S
20			O	2-F, 3-F	2H	S
21			O	2-F, 3-F	H	O
22			O	2-F, 3-F	H	O
23			O	2-F, 3-F	2H	O
24			O	2-F, 3-F	2H	O
25			O	3-Me	H	O
26			O	3-Me	H	O
27			O	3-Me	2H	O
28			O	3-Me	2H	O
29			O	3-Me	H	S
30			O	3-Me	H	S

Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
31			O	3-Me	2H	S
32			O	3-Me	2H	S
33			O	3-NO ₂	H	S
34			O	3-NO ₂	H	S
35			O	3-NO ₂	2H	S
36			O	3-NO ₂	2H	S
37			O	3-NO ₂	H	O
38			O	3-NO ₂	H	O
39			O	3-NO ₂	2H	O
40			O	3-NO ₂	2H	O
41			O	3-NH ₂	H	S
42			O	3-NH ₂	H	S
43			O	3-NH ₂	2H	S
44			O	3-NH ₂	2H	S

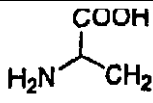
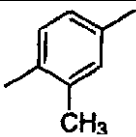
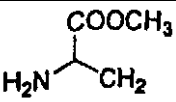
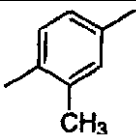
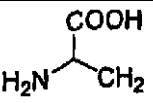
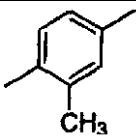
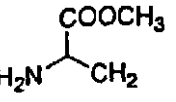
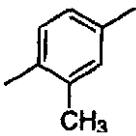
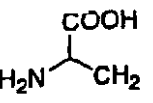
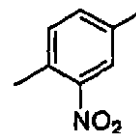
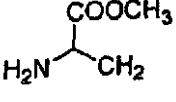
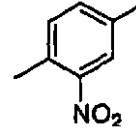
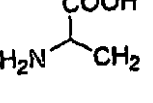
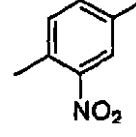
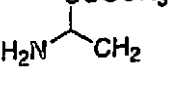
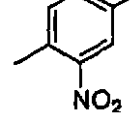
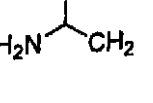
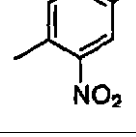
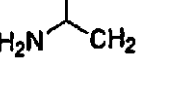
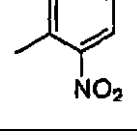
Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
45			O	3-NH ₂	H	O
46			O	3-NH ₂	H	O
47			O	3-NH ₂	2H	O
48			O	3-NH ₂	2H	O
49			O	2-F	H	S
50			O	2-F	H	S
51			O	2-F	2H	S
52			O	2-F	2H	S
53			O	2-F	H	O
54			O	2-F	H	O
55			O	2-F	2H	O
56			O	2-F	2H	O
57			O	3-F	H	S
58			O	3-F	H	S
59			O	3-F	2H	S

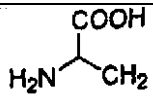
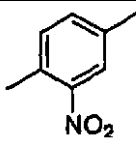
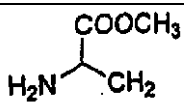
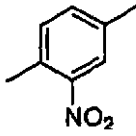
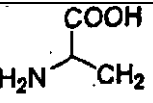
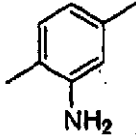
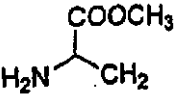
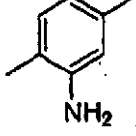
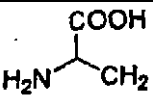
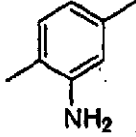
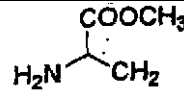
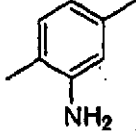
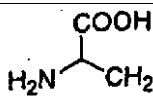
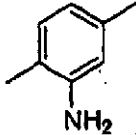
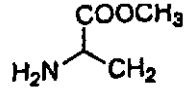
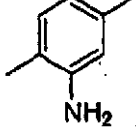
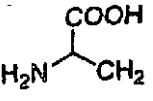
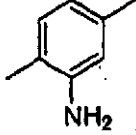
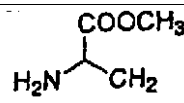
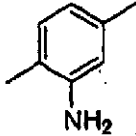
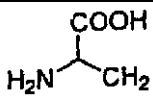
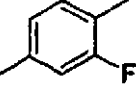
Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
60			O	3-F	2H	S
61			O	3-F	H	O
62			O	3-F	H	O
63			O	3-F	2H	O
64			O	3-F	2H	O
65			O	2-CF ₃	H	S
66			O	2-CF ₃	H	S
67			O	2-CF ₃	2H	S
68			O	2-CF ₃	2H	S
69			O	2-CF ₃	H	O
70			O	2-CF ₃	H	O
71			O	2-CF ₃	2H	O
72			O	2-CF ₃	2H	O
73			O	3-CF ₃	H	S
74			O	3-CF ₃	H	S

Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
75			O	3-CF ₃	2H	S
76			O	3-CF ₃	2H	S
77			O	3-CF ₃	H	O
78			O	3-CF ₃	H	O
79			O	3-CF ₃	2H	O
80			O	3-CF ₃	2H	O
81			O	H, H	H	O
82			O	H, H	H	O
83			O	H, H	2H	O
84			O	H, H	2H	O
85			O	H, H	H	S
86			O	H, H	H	S

Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
87			O	H, H	2H	S
88			O	H, H	2H	S
89			O	H, H	H	S
90			O	H, H	H	S
91			O	H, H	2H	S
92			O	H, H	2H	S
93			O	H, H	H	O
94			O	H, H	H	O
95			O	H, H	2H	O
96			O	H, H	2H	O
97			O	H, H	H	O

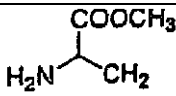
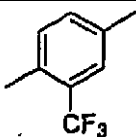
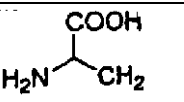
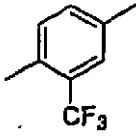
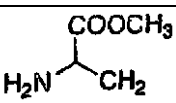
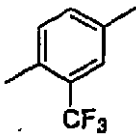
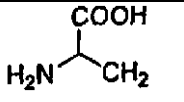
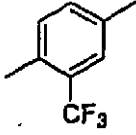
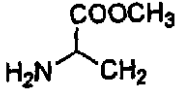
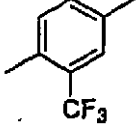
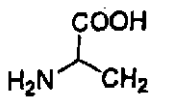
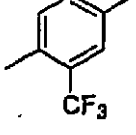
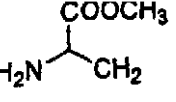
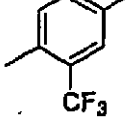
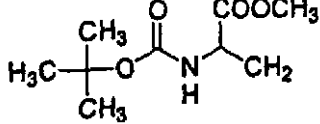
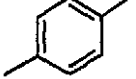
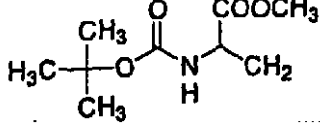
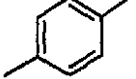
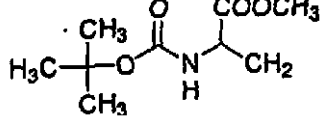
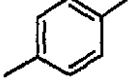
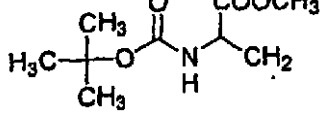
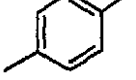
Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
98			O	H, H	H	O
99			O	H, H	2H	O
100			O	H, H	2H	O
101			O	H, H	H	S
102			O	H, H	H	S
103			O	H, H	2H	S
104			O	H, H	2H	S
105			O	H, H	H	O
106			O	H, H	H	O
107			O	H, H	2H	O
108			O	H, H	2H	O

Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
109			O	H, H	H	S
110			O	H, H	H	S
111			O	H, H	2H	S
112			O	H, H	2H	S
113			O	H, H	H	S
114			O	H, H	H	S
115			O	H, H	2H	S
116			O	H, H	2H	S
117			O	H, H	H	O
118			O	H, H	H	O

Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
119			O	H, H	2H	O
120			O	H, H	2H	O
121			O	H, H	H	S
122			O	H, H	H	S
123			O	H, H	2H	S
124			O	H, H	2H	S
125			O	H, H	H	O
126			O	H, H	H	O
127			O	H, H	2H	O
128			O	H, H	2H	O
129			O	H, H	H	S

Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
130			O	H, H	H	S
131			O	H, H	2H	S
132			O	H, H	2H	S
133			O	H, H	H	O
134			O	H, H	H	O
135			O	H, H	2H	O
136			O	H, H	2H	O
137			O	H, H	H	S
138			O	H, H	H	S
139			O	H, H	2H	S
140			O	H, H	2H	S
141			O	H, H	H	O

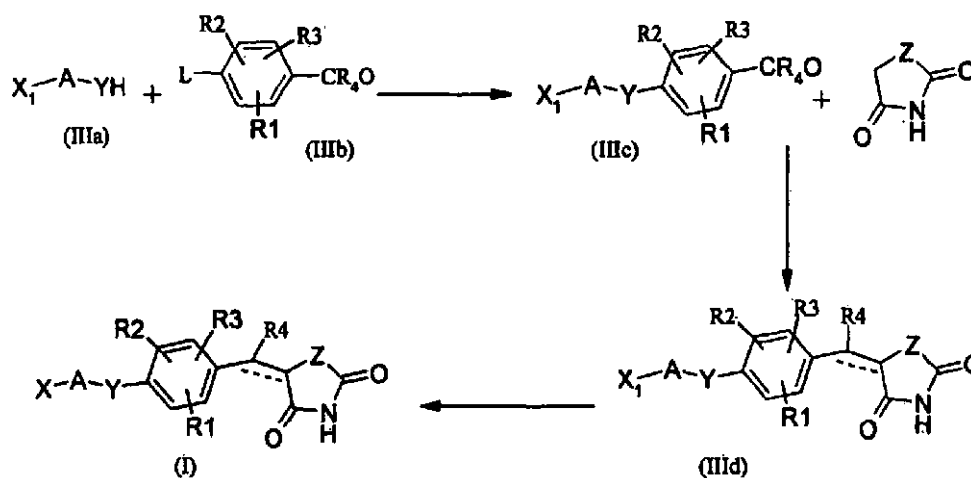
Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
142			O	H, H	H	O
143			O	H, H	2H	O
144			O	H, H	2H	O
145			O	H, H	H	S
146			O	H, H	H	S
147			O	H, H	2H	S
148			O	H, H	2H	S
149			O	H, H	H	O
150			O	H, H	H	O
151			O	H, H	2H	O
152			O	H, H	2H	O
153			O	H, H	H	S

Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
154			O	H, H	H	S
155			O	H, H	2H	S
156			O	H, H	2H	S
157			O	H, H	H	O
158			O	H, H	H	O
159			O	H, H	2H	O
160			O	H, H	2H	O
161			O	H, H	H	S
162			O	H, H	2H	S
163			O	H, H	H	O
164			O	H, H	2H	O

Compuesto N°	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
165			O	H, H	H	S
166			O	H, H	2H	S
167			O	H, H	H	O
168			O	H, H	2H	O

Las sales preferidas para la lista de compuestos anterior son clorhidrato, bromhidrato de sodio, potasio o magnesio.

- 5 De acuerdo con otra característica de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), en la que --- representa un enlace y todos los demás símbolos son como se han definido anteriormente, como se muestra en el esquema 1



Esquema-I

- 10 La reacción del compuesto de fórmula (IIIa) en la que X₁ representa un grupo aminoácido alfa carboxílico protegido y todos los demás símbolos son como se han definido anteriormente con el compuesto de fórmula (IIIb) en la que L representa un grupo saliente de sustitución aromática nucleófila, y todos los demás símbolos son como se han definido anteriormente para producir un compuesto de fórmula (IIIc) puede realizarse en presencia de disolventes tales como THF, DMF, DMSO y DME o pueden usarse mezclas de disolventes. La reacción puede realizarse en una atmósfera inerte que puede mantenerse usando gases inertes, tales como N₂, Ar o He. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción puede variar de 20 °C a 150 °C, preferentemente una temperatura en el intervalo de 30 °C a 100 °C. La duración de la reacción puede variar de 1 a 24 horas, preferentemente de 2 a 6 horas.

- 20 Los grupos protectores convencionales usados son aquellos que pueden retirarse fácilmente y se seleccionan entre t-Boc, CBz, F-moc, etc.

La reacción del compuesto de fórmula general (IIIc) con 2,4-tiazolidindiona o 2,4-oxazolidindiona para producir un

compuesto de fórmula (III d) puede realizarse en presencia únicamente de acetato sódico o en presencia de un disolvente tal como benceno, tolueno, metoxietanol, o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción puede variar de 80 °C a 180 °C cuando la reacción se realiza en presencia únicamente de acetato sódico. Pueden emplearse también catalizadores adecuados, tales como acetato o benzoato de piperidinio, acetato sódico o mezclas de catalizadores. El acetato sódico puede usarse en presencia de disolvente, aunque se prefiere usar acetato sódico en solitario. El agua producida en la reacción puede retirarse, por ejemplo, usando un separador de agua de Dean Stark o usando agentes de absorción de agua, tales como tamices moleculares.

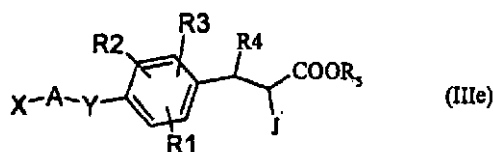
5

10

La desprotección del grupo aminoácido de fórmula (III d) para producir el compuesto de fórmula (I) puede realizarse usando ácidos tales como HCl, ácido sulfúrico, ácido acético en presencia de disolventes tales como DCM, acetato de etilo y agua, o una mezcla de los mismos a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 50 °C.

15

En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I), en la que Z representa azufre, --- representa que no hay enlace, pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III e)



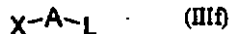
en la que J es un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, y R₅ es un grupo alquilo inferior, con tiourea, seguido de tratamiento con un ácido.

20

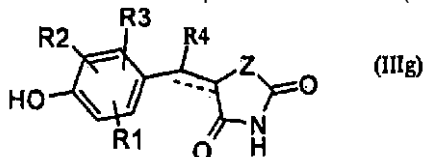
La reacción del compuesto de fórmula general (III e) con tiourea se realiza en presencia de un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol, propanol, isobutanol, 2-metoxibutanol, etc. o DMSO o sulfolano. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo entre 20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente usado. Pueden usarse bases tales como NaOAc, KOAc, NaOMe, NaOEt etc.

25

En otra realización más de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I), en la que --- representa un enlace y todos los demás símbolos son como se han definido anteriormente, pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



en la que L es un nucleófilo saliente, tal como un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo; metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y p-toluenosulfonato con un compuesto de fórmula (III g).

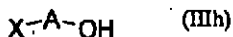


30

La reacción del compuesto de fórmula general (III f) con un compuesto de general formula (III g) para producir un compuesto de formula general (I) puede realizarse en presencia de disolventes tales como THF, DMF, DMSO y DME o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse en una atmósfera inerte que puede mantenerse usando gases inertes tales como N₂, Ar o He. La reacción puede efectuarse en presencia de una base, tal como álcalis tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico; carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico o carbonato potásico; hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico; bases organometálicas tales como n-butillitio; amida de metal alcalino tal como sodamida o mezclas de los mismos. Pueden usarse múltiples disolventes y bases. La cantidad de base puede variar de 1 a 5 equivalentes, preferentemente de 1 a 3 equivalentes. La temperatura de reacción puede estar en el intervalo de 0 °C a 120 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 100 °C. La duración de la reacción puede variar de 0,5 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 6 h. En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I), en la que --- representa un enlace y los otros símbolos son como se han definido anteriormente, pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III h)

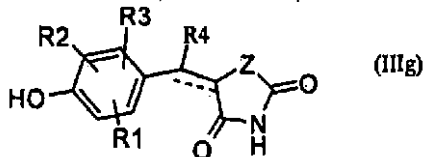
35

40



45

donde A y X son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III g)

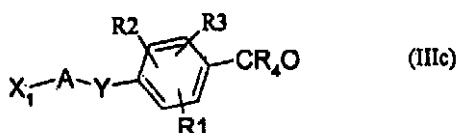


La reacción del compuesto de fórmula general (III h) con un compuesto de fórmula general (III g) para producir un compuesto de fórmula general (I) puede realizarse en presencia de disolventes tales como THF, DMF, DMSO y

DME, o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse en una atmósfera inerte que puede mantenerse usando gases inertes tales como N₂, Ar o He. La reacción puede efectuarse en presencia de una base, tal como álcalis, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato sódico o carbonato potásico; hidruros de metal alcalino tales como hidruro sódico; bases organometálicas tales como n-butilitio; amidas de metal alcalino tales como sodamida, o mezclas de los mismos. Pueden usarse múltiples disolventes y bases. La cantidad de base puede variar de 1 a 5 equivalentes, preferentemente de 1 a 3 equivalentes. La temperatura de reacción puede estar en el intervalo de 0 a 120 °C, preferentemente una temperatura en el intervalo de 20 °C a 100 °C. La duración de la reacción puede variar de 0,5 a 2 horas preferentemente de 0,5 a 6 horas.

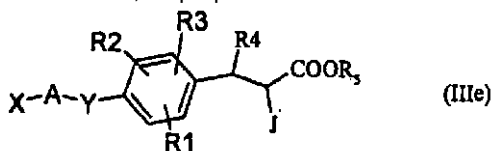
En otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), en la que --- representa que no hay enlace entre los compuestos reductores de fórmula (I), en la que --- representa un enlace y todos los demás símbolos son como se han definido anteriormente. La reducción puede realizarse en presencia de hidrógeno gaseoso y un catalizador tal como Pd/C, Rh/C, Pt/C y Níquel Raney. Pueden usarse mezclas de catalizadores. La reacción puede realizarse en presencia de disolventes tales como dioxanos, ácido acético y acetato de etilo. Pueden usarse mezclas de disolventes. Puede emplearse una presión entre presión atmosférica y 0,69 MPa. El catalizador puede ser Pd/C al 5-10% y la cantidad de catalizador usada puede variar de 50-300% p/p. La reacción puede realizarse también empleando reducción de disolvente metálico, tal como magnesio en metanol o amalgama de sodio en metanol. La reacción puede realizarse también con borohidruros de metal alcalino, tales como LiBH₄, NaBH₄ y KBH₄ en presencia de una sal de cobalto, tal como CoCl₂ y ligandos, preferentemente ligandos bidentados tales como 2,2'-bipiridilo, 1,10-fenantrolina y bisoximas.

En otra realización más de la presente invención se proporciona un intermedio de fórmula (IIIc)



sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa arilo sustituido o no sustituido; X representa un aminoácido alfa carboxílico o un derivado del mismo en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, estando X unido a A o Y a través de su cadena lateral alfa.

En otra realización más de la presente invención, se proporciona un intermedio de fórmula (IIIe)



sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa arilo sustituido o no sustituido; X representa un aminoácido alfa carboxílico o un derivado del mismo en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, estando X unido a A o Y a través de su cadena lateral alfa; J representa átomo de halógeno y R₅ representa un grupo alquilo inferior.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que a diferencia de otros compuestos de tiazolidina (moléculas TZD), los compuestos de la invención no presentan diferenciación de adipocitos. También ha sido sorprendente que la administración reduce la ganancia de peso corporal. Finalmente, los compuestos de la invención parecen no tener afinidad por PPAR-g. Estas tres características de los compuestos son diferentes de las moléculas de TZD conocidas, que típicamente tienen actividad de diferenciación de adipocitos, aumento de ganancia corporal y son agonistas de PPAR-g. Adicionalmente, los compuestos de la invención tienen propiedades anti-inflamatorias. Por ejemplo, los compuestos inhiben TNF α , IL-6 e IL1 β .

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden combinarse con un vehículo fisiológicamente aceptable en una composición farmacéutica. La forma particularmente preferida de composición es una cápsula o solución administrada por vía oral en la que el compuesto se suministra en agua, solución salina, un tampón fosfato o polvo liofilizado, en forma de comprimidos y cápsulas que también incluye diversas cargas y aglutinantes. Las dosificaciones eficaces del compuesto en una composición se seleccionarán por los expertos en la materia y pueden determinarse empíricamente.

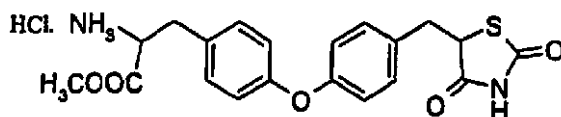
Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de inflamación, enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, IBD, obesidad, enfermedades neurológicas, hipertensión y enfermedades tales como diabetes, caracterizadas por la presencia de niveles de glucosa en sangre elevados, es decir, trastornos hiperglucémicos tales como diabetes mellitas, incluyendo diabetes tanto Tipo I como Tipo II, así como otros trastornos hiperglucémicos relacionados, tales como hiperlipidemias y trastornos relacionados con el riñón.

Por "tratamiento" se entiende que el compuesto se administra al menos para reducir la inflamación, hipertensión, obesidad, niveles de lípidos en sangre, niveles de glucosa en sangre o síntomas asociados con enfermedad o trastorno autoinmune o neurológico que está sufriendo el paciente. El compuesto se administra en una cantidad suficiente, por ejemplo para reducir el nivel de glucosa en sangre a un intervalo aceptable, en el que intervalo aceptable significa +/- 10%, normalmente +/- 8% y habitualmente +/- 5% del nivel de glucosa en sangre medio normal para el sujeto. Una diversidad de sujetos puede tratarse con los compuestos, tal como ganado, animales valiosos o raros, animales de compañía así como seres humanos. Los compuestos pueden administrarse al sujeto usando una técnica de administración conveniente, incluyendo administración intravenosa, intradérmica, intramuscular, subcutánea y oral. Sin embargo, la vía de administración oral es particularmente preferida. La dosificación suministrada al huésped necesariamente dependerá de la vía por la que se suministra el compuesto, aunque generalmente varía de 5 a 500 mg/70 kg de peso corporal humano.

La invención se explica en detalle en los ejemplos dados a continuación.

Ejemplo 1

Preparación de sal clorhidrato de 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)encil]-tiazolidin-2,4-diona



Etapa (i)

Preparación de 2-[(t-butoxicarbonil)amino]-3-[(4-formilfenoxi)fenil]propanoato de metilo

A una suspensión de hidruro sódico reciente (0,813 g, 33,9 mmol) en DMF seca (20 ml), en atmósfera de nitrógeno, se le añadió la solución de 2-[(t-butoxicarbonil)amino]-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (10 g, 33,9 mmol) en DMF (20 ml) lentamente. La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió 4-fluorobenzaldehído (4,20 g, 33,9 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Una vez completada la reacción, el disolvente se retiró con alto vacío y la mezcla se inactivó con adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Después de lavar con salmuera y secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó y el producto se purificó con columna ultrarrápida del eluyente de hexanos: éter etílico; 12/30 a 12/22 para dar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento 11,5 g, 85,0%).

¹H RMN (CDCl₃, 360 M Hz.): δ 9,92 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,60 (t, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,09 (d, 2H), 1,42 (s, 9H). La estructura se confirmó por Espec. de Masas. Calculado (M+1) 400,4; Medido 400,3.

Etapa (ii)

Preparación de 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)enciliden]tiazolidin-2,4-diona

A una solución del 2-[(t-butoxicarbonil)amino]-3-[(4-formilfenoxi)fenil]propanoato de metilo obtenido en la etapa (i) anterior en tolueno anhidro (10 g, 25 mmol), se le añadió 2,4-tiazolidindiona (3,53 g, 30 mmol) seguido de ácido benzoico (0,46 g, 3,75 mmol) y piperidina (0,28 g, 3,25 mmol). La solución se calentó a reflujo a 145-155 °C con retirada continua de agua usando un aparato de Dean-Stark durante 5 horas. La solución se enfrió a TA y el sólido amarillo precipitó dando el compuesto del título (rendimiento 11,9 g, 96% de pureza, 96,5% por HPLC, pf: 160-164 °C).

¹H RMN (CDCl₃, 360 MHz.): 7,82 (s, 1H), 7,47 (d, 2H); 7,05 (d, 2H), 7,00 (d, 2H); 6,75 (d, 2H) 5,18 (m, 1H), 4,54 (M, 1H), 3,71 (s, 3H); 3,02 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). La estructura se confirmó por Espec. de Masas Calculado (M+1) 498,5; Medido 498,5.

Etapa (iii)

Preparación de 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)encilidin]tiazolidin-2,4-diona

Una solución de 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)enciliden]tiazolidin-2,4-diona (2 g, 4,0 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C se burbujeó con gas HCl. Después de agitar durante 1 hora, el precipitado amarillo se filtró y se recogieron 1,7 g (3,9 mmol) de HCl-Tyr (C₆H₄-CH=TD27-OMe con un rendimiento del 97,5%, pf: 187-

190 °C. La pureza HPLC del producto era del 94,5%. Compuesto
¹H RMN (D₂O, 360 M Hz.): 7,46 (s, NH, 1H); 7,24 (d, 2H); 7,16 (d, 2H); 6,94 (d, 2H); 6,78 (d, 2H); 4,80 (s, NH₃, 3H); 4,40 (m Cot-H, 1H); 3,80(s, OMe). La estructura se confirmó por Espec. de Masas. Calculado (M+1) 501,5; Medido 501,5.

5

Etapa (iv)

Preparación de 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)bencil]tiazolidin-2,4-diona

10 A una solución de 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletil)fenoxi)bencilidín]tiazolidin-2,4-diona (0,7 g, 1,6 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió Pd/C seco (0,15 g). Después de hidrogenar a 0,41 MPa a 40 °C durante una noche, la solución se filtró con Celite y se evaporó a presión reducida para producir cuantitativamente el compuesto del título. Este compuesto no mostraba fusión en DSC pero cambiaba a color negro, en capilar, y se contrae a 97-133 °C. Compuesto 2.

15

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con 1 a 4 equivalentes de una base, tal como hidróxido sódico, metóxido sódico, hidruro sódico, t-butoxido potásico, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio en disolventes tales como THF, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Pueden usarse mezclas de disolventes. Pueden usarse también bases orgánicas tales como lisina, arginina, dietanolamina, colina, guanidina y sus derivados. Como alternativa, se preparan sales de adición de ácidos por tratamiento con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftoico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico y ácido tartárico, en disolventes tales como acetato de etilo, éter, alcoholes, acetona, THF, dioxano, etc. Pueden usarse también mezclas de disolventes.

20

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables en combinación con los vehículos y diluyentes empleados farmacéuticamente habituales.

25

La composición farmacéutica puede estar en las formas empleadas normalmente, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones y suspensiones, pueden contener aromatizantes, edulcorantes, etc. en vehículos o diluyentes sólidos o líquidos adecuados o en un medio estéril adecuado para formar soluciones o suspensiones inyectables. Dichas composiciones típicamente contienen del 1 al 25%, preferentemente del 1 al 15% en peso del compuesto activo siendo el resto de la composición vehículos, diluyentes, excipientes o disolventes farmacéuticamente aceptables.

30

Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas sólidas o diluyentes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. El compuesto activo está presente en dichas composiciones farmacéuticas en las cantidades suficientes para proporcionar la dosificación y se da en el intervalo descrito anteriormente. De esta manera, para administración oral, los compuestos pueden combinarse con un vehículo o diluyente sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, comprimidos, polvos, jarabes, soluciones y suspensiones. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener componentes adicionales tales como aromatizantes, edulcorantes y excipientes. Para administración parenteral, los compuestos pueden combinarse con medios acuosos u orgánicos para formar soluciones o suspensiones inyectables. Por ejemplo, pueden usarse soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete y propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables solubles en agua o sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los compuestos. Las soluciones inyectables preparadas de esta manera pueden administrarse después por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, prefiriéndose la administración intramuscular en seres humanos.

35

40

45

La composición farmacéutica de la presente invención es particularmente eficaz para reducir los niveles de glucosa en sangre, insulina y triglicéridos en suero en modelos animales de diabetes tipo II. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son también eficaces en el tratamiento de la obesidad, inflamación, enfermedades autoinmunes. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos asociados con resistencia a insulina, tal como síndrome de ovario poliquístico así como hiperlipidemia, enfermedad de la arteria coronaria y enfermedad vascular periférica y para el tratamiento de inflamación y enfermedades inmunológicas, particularmente aquellas mediadas por citocinas, tales como TNF- α , IL-1, IL-6 y ciclooxigenasa tal como COX-2.

50

Protocolos para el ensayo biológico

Los compuestos de la presente invención se han ensayado para reducir el nivel de citocinas inflamatorias, inflamación inducida químicamente, obesidad y glucosa en sangre en diferentes modelos para su actividad biológica. Las figuras adjuntas 1-9 muestran el perfil de actividad del compuesto representativo.

55

FIGURA 1. Los Compuestos 1 y 2 en el Ejemplo 1 inhiben las citocinas pro-inflamatorias principales en células monocíticas humanas

Las células monocíticas THP-1 humanas se cultivaron e incubaron con dos compuestos del ejemplo 1 a diferentes concentraciones. Las células se estimularon con lipopolisacáridos (LPS) a una concentración de (1 microgramo/ml) durante 24 horas. Los sobrenadantes celulares se analizaron después para la presencia de TNF α , IL-1 β y citocinas IL-6 mediante inmunoensayo ligado a enzimas dirigido a anticuerpo. Como se muestra en la Figura 1, los compuestos de ejemplos pueden inhibir la producción de las tres citocinas pro-inflamatorias principales de una manera dependiente de la dosis. No se observó un cambio significativo en la viabilidad celular con la incubación de las células en presencia de una mayor concentración del compuesto. Esto indica firmemente que el compuesto del ejemplo 1 es altamente eficaz a la hora de reducir la producción de citocinas pro-inflamatorias.

FIGURA 2. El Compuesto 2 en el Ejemplo 1 puede reducir la inflamación inducida por carragenina en ratas.

Se dividieron aleatoriamente ratas Spague-Dowley, con un peso medio de 250 g (6-7 semanas de edad), en tres grupos y se les dio una dosis oral de 50 mg/kg de compuesto del ejemplo 1. Treinta minutos después la carragenina se administró en la región subplantar de la pata trasera derecha. El grupo de control recibió un volumen igual de agua sin ningún compuesto. El volumen de pata se midió después de 2 y tres horas. La dexametasona, a una concentración de 5 mg/kg, se usó como un control positivo en este experimento. Como se muestra en la Figura 2, el compuesto del ejemplo 1 puede reducir sustancialmente la inflamación inducida por carragenina. En el tiempo 3 horas el efecto del compuesto del ejemplo -1 era tan eficaz como dexametasona (un fármaco antiinflamatorio conocido que actúa a través de diferentes rutas del mecanismo).

FIGURA 3. Los Compuestos 1 y 2 en el Ejemplo 1 evitan EAE en ratones (Modelo de Esclerosis Múltiple)

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune está regulada por los niveles de citocina. Para ensayar el efecto del ejemplo 1 un modelo de EM, se indujo encefalomiелitis alérgica experimental (EAE) en ratones SJL/J. La EAE es una enfermedad inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central (SNC). La enfermedad muestra muchas similitudes con EM humana y, por lo tanto, se usa como modelo para ensayar la eficacia potencial de nuevos fármacos que pueden tener aplicabilidad en EM. La EAE se indujo inyectando un homogenato de médula espinal y los animales se trataron con compuestos de ejemplo. La gravedad de EAE se estableció por puntuaciones clínicas de parálisis. Como se muestra en la Figura 3, el grupo tratado con el nuevo compuesto mostró prevención completa de EAE. Estos resultados indican la utilidad de los compuestos de ejemplo para el tratamiento de EM y otros trastornos neurológicos.

FIGURA 4. Representación esquemática de la modulación de citocinas y trastornos inmunes. El macrófago produce diversas citocinas tras estimulación con mitógenos y otros factores desconocidos. Se sabe que algunas de estas citocinas clave están implicadas en diversos trastornos inmunológicos, incluyendo un número de enfermedades autoinmunes.

FIGURA 5. Relación directa e indirecta de TNF α en enfermedades metabólicas

Se ha establecido bien que TNF α desempeña un papel fundamental en enfermedades inflamatorias y trastornos autoinmunes con tratamientos disponibles para artritis reumatoide usando un anticuerpo contra TNF α . Además, numerosos estudios en años recientes han predicho el posible papel de TNF α en biología adiposa y trastornos metabólicos, tales como diabetes, obesidad, complicaciones hiperlipidémicas y vasculares. La ilustración esquemática refleja cómo la regulación de TNF α puede tener un impacto sobre un número de enfermedades metabólicas que pueden proporcionar diferentes rutas para tratar estas enfermedades.

FIGURA 6. El compuesto 2 en el Ejemplo 1 mejora sustancialmente la hiperglucemia en ratones diabéticos

El efecto hipoglucémico del compuesto se ha examinado en dos modelos animales espontáneos de diabetes (ratones ob/ob y db/db). Los ratones ob/ob carecen de gen de leptina y también se considera un modelo típico para obesidad. Los ratones db/db tienen un receptor de leptina defectuoso, y muestran hiperglucemia con ganancia de peso significativa. El compuesto a una dosis de 5, 10 y 50 mg/kg de peso corporal se da por vía oral a estos animales durante un periodo de 15-21 días. El tratamiento de ambos animales diabéticos ob/ob y db/db dio como resultado una mejora significativa de afecciones hiperglucémicas. Los resultados son básicamente los mismos para el compuesto 1.

FIGURA 7. Los Compuestos 1 y 2 en el Ejemplo 1 reducen la ganancia de peso corporal en un modelo animal de obesidad.

Los ratones contruidos genéticamente con leptina (ob/ob) se consideran un modelo adecuado para obesidad aparte de diabetes. Para ensayar la eficacia de estos compuestos hacia obesidad, los ratones ob/ob se trataron con el compuesto durante 21 días. Como se muestra en la Figura 7, un tratamiento diario de una sola dosis de ratones ob/ob con el compuesto puede dar como resultado un 35% de mejora en la ganancia de peso corporal, indicando la utilidad de estos compuestos para el tratamiento de la obesidad. Este hallazgo es opuesto al del uso de otras tiazolidinas, que típicamente aumentan el peso.

FIGURA 8. El Compuesto 2 en el Ejemplo 1 puede mejorar la resistencia a insulina y homeostasis de lípidos.

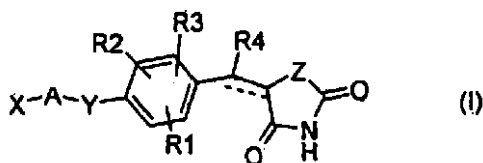
5 Los ratones ob/ob construidos genéticamente con leptina se consideran también un buen modelo para resistencia a insulina. El tratamiento de estos animales con el compuesto 2 redujo la concentración de insulina en suero > 70%. Análogamente, se observó una disminución del 48% en el nivel de triglicéridos y >50% de disminución en concentraciones de colesterol en suero en el estudio de tratamiento de 15 días. Estos resultados indican que los compuestos tienen firmes propiedades anti-lipídicas y pueden mejorar la sensibilidad de insulina. En un estudio separado se observó, sorprendentemente, que estos compuestos no son adipogénicos en contraste con otras tiazolidindionas conocidas, y tienen una actividad muy débil o inexistente hacia el receptor gamma activador del proliferador de peroxisomas (PPAR- γ). Todos los demás hallazgos biológicos sugieren que los compuestos tienen nuevas propiedades y trabajan mediante un mecanismo muy diferente de acción de la unión a PPAR- γ .

FIGURA 9. El agonista de PPAR-g gamma conocido rosiglitazona es un agente adipogénico pero el Compuesto 2 no lo es.

15 Se cultivaron preadipocitos subcutáneos humanos en una placa de 96 pocillos en presencia de vehículo o diferentes dosis (0,01, 0,1, 1,0 y 10 microMolar) de cualquiera de rosiglitazona (BRL) o compuesto 2 (BLX) durante 13 días. Cada 72 horas los medios se cambiaron por compuesto reciente. Como TNF inhibe el proceso de adipogénesis, se mantuvo como control negativo del experimento, donde la co-incubación con rosiglitazona mostró una reducción significativa en la adipogénesis en comparación con la rosiglitazona sola. En el día 13 las células se fijaron y la acumulación de lípidos (triglicéridos) se midió tiñendo con Aceite Rojo O y se tomaron fotografías con microscopio. Para tener datos más cuantitativos, el Aceite Rojo O se extrajo añadiendo isopropanol y se midió espectrofotométricamente a 540 nM (como se muestra en el gráfico de barras). Puede verse que, independientemente de la dosificación, el compuesto 2 no provocaba acumulación de lípidos. La rosiglitazona mostró un aumento dependiente de la dosis en la producción de lípidos que podría inhibirse por adición de TNF α .

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que ---- representa un doble enlace opcional; Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; Z representa oxígeno o azufre; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa un enlace o anillo sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilo o heteroarilo; X
10 representa un aminoácido alfa carboxílico o derivado de aminoácido alfa carboxílico en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, en el que X está unido a A o Y a través de su cadena lateral alfa.

15 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X-A-Y representa un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en arginina, asparagina, cisteína, glutamina, histidina, lisina, metionina, ornitina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y sus derivados, sustituidos o no sustituidos, en los que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida.

20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa un anillo de arilo heterociclilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X-A- representa un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en alanina, glicina, isoleucina y leucina y sus derivados en los que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida.

25 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa un enlace.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que Z es azufre e Y es oxígeno.

30 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R₁ a R₄ son hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el doble enlace --- está presente.

35 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el doble enlace --- está ausente.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X-A-Y- comprende tirosina.

40 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X-A-Y comprende un derivado de tirosina en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en el que dicho derivado comprende éster de alquilo o tirosina.

45 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que dicho éster es éster metílico.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 en el que R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno y Z es azufre.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que el doble enlace --- está presente.

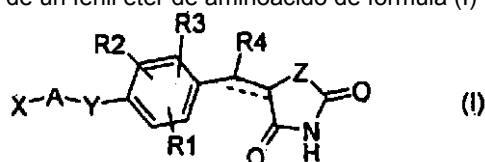
50 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que el doble enlace --- está ausente.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 55 5-[4-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)enciliden]tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletal)fenoxi)enciliden]tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
5-[4-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)encil]tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletal)fenoxi)encil]tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
5-[4-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)enciliden]oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
60 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletal)fenoxi)enciliden]oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
5-[4-(4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi)encil]oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletal)fenoxi)encil]oxazolidin-2,4-diona o sus sales;

- 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletíl)-2-trifluorometilfenoxi)encil] tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-amino-2-carboxietíl)-2-trifluorometilfenoxi)enciliden] oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletíl)-2-trifluorometilfenoxi)enciliden] oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-amino-2-carboxietíl)-2-trifluorometilfenoxi)encil]oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletíl)-2-trifluorometilfenoxi)encil] oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-amino-2-carboxietíl)-3-trifluorometilfenoxi)enciliden] tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletíl)-3-trifluorometilfenoxi)enciliden] tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-amino-2-carboxietíl)-3-trifluorometilfenoxi)encil]tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletíl)-3-trifluorometilfenoxi)encil] tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
 10 5-[4-(4-(2-amino-2-carboxietíl)-3-trifluorometilfenoxi)enciliden] oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletíl)-3-trifluorometilfenoxi)enciliden] oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-amino-2-carboxietíl)-3-trifluorometilfenoxi)encil]oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxicarboniletíl)-3-trifluorometilfenoxi)encil] oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletíl)fenoxi)enciliden] tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
 15 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletíl)fenoxi)encil]tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletíl)fenoxi)enciliden] oxazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletíl)fenoxi)encil]oxazolidin-2,4-diona o sus sales.
 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietíl)fenoxi)enciliden]tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietíl)fenoxi)encil]tiazolidin-2,4-diona o sus sales;
 20 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietíl)fenoxi)enciliden]oxazolidin-2,4-diona o sus sales y
 5-[4-(4-(2-t-butoxicarbonilamino-2-carboxietíl)fenoxi)encil]oxazolidin-2,4-diona o sus sales.

18. Un proceso para la preparación de un fenil éter de aminoácido de fórmula (I)

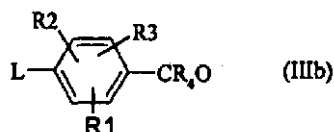


- 25 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que ---- representa un enlace; Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; Z representa oxígeno o azufre; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa un enlace o arilo sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilo o heteroarilo; X representa un
 30 aminoácido alfa carboxílico o un derivado del mismo, en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, en el que X está unido a A o Y a través de su cadena lateral alfa, que comprende

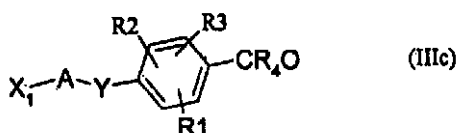
i). hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa)



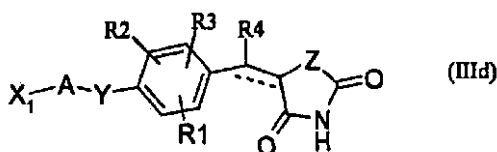
- 35 que representa un aminoácido protegido y todos los demás símbolos son como se han definido anteriormente, con el compuesto de fórmula (IIIb)



en la que L representa un grupo saliente de sustitución aromática nucleófila, R₁, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente para producir un compuesto de fórmula (IIIc)



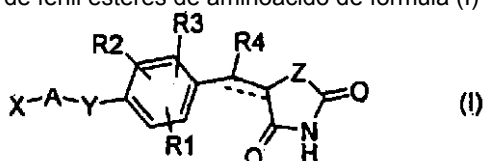
- 40 ii). hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIc) con 2,4-tiazolidindiona o 2,4-oxazolidindiona para producir un compuesto de fórmula (IIIId) y



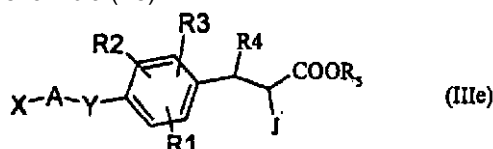
iii). desproteger el grupo aminoácido de fórmula (IIIId) para producir el compuesto de fórmula (I).

45

19. Un proceso para la preparación de fenil ésteres de aminoácido de fórmula (I)

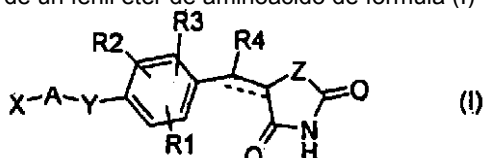


5 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que ---- representa que no hay enlace; Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; Z representa oxígeno o azufre; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa un enlace o arilo sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilo o heteroarilo; X representa un aminoácido alfa carboxílico o un derivado del mismo, en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, en el que X está unido a A o Y a través de su cadena lateral alfa, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IIIe)

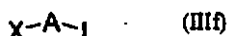


en la que J es un átomo de halógeno y R es un grupo alquilo inferior, con tiourea, seguido de tratamiento con un ácido.

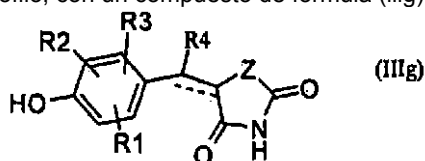
15 20. Un proceso para la preparación de un fenil éter de aminoácido de fórmula (I)



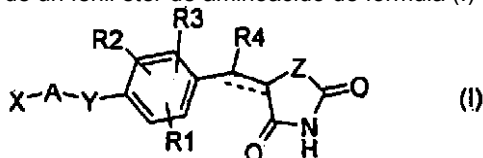
20 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que ---- representa un enlace; Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; Z representa oxígeno o azufre; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa un enlace o arilo sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilo o heteroarilo; X representa un aminoácido alfa carboxílico o un derivado del mismo, en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, en el que X está unido a A o Y a través de su cadena lateral alfa, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIIf)



25 en la que L es un grupo saliente nucleófilo, con un compuesto de fórmula (IIIg).



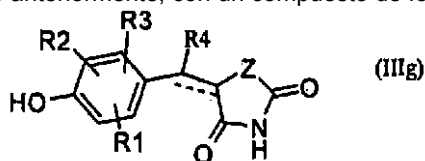
21. Un proceso para la preparación de un fenil éter de aminoácido de fórmula (I)



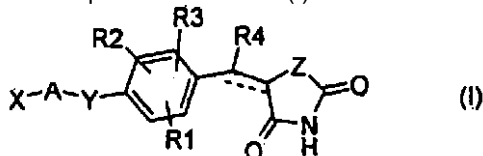
30 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que ---- representa un enlace; Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; Z representa oxígeno o azufre; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa un enlace o arilo sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilo o heteroarilo; X representa un aminoácido alfa carboxílico o un derivado del mismo, en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, en el que X está unido a A o Y a través de su cadena lateral alfa, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIIh)



donde A y X son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IIIg)

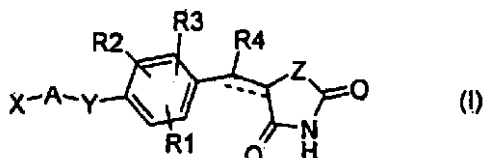


22. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I)



5 en la que “---” representa que no hay enlace, reduciendo los compuestos de fórmula (I) en la que “-” representa un enlace y todos los demás símbolos son como se ha definido en la reivindicación 1.

10 23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un fenil éter de aminoácido de fórmula (I)



como se ha definido en la reivindicación 1 y un vehículo, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.

15 24. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la reducción de glucosa en plasma.

25. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la reducción de ácidos grasos libres en plasma.

20 26. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la reducción de colesterol en plasma.

27. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la reducción de los niveles de triglicérido en plasma.

25 28. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad.

29. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

30 30. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la inflamación.

31. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inmunológica.

35 32. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 29 en el que la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple.

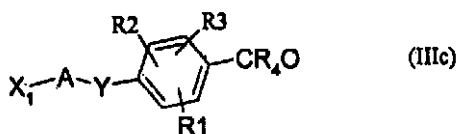
33. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 29 en el que la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide.

40 34. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 30 en el que la inflamación está mediada por ciclooxigenasa.

45 35. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 31 en el que la enfermedad inmunológica está mediada por citocinas.

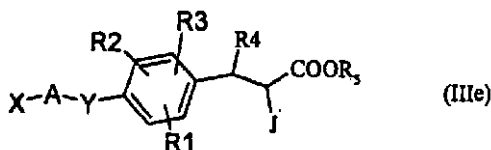
36. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con resistencia a insulina.

50 37. Un intermedio de fórmula (IIIc)



5 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa un anillo sustituido o no sustituido; X representa un aminoácido alfa carboxílico o derivado del mismo, en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, en el que X está unido a A o Y a través de su cadena lateral alfa.

10 38. Un intermedio de fórmula (IIIe)



15 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que Y representa oxígeno, azufre o NR, en la que R representa hidrógeno o alquilo; R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y representan, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, alquilo o alcoxi; A representa anillo sustituido o no sustituido; X representa un aminoácido alfa carboxílico o derivado del mismo, en el que el grupo amino está carboxilado o el grupo ácido carboxílico está esterificado o es una amida, en el que X está unido a A o Y a través de su cadena lateral alfa; J representa un átomo de halógeno y R₅ representa un grupo alquilo inferior.

20 39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona entre sal clorhidrato, bromhidrato, de sodio, potasio o magnesio.

Inhibición de Citocinas Pro-Inflamatorias en Células THP-1

○ Compuesto 1
 ● Compuesto 2
 Monocitos THP-1 humanos 1 x 10⁶ células/ml
 24 horas de estimulación con LPS (1 µg/ml)
 1 hora pre-incubación con compuestos

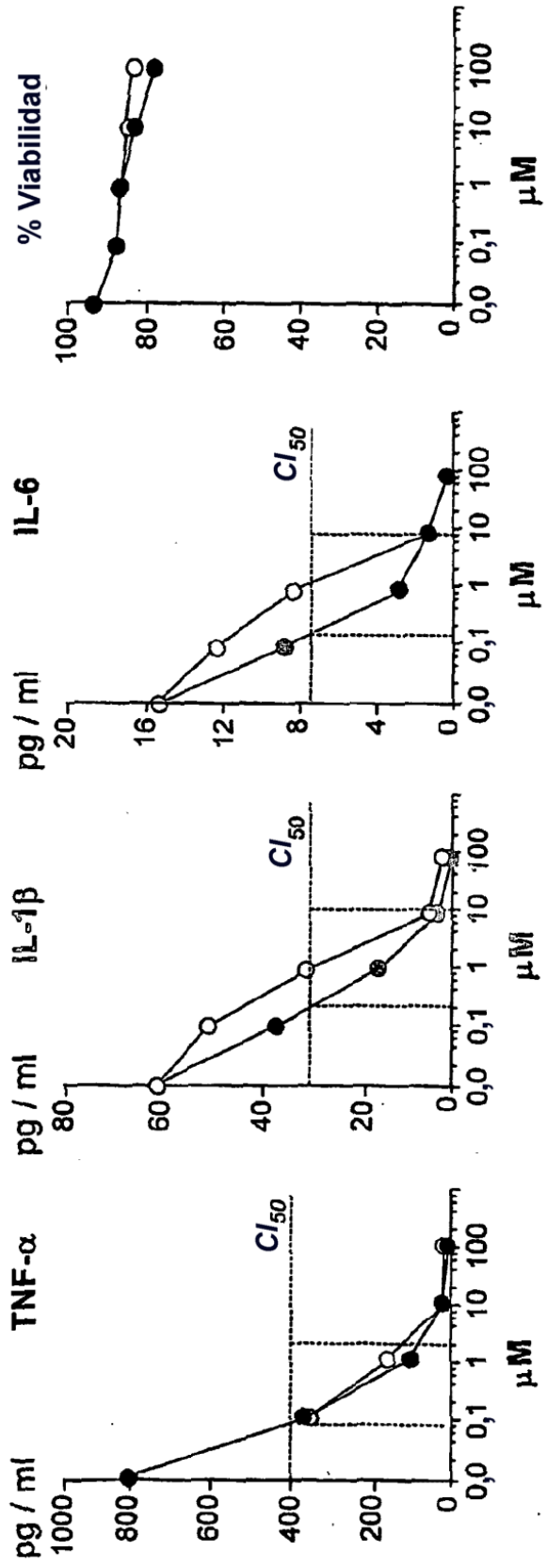


FIG. 1

Inhibición de edema de la pata inducido por Carragenina

Dexametasona como control positivo, 5 mg/kg
 Volúmenes de pata trasera medidos usando un
 pletismómetro

ratas SD macho (6-7 semanas de edad) ratas SD macho (6-7 semanas de edad)
 Peso medio 250 g Peso medio 250 g

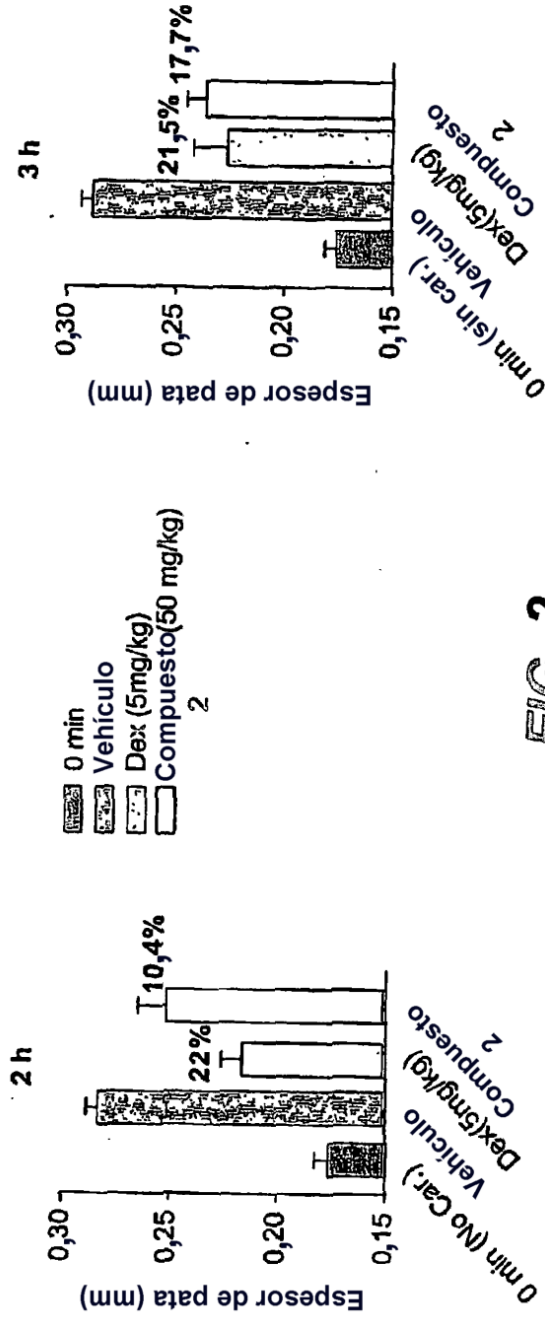
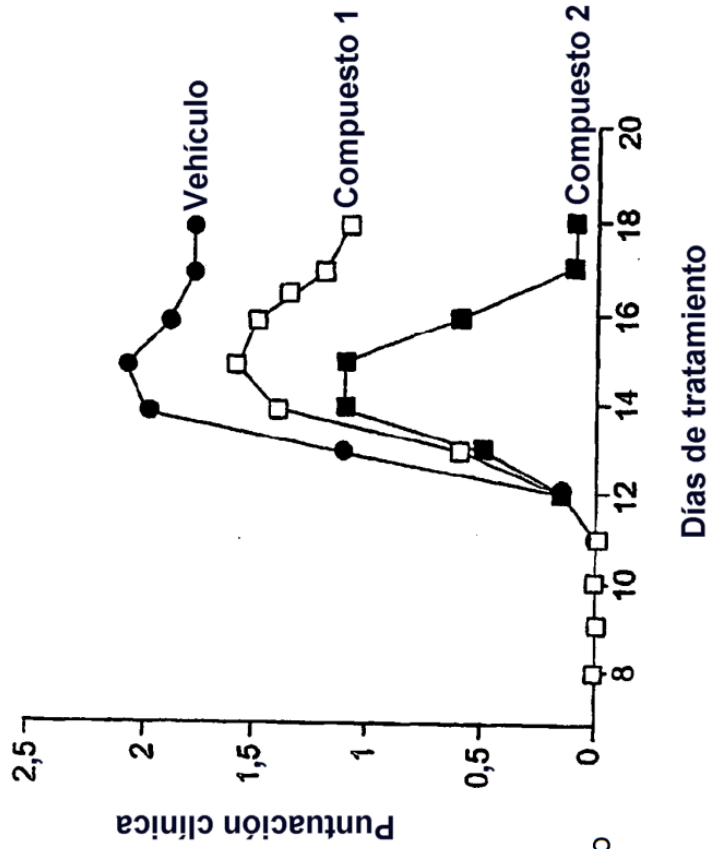


FIG. 2

15 ratas divididas aleatoriamente en tres grupos, vía oral, volumen 2 ml/kg, dosis 50 mg/kg
 30 minutos después se administró carragenina en la región sub-plantar de la pata trasera derecha
 El volumen de pata se midió después de 2 y 3 horas
 Se recogieron muestras de sangre a las 0,2 y 3 horas para el perfil de citocina

Prevención de EAE en Ratones SJL/J

Ratones SJL/J hembra de 8 semanas de edad
 Dosis 400 µg por ratón
 N = 6,25 g peso medio



Encefalomielite Alérgica Experimental

- EAE es un modelo de Esclerosis Múltiple
- Clínica y patológicamente similar a EM humana
- EAE es inducida por SCH o MBP
- Puede ser inducida por células CD4^{+ve} T reactivas
- Muestra un perfil de citocina tipo Th 1 típico
- La puntuación clínica es el nivel de parálisis
- Muestra Recaída-Remisión como EM humana

Clases de Puntuación Clínica:

- Clase 1: parálisis de la cola
- Clase 2: miembro trasero débil e incapacidad lado derecho
- Clase 3: parálisis del miembro trasero
- Clase 4: parálisis de los miembros delanteros
- Clase 5: muerte

FIG. 3

Modulación de Citocina en Trastornos de Macrófagos e Inmunes

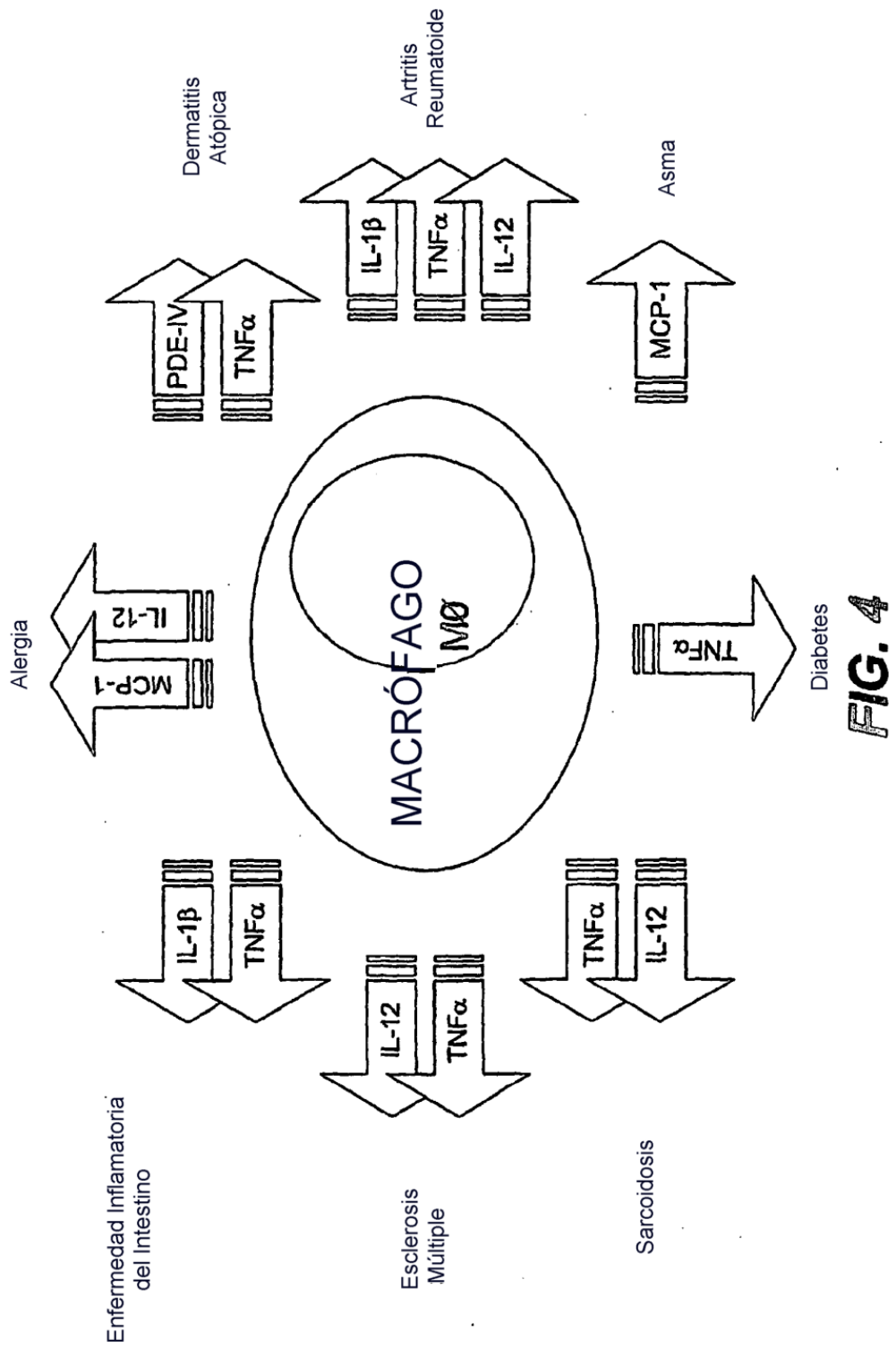


FIG. 4

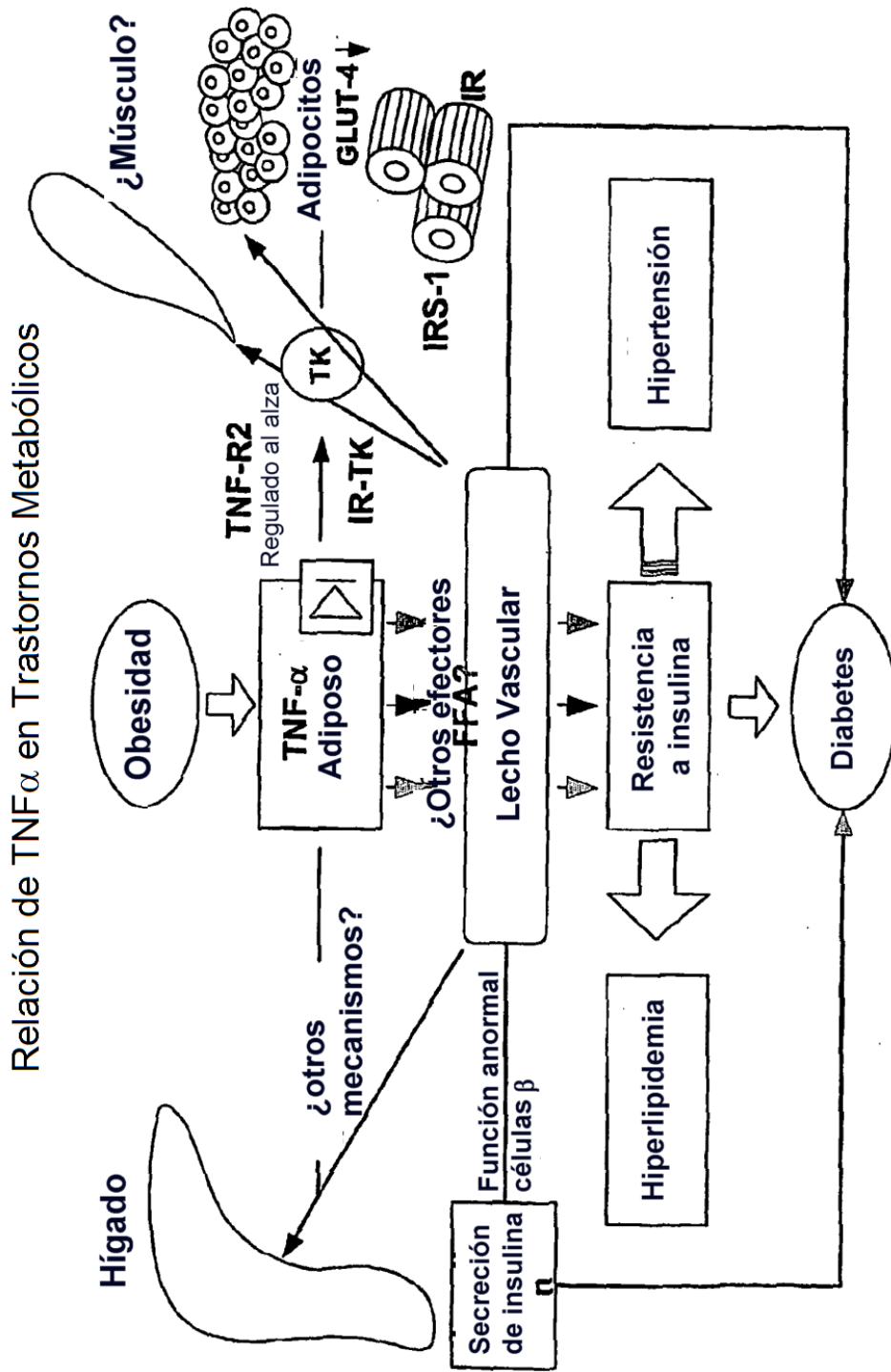


FIG. 5

Actividad hipoglucémica del Compuesto 2 en ratones ob/ob y db/db

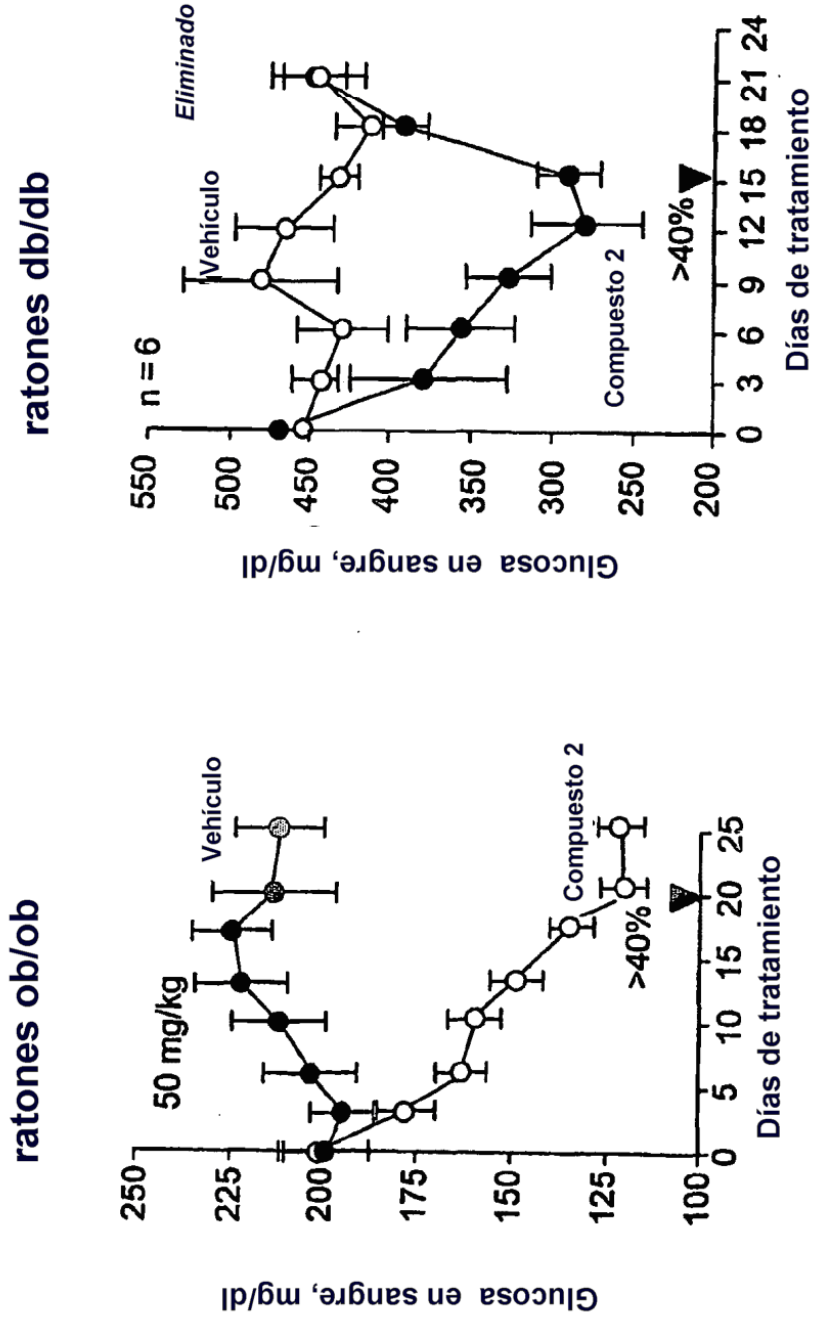
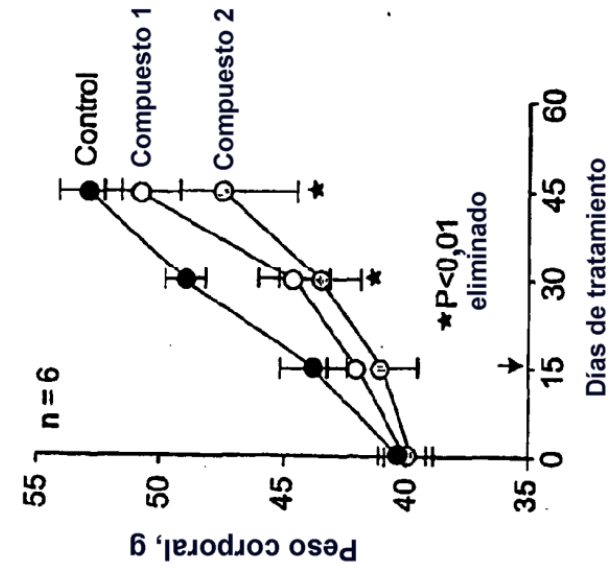


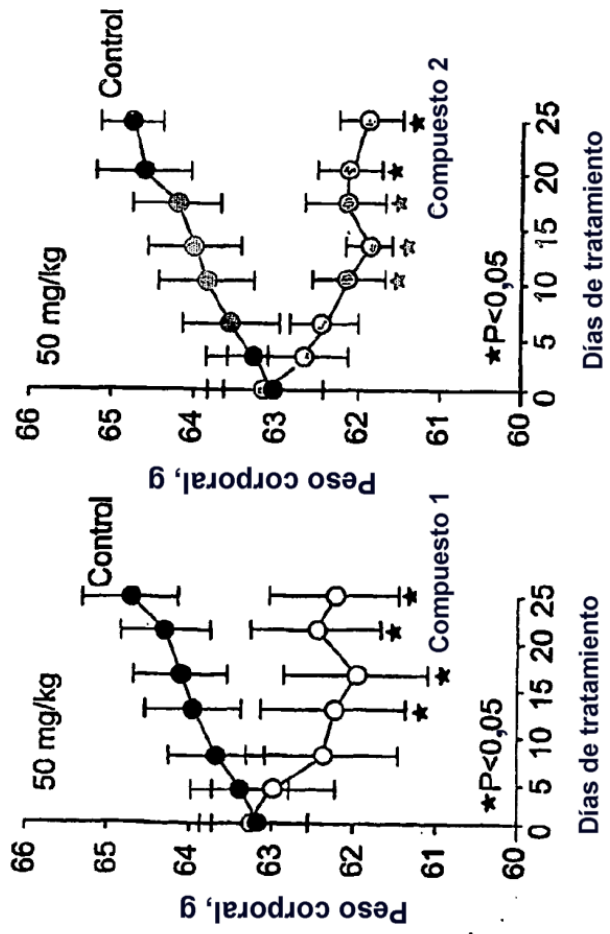
FIG. 6

Inhibición del aumento de ganancia de peso corporal en modelos de ratones obesos

Ganancia de Peso Corporal en ratones db/db



Ganancia de Peso Corporal en ratones ob/ob



La inhibición de la ganancia de peso corporal sigue siendo eficaz incluso después de quitar el tratamiento

FIG. 7

El Compuesto 2 reduce insulina, TG y colesterol en suero en Ratones ob/ob

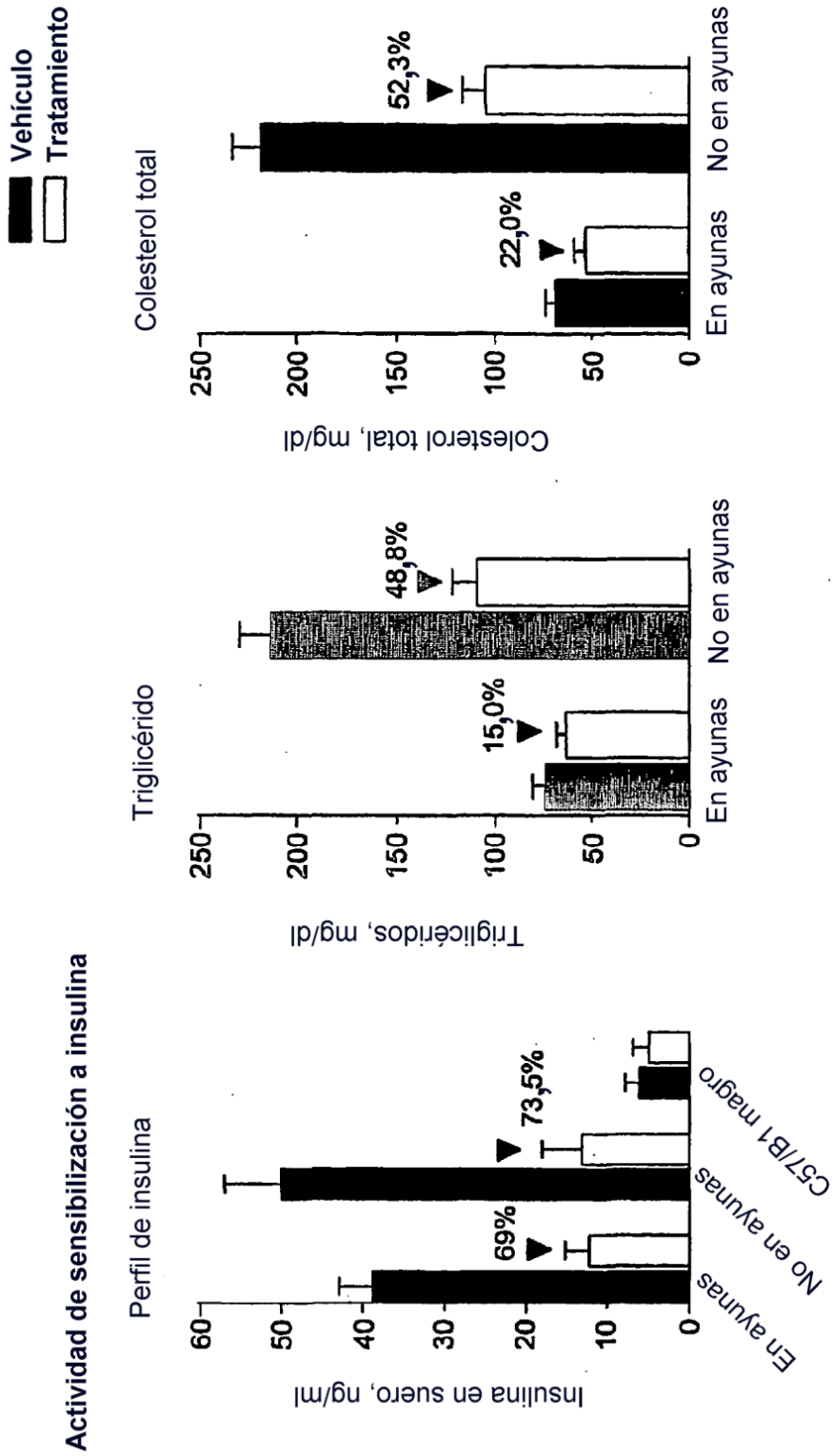


FIG. 8

Conc. de Compuesto	OD1	OD2	OD3	OD Media	DT	OD Media Corregida	índice
PreAd	0,091	0,074	0,078	0,081	0,009	-0,014	
Compuesto 2	0,01 µM	0,125	0,123	0,130	0,010	0,035	0,80
	0,1 µM	0,129	0,134	0,131	0,003	0,036	0,83
	1 µM	0,130	0,122	0,123	0,007	0,028	0,65
	10 µM	0,120	0,123	0,123	0,003	0,028	0,65
Rosigitazona	0,01 µM	0,134	0,128	0,130	0,004	0,035	0,80
	0,1 µM	0,148	0,155	0,158	0,011	0,063	1,45
	1 µM	0,243	0,267	0,248	0,017	0,153	3,54
	10 µM	0,290	0,275	0,292	0,018	0,197	4,55
BRL + TNFa 1 µM	0,162	0,151	0,139	0,151	0,012	0,056	1,28
Vehículo	0,130	0,129	0,156	0,138	0,015	0,043	
Blanco	0,108	0,089	0,088	0,095	0,011	0,000	

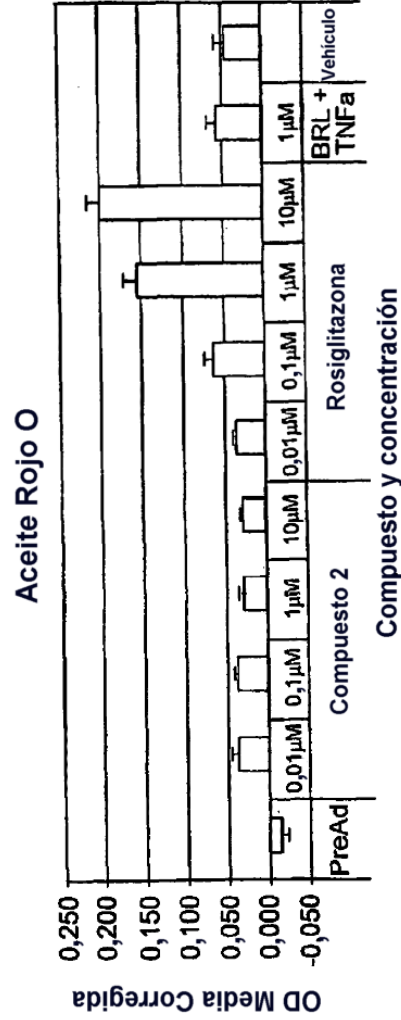


FIG. 9