

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 165**

51 Int. Cl.:  
**C07D 277/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08731517 .2**  
96 Fecha de presentación: **06.03.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2132188**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **Tiazolidinediona N-alquilada fenoxi-sustituida como moduladores del receptor de estrógenos alfa**

30 Prioridad:  
**07.03.2007 US 893458 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.03.2012**

73 Titular/es:  
**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:  
**GAUL, Michael;  
SEARLE, Lily Lee y  
RENTZEPERIS, Dionisios**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 377 165 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

Tiazolidinediona *N*-alquilada fenoxi-sustituída como moduladores del receptor de estrógenos alfa

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos nuevos, a procedimientos para preparar compuestos, composiciones, compuestos intermedios y derivados de los mismos, y para tratar afecciones, tales como cáncer, artritis, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias y trastornos metabólicos. Más concretamente, los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de estrógenos alfa (ERR- $\alpha$ ) útiles para tratar, mejorar o inhibir la aparición de estados patológicos, trastornos y afecciones mediadas por la actividad de ERR- $\alpha$ .

**Antecedentes de la invención**

10 Los receptores nucleares son miembros de una superfamilia de factores de transcripción. Los miembros de esta familia comparten similitudes estructurales y regulan un diverso conjunto de efectos biológicos (Olefsky, J. M. *J. Biol. Chem.* 2001, 276(40), 36863-36864). Los ligandos activan o inhiben estos factores de transcripción que controlan los genes implicados en el metabolismo, la diferenciación y la reproducción (Laudet, V. y H. Gronmeyer. "The Nuclear Receptor Factbooks". 2002, San Diego: Academic Press). En la actualidad, el proyecto del genoma humano ha  
15 identificado aproximadamente 48 miembros de esta familia, así como ligandos afines para aproximadamente 28 de ellos (Giguere, V. *Endocrine Rev.* 1999, 20(5), 689-725). Esta familia de proteínas está compuesta por dominios estructurales modulares que se pueden intercambiar entre los miembros de la familia sin que ello provoque una pérdida funcional. Un receptor nuclear típico contiene un terminal N hipervariable, un dominio de unión a ADN (DBD) conservado, una región bisagra y un dominio de unión a ligandos (LBD) conservado. La función del DBD consiste en  
20 dirigir al receptor hacia secuencias de ADN específicas (elemento de respuesta a NHR o NRE) y la función del LBD es la de reconocer a su ligando afín. Dentro de la secuencia del receptor nuclear, hay regiones implicadas en la activación de la transcripción. El dominio AF-1 se sitúa en el terminal N y activa constitutivamente la transcripción (Rochette-Egly, C. *et al. Cell* 1997, 90, 97-107; Rochette-Egly, C. *et al. Mol. Endocrinol.* 1992, 6, 2197-2209), mientras que el dominio AF-2 se encuentra dentro del LBD, y su activación transcripcional depende del ligando (Wurtz, J. M. *et al. Nat. Struct. Biol.* 1996, 3, 87-94). Los receptores nucleares pueden existir como monómeros, homodímeros o heterodímeros y se  
25 unen a repeticiones de nucleótidos directas o invertidas (Laudet y Gronmeyer, 2002; Aranda, A. y A. Pascual. *Physiol. Rev.* 2001, 81 (3), 1269-1304).

Los miembros de esta familia existen en estado biológico basal bien activado o inhibido. El mecanismo básico de la activación génica implica el intercambio de proteínas correguladoras dependiente del ligando. Estas proteínas correguladoras se denominan coactivadoras o coinhibidoras (McKenna, L. J. *et al. Endocrine Rev.* 1999, 20, 321-344). Los receptores nucleares en estado inhibido están unidos a su elemento de respuesta de ADN y asociados con  
30 proteínas coinhibidoras que reclutan desacetilasas de histonas (HDAC) (Jones, P. L. y Y. B. Shi. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2003, 274, 237-268). En presencia de un agonista, se produce un intercambio de coinhibidores con coactivadores que, a su vez, reclutan factores de transcripción que se ensamblan en un complejo de remodelación de cromatina dependiente de ATP. Las histonas son hiperacetiladas, provocando el desplegamiento del nucleosoma y paliando la inhibición. El dominio AF-2 actúa como un interruptor molecular dependiente del ligando para el intercambio de proteínas correguladoras. En presencia de un agonista, el dominio AF-2 se somete a una transición  
35 configuracional y presenta una superficie sobre el LBD para interactuar con las proteínas coactivadoras. En ausencia de un agonista o en presencia de un antagonista, el dominio AF-2 presenta una superficie que promueve las interacciones con proteínas coinhibidoras. Las superficies de interacción del LBD tanto para coactivadoras como para coinhibidoras se solapan y proporcionan un mecanismo molecular conservado para la activación o la inhibición génica que es compartido por los miembros de esta familia de factores de transcripción (Xu, H. E. *et al. Nature* 2002, 415 (6873), 813-817).

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

50 ERR- $\alpha$  (también conocido como ERR-1), un receptor huérfano, es el primero de los tres miembros identificados de la subfamilia de receptores de estrógenos de los receptores nucleares huérfanos (ERR- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). La subfamilia de ERR está estrechamente relacionada con los receptores de estrógenos (ER- $\alpha$  y ER- $\beta$ ). Primero se aislaron ERR- $\alpha$  y ERR- $\beta$  mediante un rastreo de hibridación en condiciones poco restrictivas (Giguere, V. *et al. Nature* 1988, 331, 91-94), seguidos más tarde por el descubrimiento de ERR- $\gamma$  (Hong, H. *et al. J. Biol. Chem.* 1999, 274, 22618-22626). Los ERR y los ER comparten una similitud secuencial, observándose la mayor homología en sus DBD, aproximadamente del  
55 60%, y todos ellos interactúan con el elemento de respuesta a estrógenos de ADN clásico. Pruebas bioquímicas recientes sugirieron que los ERR y los ER comparten genes diana, incluyendo pS2, lactoferrina, aromatasa y osteopontina, y comparten proteínas correguladoras (Giguere, V. *Trends in Endocrinol. Metab.* 2002, 13, 220-225; Vanacker, J. M. *et al. EMBO J.* 1999, 18, 4270-4279; Kraus, R. J. *et al. J. Biol. Chem.* 2002, 272, 24286-24834; Hong

5 *et al.*, 1999; Zhang, Z. y C. T. Teng. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 20387-20846). Por lo tanto, una de las principales funciones de los ERR es la de regular la respuesta de los genes sensibles a estrógenos. El efecto de la hormona esteroidea estrógeno se media fundamentalmente en la mama, los huesos y el endometrio. Así pues, la identificación de los compuestos que interactuarán con los ERR será beneficiosa para el tratamiento de la enfermedad ósea, el

10 Se ha observado que ERR- $\alpha$  está presente en tejido mamario tanto normal como canceroso (Ariazi, E. A. *et al. Cancer Res.* 2002, 62, 6510-6518). Se ha publicado que la principal función de ERR- $\alpha$  en el tejido mamario normal es la de inhibir los genes sensibles a los estrógenos. Se ha publicado que, en los cánceres de mama o las líneas celulares insensibles a los estrógenos (ER- $\alpha$  negativos), ERR- $\alpha$  se encuentra en estado activado (Ariazi *et al.*, 2002). Por lo tanto, los compuestos que interactúen con ERR- $\alpha$  pueden ser agentes útiles para el tratamiento del cáncer de mama, es decir aquéllos que sean ER- $\alpha$  negativos e insensibles a la terapia antiestrogénica clásica, o se pueden usar como un agente adjunto para los cánceres de mama sensibles a los antiestrogénicos. Estos agentes pueden actuar como antagonistas mediante la reducción de la actividad biológica del ERR- $\alpha$  en estos tejidos en particular.

15 Muchas mujeres, tras la menopausia, experimentan osteoporosis, una afección producida por la reducción de la producción de estrógenos. La reducción de los niveles de estrógenos da como resultado un aumento de la pérdida ósea (Turner, R. T. *et al. Endocrine Rev.* 1994, 15(3), 275-300). Se ha observado un efecto anabólico en el desarrollo óseo ante la administración de estrógenos a pacientes postmenopáusicas con osteoporosis (Pacifci, R. J. *Bone Miner. Res.* 1996,11(8), 1043-1051), pero se desconoce el mecanismo molecular, pues animales noqueados con ER-a y ER-b tienen defectos esqueléticos menores, en los que la acción de los estrógenos es mediada como de costumbre (Korach, K. S. *Science* 1994, 266, 1524-1527; Windahl, S.H. *et al. J. Clin. Invest.* 1999, 104(7), 895-901). La expresión de ERR- $\alpha$  en los huesos está regulada por estrógeno (Bonnelye, E. *et al. Mol. Endocrin.* 1997, 11, 905-916; Bonnelye, E. *et al. J. Cell Biol.* 2001,153, 971-984). ERR- $\alpha$  se mantiene a través de etapas de diferenciación osteoblástica. La sobreexpresión de ERR- $\alpha$  en osteoblastos de la caja craneal de ratas, un modelo de diferenciación ósea aceptado, da como resultado un aumento de la formación de nódulos óseos, mientras que el tratamiento de osteoblastos de caja craneal de rata con ERR- $\alpha$  antisentido da como resultado una disminución de la formación de nódulos óseos. ERR- $\alpha$  también regula la osteopontina, una proteína que se cree que está implicada en la formación de la matriz ósea. Por tanto, los compuestos que modulen a ERR- $\alpha$  mediante el aumento de su actividad pueden tener un efecto anabólico para la regeneración de la densidad ósea y ser beneficiosos frente a los enfoques actuales de prevención de pérdida ósea, pero que carecen de un efecto anabólico. Dichos compuestos pueden aumentar la actividad del receptor mediante dos posibles mecanismos: i) aumentar la asociación del receptor con proteínas que aumenten su actividad o mejoren la estabilidad del receptor; y ii) aumentar las concentraciones intracelulares del receptor y, por consiguiente, aumentar su actividad. Por el contrario, con respecto a las enfermedades óseas que son producto de un crecimiento óseo anómalo, los compuestos que interactúen con ERR- $\alpha$  y disminuyan su actividad biológica pueden ser beneficiosos para el tratamiento de estas enfermedades retardando el crecimiento óseo. El antagonismo de la asociación del receptor con proteínas coactivadoras disminuye la actividad del receptor.

40 ERR- $\alpha$  también está presente en tejido cardíaco, adiposo y muscular, y forma un complejo activo transcripcional con la familia de coactivadores PGC-1, coactivadores implicados en la homeostasis energética, biogénesis de mitocondrias, gluconeogénesis hepática y en la regulación de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos beta (Kamei, Y. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 2003,100(21), 12378-12383). ERR- $\alpha$  regula la expresión del promotor de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD). La acil-CoA deshidrogenasa de cadena media es un gen implicado en la reacción inicial de la oxidación de los ácidos grasos beta. Se cree que, en el tejido adiposo, ERR- $\alpha$  regula el gasto energético mediante la regulación de MCAD (Sladek, R. *et al., Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 5400-5409; Vega, R. B. y D. P. Kelly. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 31693-31699). En los experimentos antisentido realizados en osteoblastos de la caja craneal de ratas, además de la inhibición de la formación de nódulos óseos, se produjo un aumento de los marcadores de diferenciación de adipocitos, incluyendo aP2 y PPAR- $\gamma$  (Bonnelye, E. *et al. Endocrinology* 2002, 143, 3658-3670). Recientemente, se ha descrito un modelo de noqueado con ERR- $\alpha$  que presentó una masa grasa reducida en comparación con el natural, y los datos analíticos del chip de ADN indicaron una alteración de los nivel de expresión de los genes implicados en la adipogénesis y el metabolismo energético. (Luo, J. *et al. Mol. Cell. Biol.* 2003, 23(22), 7947-7956). Más recientemente, se ha demostrado que ERR- $\alpha$  regula la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial, un gen que tiene un mecanismo protector contra la arteriosclerosis (Sumi, D. y L. J. Ignarro. *Proc Natl. Acad. Sci.* 2003, 100, 14451-14456). Las pruebas bioquímicas apoyan la implicación de ERR- $\alpha$  en la homeostasis metabólica y la diferenciación de células en adipocitos. Por lo tanto, los compuestos que interactúan con ERR- $\alpha$  pueden afectar a la homeostasis energética, pudiendo así ser beneficiosos para el tratamiento de las indicaciones patológicas relacionadas con la obesidad y el síndrome metabólico, incluyendo la arteriosclerosis y la diabetes (Grundy, S. M. *et al. Circulation* 2004, 109(3), 433-438).

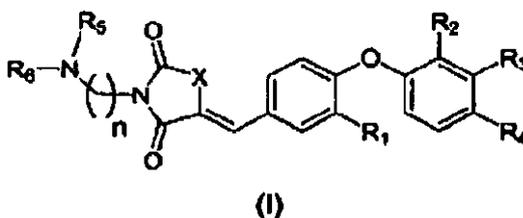
Lion Bioscience AG ha revelado el uso de ciertos derivados de pirazol como antagonistas de ERR- $\alpha$  para tratar el cáncer, la osteoporosis, la obesidad, trastornos lipídicos y trastornos cardiovasculares, y para regular la fertilidad (Solicitud de patente europea publicada 1398029).

60 Existe la necesidad continua de nuevos agonistas inversos de ERR- $\alpha$ . También se necesitan agonistas inversos de ERR- $\alpha$  útiles para el tratamiento de afecciones que incluyen, pero no se limitan a espondilitis anquilosante, arteriosclerosis, artritis (tal como artritis reumatoide, artritis infecciosa, artritis de la niñez, artritis psoriática, artritis reactiva), enfermedades óseas (que incluyen aquéllas relacionadas con la formación ósea), cáncer de mama

- (incluyendo los insensibles a la terapia antiestrogénica), trastornos cardiovasculares, enfermedad relacionada con los cartílagos (tal como la lesión/pérdida de cartílagos, la degeneración de cartílagos y aquéllas relacionadas con la formación de los cartílagos), condrodisplasia, condrosarcoma, lesión crónica de espalda, bronquitis crónica, enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, trastornos de homeostasis energética, gota, pseudogota, trastornos de lípidos, síndrome metabólico, mieloma múltiple, obesidad, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, metástasis ósea osteolítica, osteomalacia, osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad periodontal, polimialgia reumática, Síndrome de Reiter, lesión por estrés repetitivo, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina.

### Resumen de la invención

- 10 En sus numerosas realizaciones, la presente invención proporciona nuevos compuestos útiles como, por ejemplo, agonistas inversos de ERR- $\alpha$ , procedimientos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos y procedimientos de tratamiento, prevención, inhibición o mejoría de una o más enfermedades asociadas con el ERR- $\alpha$ , con el uso de dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.
- 15 Un aspecto de la presente invención describe un compuesto de Fórmula (I)



- en la que  
X es S;  
n es 1-4;
- 20 R<sub>1</sub> es halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido o hidroxilo;  
R<sub>2</sub> se selecciona entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) halo-sustituido, ciano, halo, -C(O)NH<sub>2</sub> y -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o, alternativamente, R<sub>2</sub> está ligado a R<sub>3</sub> para formar un anillo fusionado al anillo de fenilo al que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se muestran unidos;
- 25 R<sub>3</sub> es H o, alternativamente, R<sub>3</sub> está ligado a R<sub>2</sub> para formar un anillo de arilo fusionado al anillo de fenilo al que R<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> se muestran unidos;
- R<sub>4</sub> es halo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) halo-sustituido, -C≡CH, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub> o -S(O<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido o, alternativamente, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> están ligados junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heteroarilo que contiene N de 5-9 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo que contiene N de 5-7 miembros opcionalmente sustituido;
- 30 o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención muestra una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 35 La presente invención también muestra un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o ha sido diagnosticado de una enfermedad, un trastorno o una afección mediados por la actividad de ERR- $\alpha$ , que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I). Dicha enfermedad, dicho trastorno o dicha afección puede incluir, pero no se limita a, espondilitis anquilosante, arteriosclerosis, artritis (tal como artritis reumatoide, artritis infecciosa, artritis de la niñez, artritis psoriática, artritis reactiva), enfermedades óseas (que incluyen aquéllas relacionadas con la formación ósea), cáncer de mama (incluyendo los insensibles a la terapia antiestrogénica), trastornos cardiovasculares, enfermedad relacionada con los cartílagos (tal como la lesión/pérdida de cartílagos, la degeneración de cartílagos y aquéllas relacionadas con la formación de los cartílagos), condrodisplasia, condrosarcoma, lesión crónica de espalda, bronquitis crónica, enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, trastornos de homeostasis energética, gota, pseudogota, trastornos de lípidos, síndrome metabólico, mieloma múltiple, obesidad, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, metástasis ósea osteolítica, osteomalacia, osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad periodontal, polimialgia reumática, Síndrome de Reiter, lesión por estrés repetitivo, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) puede ser de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 5.000 mg/día.

- 50 La presente invención muestra además un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos según la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

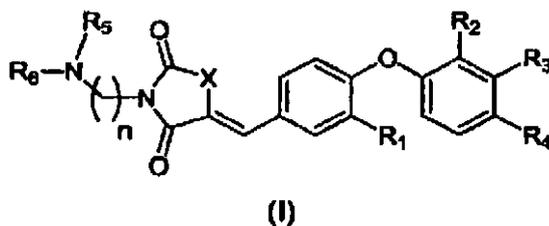
A partir de la descripción detallada, los esquemas, los ejemplos y las reivindicaciones que figuran a continuación, se

aclararán otras realizaciones y ventajas de la invención.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos moduladores de ERR- $\alpha$  y a composiciones de los mismos para tratar, mejorar, prevenir o inhibir numerosas afecciones que incluyen, pero no se limitan a, cáncer, artritis, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, enfermedades óseas, trastornos metabólicos, y sus síntomas o complicaciones asociados.

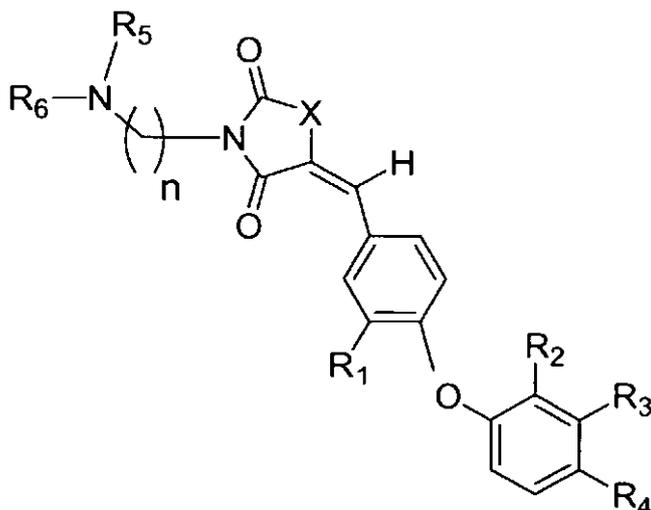
Un aspecto de la presente invención muestra un compuesto de Fórmula (I)



en la que

- 10 X es S;  
n es 1-4;  
R<sub>1</sub> es halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido o hidroxilo;  
R<sub>2</sub> se selecciona entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) halo-sustituido, ciano, halo, -C(O)NH<sub>2</sub> y -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o,  
15 alternativamente, R<sub>2</sub> está ligado a R<sub>3</sub> para formar un anillo fusionado al anillo de fenilo al que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se muestran unidos;  
R<sub>3</sub> es H o, alternativamente, R<sub>3</sub> está ligado a R<sub>2</sub> para formar un anillo de arilo fusionado al anillo de fenilo al que R<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> se muestran unidos;  
R<sub>4</sub> es halo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) halo-sustituido, -C≡CH, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub> o -S(O<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y  
20 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido o, alternativamente, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> están ligados junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heteroarilo que contiene N de 5-9 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo que contiene N de 5-7 miembros opcionalmente sustituido;  
o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En particular, la presente invención incluye un isómero *cis-trans* del compuesto de Fórmula (I), que tiene la siguiente estructura, en la que X, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son como se describen anteriormente:



Particularmente, R<sub>1</sub> es alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido.

Más particularmente, R<sub>1</sub> es -O-CH<sub>3</sub>.

Particularmente, R<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub>.

30 Particularmente, R<sub>3</sub> es H.

Particularmente, R<sub>2</sub> está ligado a R<sub>3</sub> para formar un anillo fusionado al anillo de fenilo al que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se muestran unidos.

Más particularmente, R<sub>2</sub> está ligado a R<sub>3</sub> para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se muestran unidos.

Particularmente, R<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> es H.

Particularmente, R<sub>4</sub> es ciano. Más particularmente, R<sub>4</sub> es ciano y R<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub>.

5 Particularmente, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), en la que

R<sub>1</sub> es -O-CH<sub>3</sub>;

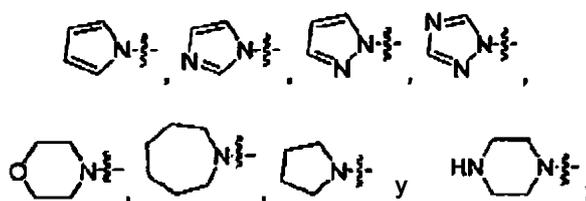
R<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> es H;

R<sub>4</sub> es CN;

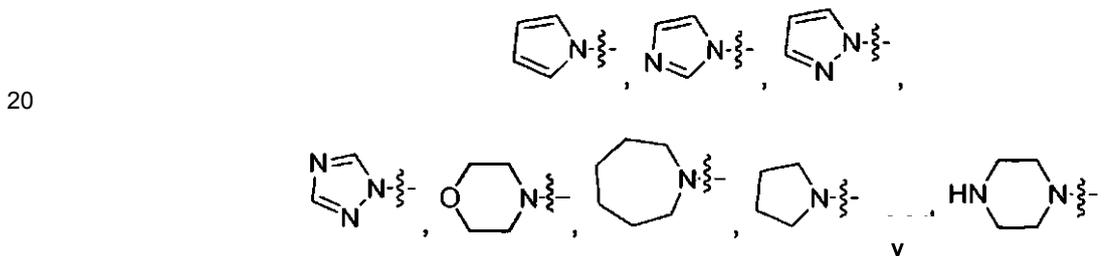
10 X es S;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o, alternativamente, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> están ligados junto con el átomo de N al que están unidos para formar un miembro opcionalmente sustituido seleccionado entre:



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

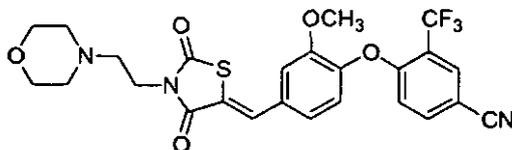
Más particularmente, un ejemplo de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son -CH<sub>3</sub> o, alternativamente, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> están ligados junto con el átomo de N al que están unidos para formar un miembro opcionalmente sustituido seleccionado entre:



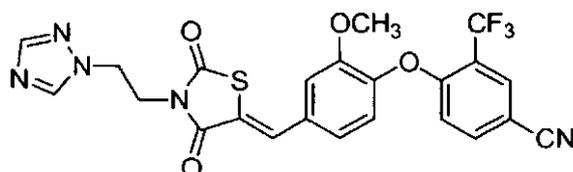
Una realización de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto seleccionado entre:

- 25 4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-(2-Metoxi-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil}-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 30 4-{4-[3-(2-Dietilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[3-(2-Imidazol-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 35 4-{4-[3-(2-Azegan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo; y  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo.

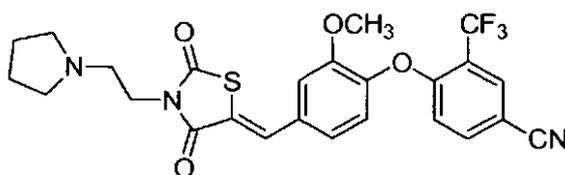
Más particularmente, el compuesto es



Más particularmente, el compuesto es

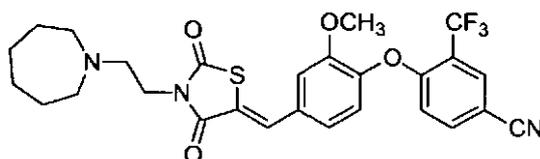


Más particularmente, el compuesto es



5

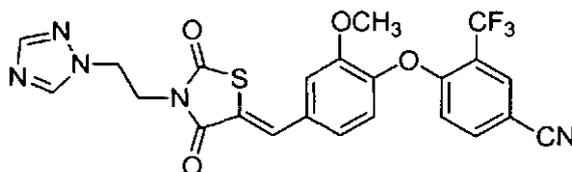
Más particularmente, el compuesto es



Otro aspecto de la presente invención muestra una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Particularmente, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además al menos un agente, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor adicional para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad mediada por ERR- $\alpha$ . Más particularmente, una composición farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto seleccionado entre:

- 15 4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo; y  
 4-(2-Metoxi-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil}-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 20 4-{4-[3-(2-Dietilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[3-(2-Imidazol-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 25 4-{4-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo; y  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo.

Más particularmente, una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos



La presente invención también muestra un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o ha sido diagnosticado de una enfermedad, un trastorno o una afección mediados por la actividad de ERR- $\alpha$  que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I).

- 5 La presente invención también muestra un compuesto para su uso en un procedimiento para evitar o inhibir la progresión de una afección mediada por ERR- $\alpha$  en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención también muestra un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar una afección prediabética en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I).

Dicha enfermedad, dicho trastorno o dicha afección puede incluir, pero no se limita a, espondilitis anquilosante, arteriosclerosis, artritis (tal como artritis reumatoide, artritis infecciosa, artritis de la niñez, artritis psoriática, artritis reactiva), enfermedades óseas (que incluyen aquéllas relacionadas con la formación ósea), cáncer de mama (incluyendo los que son insensibles a la terapia antiestrogénica), trastornos cardiovasculares, enfermedad relacionada con los cartílagos (tal como la lesión/pérdida de cartílagos, la degeneración de cartílagos y aquéllas relacionadas con la formación de los cartílagos), condrodisplasia, condrosarcoma, lesión crónica de espalda, bronquitis crónica, enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, trastornos de homeostasis energética, gota, pseudogota, trastornos de lípidos, síndrome metabólico, mieloma múltiple, obesidad, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, metástasis ósea osteolítica, osteomalacia, osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad periodontal, polimialgia reumática, Síndrome de Reiter, lesión por estrés repetitivo, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina.

Según un aspecto de la invención, los compuestos y las composiciones revelados son útiles para mejorar los síntomas asociados con, y para el tratamiento y la prevención o la inhibición de la progresión de las siguientes afecciones y enfermedades: enfermedades óseas, formación de huesos, formación de cartílagos, pérdida de cartílagos, degeneración de cartílagos, lesión de cartílagos, espondilitis anquilosante, lesión crónica de espalda, gota, osteoporosis, metástasis ósea osteolítica, mieloma múltiple, condrosarcoma, condrodisplasia, osteogénesis imperfecta, osteomalacia, enfermedad de Paget, polimialgia reumática, pseudogota, artritis, artritis reumatoide, artritis infecciosa, osteoartritis, artritis psoriática, artritis reactiva, artritis de la niñez, Síndrome de Reiter y lesión por estrés repetitivo.

Según otro aspecto de la invención, los compuestos y las composiciones revelados son útiles para mejorar los síntomas asociados con, y para el tratamiento y la prevención y/o la inhibición de la progresión de las siguientes afecciones y enfermedades: enfermedad periodontal, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Según otro aspecto más de la invención, los compuestos y las composiciones revelados son útiles para mejorar los síntomas asociados con, y para el tratamiento y la prevención y/o la inhibición de la progresión del cáncer de mama.

Según otro aspecto más de la invención, los compuestos y las composiciones revelados son útiles para mejorar los síntomas asociados con, y para el tratamiento y la prevención y/o la inhibición de la progresión de las siguientes afecciones y enfermedades: síndrome metabólico, obesidad, trastornos de la homeostasis energética, diabetes, trastornos de lípidos, trastornos cardiovasculares, arteriosclerosis, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina.

Particularmente, un compuesto para su uso en un procedimiento de la presente invención comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) al menos un compuesto de Fórmula (I); y (b) al menos un agente adicional seleccionado entre un segundo agonista inverso de ERR- $\alpha$ , un antagonista de ERR- $\alpha$ , un modulador de la glucoquinasa, un agente anti-diabético, un agente anti-obesidad, un agente reductor de lípidos, un agente anti-trombótico, un inhibidor directo de la trombina y un agente reductor de la presión sanguínea, siendo dicha administración en cualquier orden. Más concretamente, el agente adicional de (b) es un segundo agonista inverso de ERR- $\alpha$  diferente del compuesto de (a). Más particularmente, el agente adicional de (b) es un agente anti-obesidad seleccionado entre antagonistas de CB1, inhibidores de la recaptación de la monoamina e inhibidores de la lipasa. Más particularmente, el agente adicional de (b) se selecciona entre rimonabant, sibutramina y orlistat.

La presente invención también muestra un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar o inhibir la progresión de una o más afecciones mediadas por ERR- $\alpha$ , procedimiento que comprende administrar a un paciente en

necesidad de tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición de la invención.

Otra realización más de la invención consiste en proporcionar un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos según la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 La invención también muestra composiciones farmacéuticas que incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los compuestos revelados y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización más de la invención, un procedimiento para tratar o mejorar una afección mediada por ERR- $\alpha$  en un sujeto en necesidad del mismo comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,1 mg/dosis a aproximadamente 5 g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,5 mg/dosis a aproximadamente 1.000 mg/dosis. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En una realización más de la invención, el número diario de dosis de un compuesto de Fórmula (I) es de 1 a 3 dosis. En una realización más de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día.

En otra realización más de la invención, un procedimiento para prevenir o inhibir la progresión de una afección mediada por ERR- $\alpha$  en un sujeto en necesidad del mismo comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,1 mg/dosis a aproximadamente 5 g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En una realización más de la invención, el número diario de dosis de un compuesto de Fórmula (I) es de 1 a 3 dosis. En una realización más de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día.

En otra realización más de la invención, un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar una afección prediabética en un sujeto en necesidad del mismo comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,1 mg/dosis a aproximadamente 5 g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En una realización más de la invención, el número diario de dosis de un compuesto de Fórmula (I) es de 1 a 3 dosis. En una realización más de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día.

A continuación, se describe más detalladamente la invención.

#### A) Términos

- 40 Algunos términos se definen a continuación y mediante su uso a lo largo de la presente descripción.

A no ser que se indique lo contrario, "alquilo", como se usa en la presente memoria, bien sea sólo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano precursor. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo; etilos, tales como etanilo; propilos, tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo; butilos, tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo y similares. En realizaciones preferidas, los grupos alquilo son alquilo ( $C_1-C_6$ ), prefiriéndose particularmente ( $C_1-C_3$ ). Los radicales "alcoxilo" son éteres de oxígeno formados a partir de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada anteriormente descritos. En algunas realizaciones, el alquilo o alcoxilo están independientemente sustituidos con uno a cinco, preferentemente, uno a tres grupo que incluyen, pero no se limitan a, oxo, amino, alcoxilo, carboxilo, heterociclilo, hidroxilo y halo (F, Cl, Br o I).

El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente insaturado de cadena lineal o ramificada o cíclico, que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno precursor. El radical puede estar bien en una configuración *cis* o *trans* alrededor del/de los enlace/s doble/s. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos, tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilo-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares. En algunas realizaciones, el alquenilo está sustituido con uno a cinco, preferentemente, uno a tres grupos que incluyen, pero no se

limitan a, oxo, amino, alcoxilo, carboxilo, heterociclilo, hidroxilo y halo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente insaturado de cadena lineal o ramificada o cíclico, que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino precursor. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos, tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos, tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. En algunas realizaciones, el alquinilo está sustituido con uno a cinco, preferentemente, uno a tres grupos que incluyen, pero no se limitan a, oxo, amino, alcoxilo, carboxilo, heterociclilo, hidroxilo y halo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema precursor de anillos heteroaromáticos. Los grupos heteroarilo típicos incluyen sistemas monocíclicos y bicíclicos en los que uno o ambos anillos son heteroaromáticos. Los anillos heteroaromáticos pueden contener 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de carbazol, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoindol, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, purina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiopeno, triazol, xanteno y similares. En algunas realizaciones, "heteroarilo" está sustituido. Por ejemplo, "heteroarilo" puede estar sustituido con, p.ej., alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halo, hidroxilo, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)NR'R"-OR', -SR'-C(O)R', -N(R')(R"), -S(O)<sub>2</sub>-R', y -S(O)<sub>2</sub>-N(R')(R"), en los que R' y R" se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo y/o heterociclilo.

El término "arilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos aromáticos que comprenden un sistema de anillos aromáticos estable monocíclico de seis miembros o bicíclico de diez miembros o tricíclico de catorce miembros que consiste en átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo o naftalenilo. En algunas realizaciones, "arilo" está sustituido. Por ejemplo, "arilo" puede estar sustituido con, p.ej., alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halo, hidroxilo, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)NR'R", -SR', -OR', -C(O)R', -N(R')(R"), -S(O)<sub>2</sub>-R' y -S(O)<sub>2</sub>-N(R')(R"), en los que R' y R" se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo y/o heterociclilo.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" es un sistema de anillos simples o fusionados saturados o parcialmente saturados de 3 a 8 miembros que consiste en átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. El grupo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte de la creación de una estructura estable. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-imidazolina, imidazolidina; morfolina, oxazolina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, piridona, pirimidona, piperazina, piperidina, indolina, tetrahidrofurano, 2-pirrolina, 3-pirrolina, 2-imidazolina, 2-pirazolina, indolinona. En algunas realizaciones, "heterociclilo" o "heterociclo" están independientemente sustituidos. Por ejemplo, "heterociclilo" o "heterociclo" se pueden sustituir con, p.ej., alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halo, hidroxilo, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)NR'R"-OR', -SR'-C(O)R', -N(R')(R"), -S(O)<sub>2</sub>-R' y -S(O)<sub>2</sub>-N(R')(R"), en las que R' y R" se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo y/o heterociclilo.

El término "oxo" ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente se refiere a un O= bien con un átomo de carbono o de azufre. Por ejemplo, ftalamida y sacarina son ejemplos de compuestos con sustituyentes oxo.

La expresión "isómero *cis-trans*" se refiere a olefinas o cicloalcanos esteroisoméricos (o hetero-análogos) que difieren en las posiciones de los átomos (o los grupos) con respecto a un plano de referencia. En el isómero *cis*, los átomos están en el mismo lado; en el isómero *trans*, están en lados opuestos.

El término "sustituido" se refiere a un radical en el que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno reemplazado independientemente por el mismo o diferentes sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando es posible más de uno de dichos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El término "composición" pretende englobar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término "sujeto", como se usa en la presente memoria, se refiere a un animal, preferentemente, un mamífero, y lo más preferente, un ser humano, que sea objeto de un tratamiento, una observación o un experimento.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una determinada posición de una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier parte de esa molécula. Se entiende que cualquier experto habitual en la técnica puede seleccionar los sustituyentes y los patrones de sustitución de los compuestos de la presente invención para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como mediante aquellos procedimientos expuestos en la presente memoria.

La expresión "agonista inverso", como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos o sustancias que tienen la capacidad de disminuir el nivel constitutivo de la activación del receptor en ausencia de un agonista, en lugar de

únicamente bloquear la activación inducida por la unión del agonista en el receptor.

Las enfermedades, las afecciones o los trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a, diabetes, obesidad y síntomas o complicaciones asociados con los mismos. Incluyen afecciones tales como, la DMID (Diabetes Mellitus InsulinoDependiente), DMNID (Diabetes Mellitus No InsulinoDependiente), ATG (Alteración de la Tolerancia a la Glucosa), AGA (Alteración de la Glucosa en Ayunas), Síndrome X (o síndrome metabólico), hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina. La afección tal como la ATG o la AGA también se conoce como “afección prediabética” o “estado prediabético”.

En la técnica, se conocen procedimientos para determinar las dosis eficaces a efectos terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas reveladas o las combinaciones de fármacos revelados, bien formuladas o no formuladas en la misma composición. A efectos terapéuticos, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en la presente memoria, significa esa cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o ser humano que está siendo objeto de estudio de un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o del trastorno que se esté tratando. A efectos profilácticos (i.e., la inhibición de la aparición o la progresión de un trastorno), la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a esa cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la aparición o la progresión de un trastorno que esté siendo objeto de estudio de un investigador, veterinario, médico o profesional sanitario. Así pues, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos en las que, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad terapéutica o profilácticamente independientemente eficaz; (b) al menos un fármaco de la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra solo, pero terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales según la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administran solos, pero terapéutica o profiláctica cuando se administran conjuntamente.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables (Ref. *International J. Pharm.*, 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1997 (Enero), 66, 1, 1). Sin embargo, puede haber otras sales ampliamente conocidas por los expertos en la técnica que son útiles en la preparación de compuestos según la presente invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclohexanosulfónico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, pero no se limitan a, sales básicas o catiónicas, tales como benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

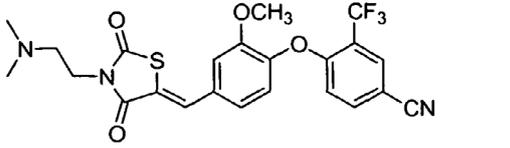
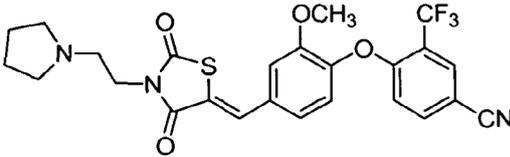
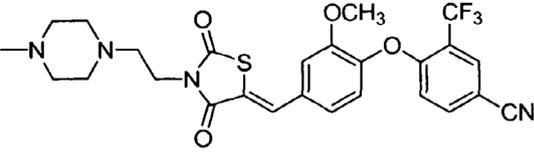
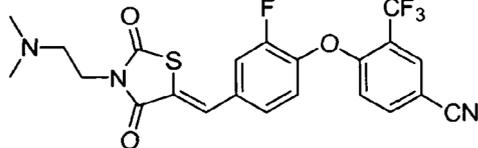
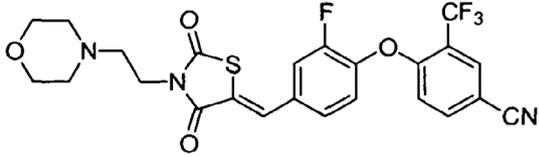
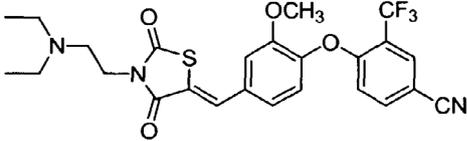
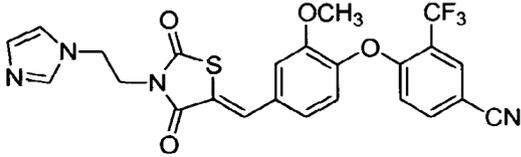
## B) Compuestos

Los compuestos representativos de la presente invención se enumeran en la siguiente Tabla I:

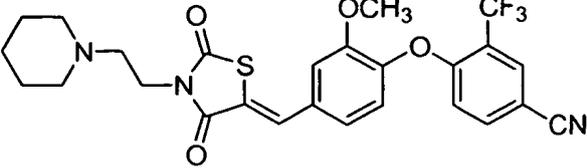
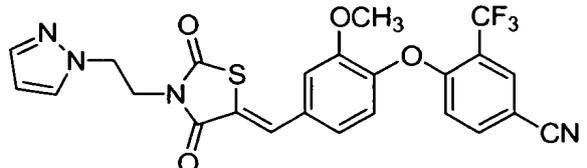
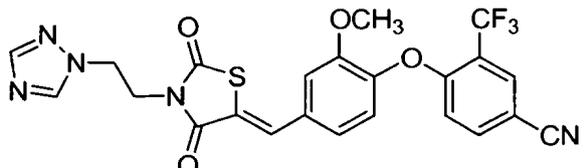
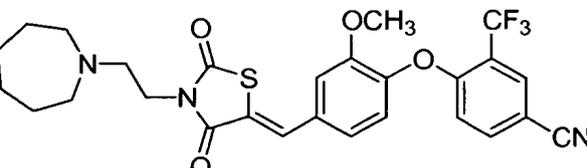
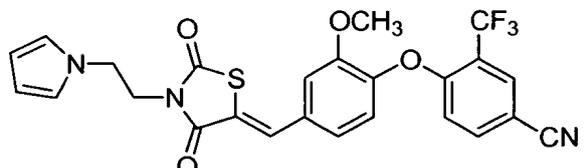
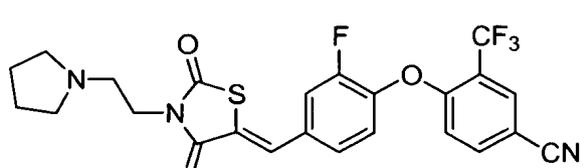
Tabla I

ESTRUCTURA	N.º de COMPUESTO	NOMBRE
	1	4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo

(continuación)

ESTRUCTURA	N.º de COMPUESTO	NOMBRE
	2	4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	3	4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	4	4-(2-Metoxi-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil}-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo
	5	4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	6	4-{2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	7	4-{4-[3-(2-Dietilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	8	4-{4-[3-(2-Imidazol-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo

(Continuación)

ESTRUCTURA	N.º de COMPUESTO	NOMBRE
	9	4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	10	4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	11	4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	12	4-{4-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	13	4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	14	4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo

### C) Síntesis

La invención proporciona procedimientos para elaborar los compuestos revelados según procedimientos tradicionales de síntesis orgánica, así como procedimientos de síntesis matricial o combinatoria. El **Esquema 1** describe las rutas sintéticas sugeridas. Con el uso del esquema, las directrices que figuran a continuación y los ejemplos, cualquier experto en la técnica puede desarrollar procedimientos análogos o similares para dar un compuesto que pertenezca a la invención. Estos procedimientos son representativos de los esquemas sintéticos, pero no pretenden limitar el alcance de la invención.

Cuando los compuestos según la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en forma de sus correspondientes enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, también pueden existir además como diastereómeros. Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales, tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar de forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales bien mediante síntesis estereoespecífica o resolución. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, en sus componentes enantioméricos o diastereoméricos mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares estereoisoméricos mediante la formación de una sal con una base óptimamente activa, seguida de la cristalización fraccional y la regeneración del ácido libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de amidas o ésteres estereoisoméricos, seguida por la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna CLAR quiral. Se entenderá que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros, isómeros geométricos y enantiómeros de los mismos están englobados en el alcance de la presente invención.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, se pretende que estén incluidos en la presente invención. Es más, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (i.e., hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que dichos solvatos estén englobados en el alcance de la presente invención.

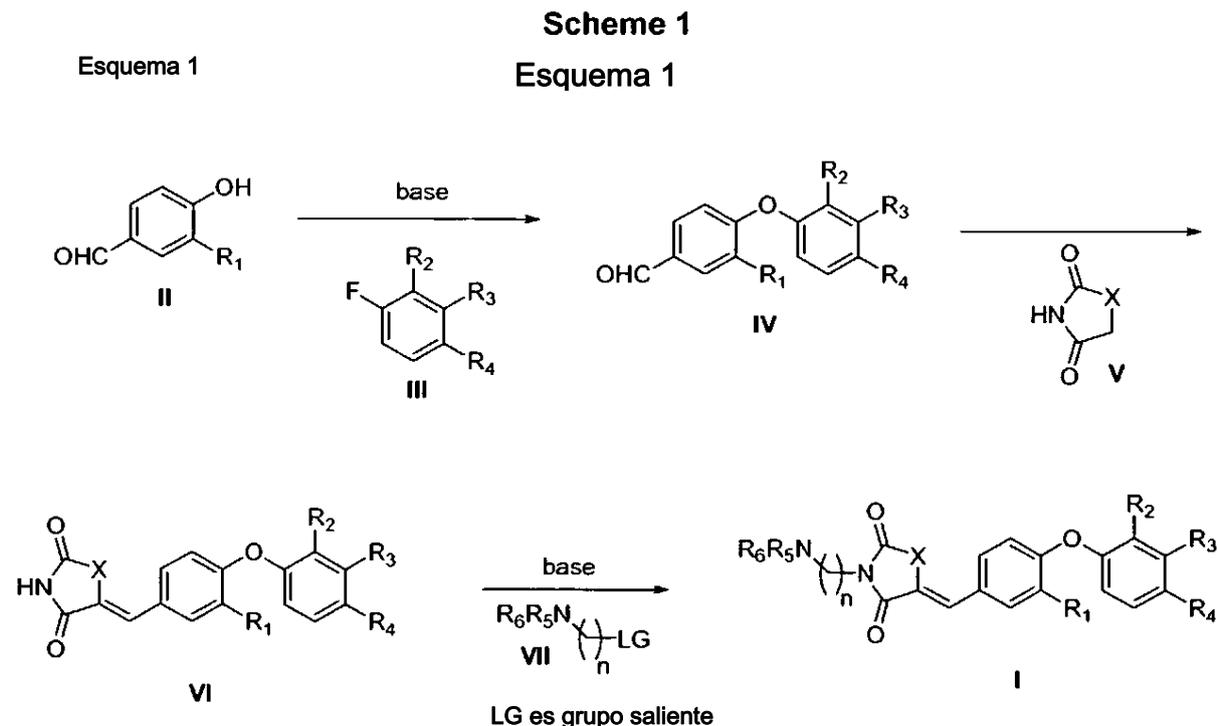
Los ejemplos de las rutas sintéticas descritas incluyen el **Esquema 1** y los **Ejemplos 1 a 4**. Los compuestos análogos a los compuestos diana de estos ejemplos se pueden elaborar según rutas similares. Los compuestos revelados son útiles como agentes farmacéuticos según lo descrito en la presente memoria.

Las abreviaturas y los acrónimos útiles en la presente memoria incluyen:

AIBN (2,2'-Azobisisobutironitrilo)  
 Boc (Carbamato de *tert*-butilo)  
 BOP (Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio)  
 BuLi (Butil-litio)  
 DIBAL-H (Hidruro de diisobutilaluminio)  
 DMAP (4-(dimetilamino)piridina)  
 DME (Dimetiléter de etilenglicol)  
 DMF (Dimetilformamida)  
 DMPU (1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona)  
 DMSO (Metilsulfóxido)  
 EDC (*N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida)  
 EDCI (Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)  
 Et (Etilo)  
 EtOAc (Acetato de etilo)  
 h (hora(s))  
 HATU (Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio)  
 HMPA (Hexametilfosforamida)  
 HOBt (1-Hidroxibenzotriazol monohidratado)  
 CL-EM (Cromatografía de Líquidos a alta presión con Espectrómetro de Masas)  
 LDA (Diisopropilamida de litio)  
 LHMSD (Hexametildisilazida de litio)  
 Me (Metilo)  
 mg (Miligramo)  
 MOM (Metoximetilo)  
 NaHMDS (Hexametildisilazida de sodio)  
 NaO<sup>t</sup>Bu (*tert*-butóxido de sodio)  
 NBS (*N*-Bromosuccinimida)  
 NMP (*N*-Metil-pirrolidinona)  
 T.A. (Temperatura Ambiente)  
 EFS (Extracción en Fase Sólida)  
 TBTU (Hexafluorofosfato de *O*-Benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio)  
 TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo, radical libre)  
 TFA (Ácido trifluoroacético)

THF (Tetrahidrofurano)  
CCF (Cromatografía de Capa Fina)

Indicaciones generales

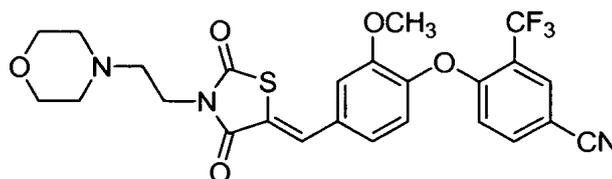


- 5 Los compuestos de Fórmula I, en la que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se definen en la presente memoria, se pueden sintetizar como se explica resumidamente mediante la ruta sintética general ilustrada en el **Esquema 1**. El tratamiento de un hidroxibenzaldehído apropiado **II** y fluoruro de arilo **III**, ambos de los cuales bien se encuentran comercialmente disponibles o se pueden elaborar a partir de materiales iniciales comercialmente disponibles, con una base, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente, tal como DMF, a una temperatura preferentemente de entre 25-150°C puede proporcionar el fenoxialdehído **IV**. La reacción de Knoevenagel del aldehído **IV** con la diona cíclica **V** en presencia de una cantidad catalítica de base, tal como piperidina, y un ácido, tal como ácido benzoico, puede proporcionar la fenoxidiona cíclica **VI**. La reacción de Knoevenagel se realiza comúnmente en un disolvente aprótico, tal como tolueno, a una temperatura preferentemente de entre 100-200°C. La reacción entre el aldehído **IV** y la diona cíclica **V** también se puede realizar con una base, tal como acetato de sodio, en un disolvente, tal como acetonitrilo, a una temperatura preferentemente de entre 50-150°C o en presencia de acetato de amonio en ácido acético, a una temperatura preferentemente de entre 50-150°C. El tratamiento de la diona **VI** con una amina **VII** apropiada, en la que LG es un grupo saliente, tal como cloruro, bromuro, yoduro o mesilato, en presencia de una base, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente, tal como DMF, a una temperatura preferentemente entre 25-150°C, puede proporcionar los compuestos de Fórmula I.

**Ejemplos**

20 **Ejemplo 1**

**4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo**



A. 4-(4-Formil-2-metoxi-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo

- 25 Se trató una solución de vainilina (1,65 g, 10,86 mmol) y 4-fluoro-3-trifluorometil-benzonitrilo (10,26 mmol) en DMF (15 ml) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,83 g, 21,72 mmol), y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 80°C durante 12 h. Se enfrió la reacción hasta la T.A. y se dividió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica con agua (x 3) se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y

se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,00 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,83 (s, 3H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  322,1 (calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3$ , 322,06).

**B. 4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

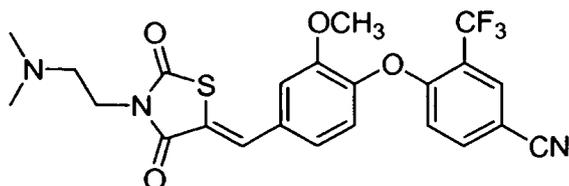
- 5 Se disolvieron tiazolidin-2,4-diona (2,55 g, 21,79 mmol) y 4-(4-formil-2-metoxi-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo (21,79 mmol) en tolueno (150 ml) y se trataron con ácido benzoico (3,27 mmol) y piperidina (2,83 mmol). Se dotó el matraz de una trampa de Dean-Stark, y se sometió a reflujo la reacción en un baño de aceite a 130°C durante 12 h. Tras enfriar hasta la T.A., se recogió el producto mediante filtración y se trituró con hexanos para proporcionar el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,68 (NH), 8,32 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,77 (s, 3H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  421,0 (calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 421,04).

**C. 4-[2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

- 15 Se trató una solución de 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo (40 mg, 0,095 mmol) y 4-(2-cloro-etil)-morfolina (0,095 mmol) en DMF (1,5 ml) con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (33 mg, 0,24 mmol), y se calentó hasta 80°C en un bloque de calentamiento de aluminio. Tras 12 h, se enfrió la reacción hasta la T.A. y se dividió entre EtOAc (5 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml). Se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionó el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,76 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (s.a., 4H), 2,64 (t, 2H), 2,51 (s.a., 4H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  534,2 (calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ , 534,12).

20 **Ejemplo 2**

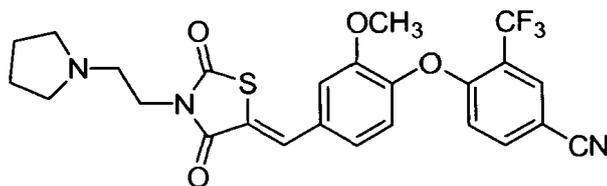
**4-[4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**



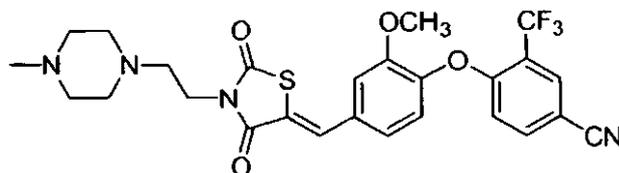
- 25 El compuesto del título se preparó esencialmente según lo descrito en el Ejemplo 1C, con la excepción de que se usó (2-cloro-etil)-dimetilamina en lugar de 4-(2-cloro-etil)-morfolina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,61 (t.a., 2H), 2,31 (s.a., 6H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  492,1 (calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , 492,11).

**Ejemplo 3**

**4-[4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxil]-3-trifluorometil-benzonitrilo**



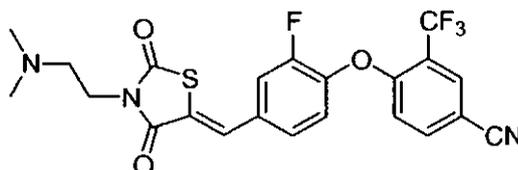
- 30 El compuesto del título se preparó esencialmente según lo descrito en el Ejemplo 1C, con la excepción de que se usó 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina en lugar de 4-(2-cloro-etil)-morfolina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,87 (s.a., 2H), 2,72 (s.a., 4H), 1,80 (s.a., 4H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  518,1 (calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , 518,13).

**Ejemplo 4****4-(2-Metoxi-4-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo**

- 5 El compuesto del título se preparó esencialmente según lo descrito en el Ejemplo 1C, a excepción de que se usó 1-(2-cloro-etil)-4-metil-piperazina en lugar de 4-(2-cloro-etil)-morfolina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,93 (s.a., 2H), 3,76-3,67 (m, 5H), 3,42 (s.a., 2H), 3,10 (t, 2H), 2,53 (s.a., 4H), 2,34 (s, 3H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  547,4 (calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , 547,15).

**Ejemplo 5**

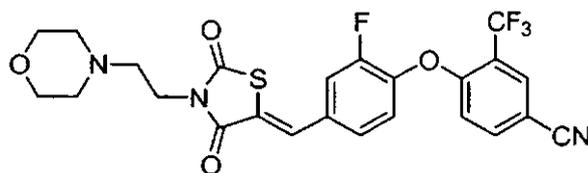
- 10 4-[4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluorofenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo



- 15 El compuesto del título se preparó usando 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-fluoro-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo y (2-cloro-etil)-dimetilamina según lo descrito en el Ejemplo 1. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 3,91 (t, 2H), 2,76 (t.a., 2H), 2,40 (s, 6H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  480,1 (calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 480,45).

**Ejemplo 6**

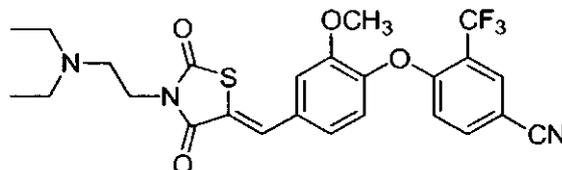
- 4-(2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo



- 20 El compuesto del título se preparó usando 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-fluoro-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo y 4-(2-cloro-etil)-morfolina según lo descrito en el Ejemplo 1. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,69 (t.a., 2H), 2,69 (t.a., 2H), 2,57 (s.a., 2H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  522,2 (calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , 522,49).

**Ejemplo 7**

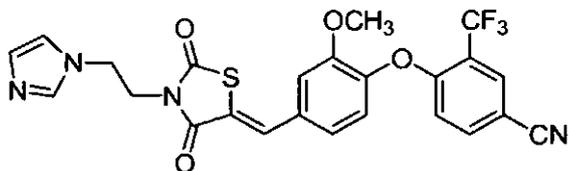
- 25 4-[4-[3-(2-Dietilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo



- El compuesto del título se preparó usando (2-cloro-etil)-dietilamina según lo descrito en el Ejemplo 1. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 3,98 (s.a., 2H), 3,81 (s, 3H), 2,89 (s.a., 4H), 1,61 (s.a., 3H), 1,18 (s.a., 5H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  520,1 (calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , 520,54).

**Ejemplo 8**

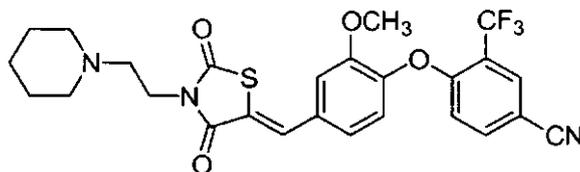
4-{4-[3-(2-Imidazol-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo



- 5 El compuesto del título se preparó usando 1-(2-cloroetil)-1H-imidazol según lo descrito en el Ejemplo 1. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,49 (s.a., 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,19 (m, 4H), 6,77 (d, 1H), 4,71 (t, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,82 (s, 3H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  515,0 (calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , 515,48).

**Ejemplo 9**

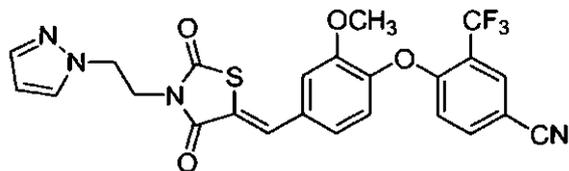
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo



- 10 El compuesto del título se preparó según lo descrito usando la 1-(2-cloro-etil)-piperidina del Ejemplo 1. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 4,12 (s.a., 2H), 3,81 (s, 3H), 1,62 (s.a., 8H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  532,3 (calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , 532,55).

**Ejemplo 10**

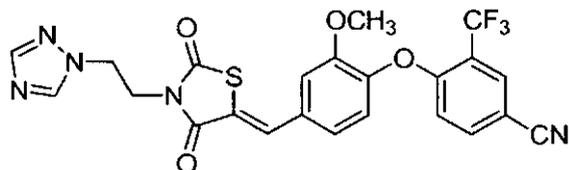
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo



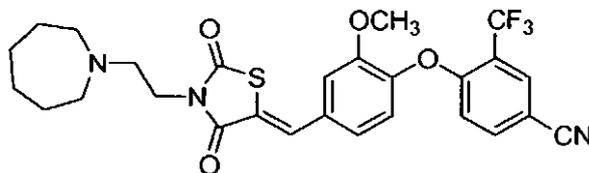
- 15 El compuesto del título se preparó según lo descrito usando el 1-(2-cloro-etil)-1H-pirazol del Ejemplo 1. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,93; 8,80 (s.a., 1H), 8,13; 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,27 (t, 1H), 3,93 (t, 1H), 3,81 (s, 3H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  515,1 (calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , 515,48).

**Ejemplo 11**

- 20 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo



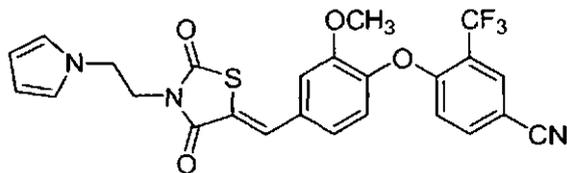
- 25 El compuesto del título se preparó según lo descrito usando el 1-(2-cloro-etil)-1H-[1,2,4]triazol del Ejemplo 1. RMN de  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,93; 8,80 (s.a., 1H), 8,13; 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,27 (t, 1H), 3,93 (t, 1H), 3,81 (s, 3H); CL-EM ( $m/z$ )  $[\text{M}+1]^+$  516,1 (calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , 516,47).

**Ejemplo 12****4-[4-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

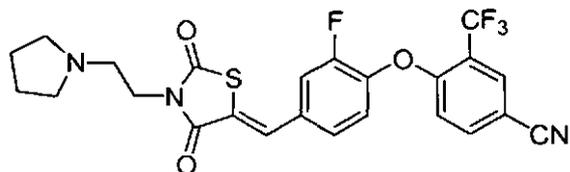
5 El compuesto del título se preparó según lo descrito usando el 1-(2-cloro-etil)-azepano del Ejemplo 1. CL-EM ( $m/z$ )  $[M+1]^+$  546,3 (calculada para  $C_{27}H_{27}F_3N_3O_4S$ , 546,57).

**Ejemplo 13****4-[4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

10 El compuesto del título se preparó usando el 1-(2-cloro-etil)-1H-pirrol según lo descrito en el Ejemplo 1. RMN de  $^1H$  (400 Hz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 5,93 (d, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,94 (t, 1H), 3,85 (t, 1H), 3,75 (s, 3H); CL-EM ( $m/z$ )  $[M+1]^+$  514,1 (calculada para  $C_{25}H_{19}F_3N_3O_4S$ , 514,49).

**Ejemplo 14****4-[4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluorofenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo**

15 El compuesto del título se preparó usando 4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-fluoro-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo y 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina según lo descrito en el Ejemplo 1. RMN de  $^1H$  (400 Hz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,49 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 3,86 (t, 2H), 2,76 (s.a., 2H), 2,60 (s.a., 4H), 1,73 (s.a., 4H); CL-EM ( $m/z$ )  $[M+1]^+$  506,2 (calculada para  $C_{24}H_{20}F_4N_3O_3S$ , 506,49).

**D) Administración general, formulación y dosificación**

25 Los presentes compuestos son agonistas inversos de  $ERR-\alpha$ , siendo así útiles para el tratamiento, la prevención o la inhibición de la progresión de afecciones mediadas por el  $ERR-\alpha$  que incluyen, pero no se limitan a espondilitis anquilosante, arteriosclerosis, artritis (tal como artritis reumatoide, artritis infecciosa, artritis de la niñez, artritis psoriática, artritis reactiva), enfermedades óseas (que incluyen aquéllas relacionadas con la formación ósea), cáncer de mama (incluyendo los que son insensibles a la terapia antiestrogénica), trastornos cardiovasculares, enfermedad relacionada con los cartílagos (tal como la lesión/pérdida de cartílagos, la degeneración de cartílagos y aquéllas relacionadas con la formación de los cartílagos), condrodisplasia, condrosarcoma, lesión crónica de espalda, bronquitis crónica, enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva

30 crónica, diabetes, trastornos de homeostasis energética, gota, pseudogota, trastornos de lípidos, síndrome metabólico, mieloma múltiple, obesidad, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, metástasis ósea osteolítica, osteomalacia, osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad periodontal, polimialgia reumática, Síndrome de Reiter, lesión por estrés repetitivo, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina, así como otros trastornos, enfermedades o afecciones relacionados con las mismas.

35 La invención muestra un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto con una enfermedad mediada por el  $ERR-\alpha$ , procedimiento que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. En concreto, la invención también proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar o inhibir la progresión del cáncer de mama,

artritis, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias o trastornos metabólicos, y sus síntomas o complicaciones asociados en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

5 Algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, se pretende que estén incluidos en la presente invención. Es más, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (i.e., hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que dichos solvatos estén englobados en el alcance de la presente invención.

10 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales, tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar de forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales bien mediante síntesis estereoespecífica o resolución. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, en sus componentes enantioméricos o diastereoméricos mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares estereoisoméricos mediante la formación de una sal con una base óptimamente activa, seguida de la cristalización fraccional y la regeneración del ácido libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de éster o amidas estereoisoméricas, seguida de la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de CLAR quiral. Se entenderá que todos los estereoisómeros, las mezclas racémicas, los diastereómeros, los isómeros *cis-trans* y los enantiómeros de los mismos están englobados en el alcance de la presente invención.

## E) Uso

### 20 1. Dosificación

Los expertos en el tratamiento de trastornos, enfermedades o afecciones mediados por el ERR- $\alpha$  pueden determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de las pruebas presentados de aquí en adelante y de otra información. Las dosis y la frecuencia exactas de la administración dependen del compuesto de la invención usado en particular, de la afección concreta que se esté tratando, de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la edad, del peso y del estado físico general del paciente en particular, así como de otra medicación que el paciente pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que es posible disminuir o aumentar dicha cantidad eficaz diaria en función de la respuesta del paciente tratado y/o en función de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidades eficaces diarias mencionados en la presente memoria sirven, por tanto, como orientación en la práctica de la presente invención.

30 Preferentemente, en el procedimiento para el tratamiento de los trastornos mediados por ERR- $\alpha$  descrito en la presente invención, en el que se usa cualquiera de los compuestos según lo definido en la presente memoria, la forma de dosificación contendrá un vehículo farmacéuticamente aceptable que contendrá de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5.000 mg; particularmente, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.000 mg; y, más particularmente, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Sin embargo, es posible variar las dosis en función de las necesidades de los sujetos, de la gravedad de la afección que se esté tratando y del compuesto que se esté empleando. Se puede hacer usar bien de una administración diaria o de una dosificación postperiódica.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente memoria contendrán, por unidad de dosis unitaria, p.ej., por comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día (particularmente, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día; y, más particularmente, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día) y se puede administrar a una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día (particularmente, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día, más particularmente, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, e incluso más particularmente, de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día).

50 Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos secos para su reconstitución o inhalación, gránulos, pastillas, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizados líquidos o en aerosol dosificados, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios para su administración por vía oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, parenteral, rectal, vaginal, inhalador de polvo seco u otros medios de inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para una administración de una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, es posible adaptar una sal insoluble del compuesto activo, tal como sal decanoato para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular.

55 Para preparar composiciones farmacéuticas sólidas, tales como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico, p.ej., ingredientes de prensado convencionales, tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes y deslizantes. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón (i.e., almidón de maíz, trigo o patata, que puede estar hidrolizado), lactosa (granulada, secada por pulverización o anhidra), sacarosa, diluyentes basados en sacarosa (azúcar de confitería; sacarosa más

aproximadamente del 7 al 10 por ciento en peso de azúcar invertida; sacarosa más aproximadamente el 3 por ciento en peso de dextrinas modificadas; sacarosa más azúcar invertida, aproximadamente 4 por ciento en peso de azúcar invertida, aproximadamente de 0,1 a 0,2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (i.e., celulosa microcristalina AVICEL™ disponible en FMC Corp.), fosfato de dicalcio, sulfato de calcio dihidratado, lactato de calcio trihidratado y similares. Los aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, goma acacia, goma guar, goma tragacant, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón y celulosas (i.e., metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares), aglutinante solubles o dispersables en agua (i.e., ácido alginico y sus sales, silicato de magnesio y aluminio, hidroxietilcelulosa [i.e., TYLOSE™ disponible en Hoechst Celanese], polietilenglicol, ácidos de polisacáridos, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado) y similares. Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones (maíz, patata, etc.), glicolatos de almidón de sodio, almidones pregelatinizados, arcillas (silicato de magnesio y aluminio), celulosas (tales como carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada y celulosa microcristalina), alginatos, almidones pregelatinizados (i.e., almidón de maíz, etc.), gomas (i.e., goma agar, guar, garrofín, karaya, pectina y tragacant), polivinilpirrolidona entrecruzada y similares. Los lubricantes y antiadherentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearatos (magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, ceras de talco, Stearowet, ácido bórico, cloruro de sodio, leucina DL, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio y similares. Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón de maíz, sílice (i.e. sílice CAB-O-SIL™ disponible en Cabot, sílice SYLOID™ disponible en W. R. Grace/Davison y sílice AEROSIL™ disponible en Degussa) y similares. Se pueden añadir edulcorantes y aromatizantes a las formas de dosificación sólidas masticables para mejorar el sabor de la forma de dosificación oral. Además, se pueden añadir o aplicar colorantes o cubiertas a la forma de dosificación sólida para facilitar la identificación del fármaco o por motivos estéticos. Estos vehículos se formulan con el agente farmacéutico activo para proporcionar una dosis exacta y apropiada del agente activo farmacéutico con un perfil de liberación terapéutico.

En general, estos vehículos se mezclan con el agente activo farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de la forma activa farmacéutica de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Generalmente, la preformulación se formará mediante uno de tres procedimientos comunes: (a) granulación en húmedo, (b) granulación en seco y (c) mezclado en seco. Cuando se dice que estas composiciones de preformulación son homogéneas, significa que el ingrediente activo está dispersado uniformemente por la composición, de manera que se puede dividir fácilmente la composición en formas de dosificación igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Luego se divide esta composición de preformulación sólida en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o las píldoras que contienen las composiciones nuevas también se pueden formular en comprimidos o píldoras de múltiples capas para proporcionar productos de liberación sostenida o doble. Por ejemplo, un comprimido o una píldora de liberación doble pueden comprender un componente de dosificación interno y externo, estando el segundo en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o para retardar la liberación. Se puede usar una variedad de materiales para dichas capas o cubiertas entéricas, incluyendo dichos materiales una serie de materiales poliméricos, tales como, laca, acetato de celulosa (i.e., ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa), ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de metacrilato y etilacrilato, copolímeros de metacrilato y metilmetacrilato, y similares. También se pueden fabricar comprimidos de liberación sostenida mediante el revestimiento con una película o la granulación en húmedo, usando sustancias insolubles o ligeramente solubles en disolución (que, para una granulación en húmedo, actúan como agentes de unión) o sólidos de bajo punto de fusión en forma fundida (que, en una granulación en húmedo, pueden incorporar el ingrediente activo). Estos materiales incluyen ceras de polímeros naturales y sintéticos, aceites hidrogenados, ácidos grasos y alcoholes (i.e., cera de abeja, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico y similares), éster de jabones metálicos de ácidos grasos y otros materiales aceptables que se pueden usar para granular, revestir, atrapar o limitar de otra manera la solubilidad de un ingrediente activo para conseguir un producto de liberación prolongada o sostenida.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las composiciones nuevas de la presente invención para una administración oral o mediante inyección incluyen, pero no se limitan a, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleaginosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como acacia, agar, alginato (i.e., alginato de propileno, alginato de sodio y similares), guar, karaya, garrofín, pectina, tragacant y goma xantana, celulosas, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y sus combinaciones, polímeros sintéticos, tales como pirrolidona polivinílica, carbómero (i.e., carboxiprolimetileno) y polietilenglicol; arcillas, tales como bentonita, hectorita, atapulgita o sepiolita; y otros agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables, tales como lecitina, gelatina o similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, polisorbato, octoxinol-9, monoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxámero 188, polioxámero 235 y sus combinaciones. El agente

desfloculante o dispersante adecuado incluye lecitinas de calidad farmacéutica. El agente floculante adecuado incluye, pero no se limita a, electrolitos neutros simples (i.e., cloruro de sodio, cloruro de potasio y similares), polímeros insolubles muy cargados y especies de polielectrolitos, iones divalentes o trivalentes hidrosolubles (i.e., sales de calcio, alumbres o sulfatos, citratos y fosfatos (que se pueden usar conjuntamente en formulaciones como tampones del pH y agentes floculantes). Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, parabenos (i.e., metilo, etilo, *n*-propilo y *n*-butilo), ácido sórbico, timerosal, sales de amonio cuaternario, alcohol bencilico, ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, feniletanol y similares. Hay muchos vehículos líquidos que se pueden usar en formas de dosificación farmacéuticas líquidas. Sin embargo, el vehículo líquido que se use en una forma de dosificación concreta debe ser compatible con el agente o los agentes de suspensión. Por ejemplo, los vehículos líquidos no polares, tales como los ésteres grasos, y los vehículos líquidos oleaginosos se usan mejor con agentes de suspensión, tales como tensioactivos de bajo EHL (Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo), hectorita de estearalconio, resinas insolubles en agua, polímeros filmógenos insolubles en agua y similares. Por el contrario, los líquidos polares, tales como el agua, los alcoholes, polioles y glicoles, se usan mejor con agentes de suspensión tales como tensioactivos de alto EHL, silicatos arcillosos, gomas, celulosas hidrosolubles, polímeros hidrosolubles y similares. Para una administración parenteral, se desean las suspensiones y soluciones estériles. Las formas líquidas útiles para una administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea una administración intravenosa.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una forma de dosificación intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o parches cutáneos transdérmicos, cuya composición es ampliamente conocida por los expertos en la técnica. Por supuesto, para una administración en forma de sistema de administración transdérmico, la dosis terapéutica será continua en lugar de intermitente a lo largo de la pauta de dosificación.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, vesículas multilamelares y similares. Es posible formar liposomas de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, fosfatidilcolinas y similares.

La dosis diaria de una composición farmacéutica de la presente invención se puede variar en un intervalo amplio de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5.000 mg; preferentemente, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg al día para un ser humano medio. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0,01; 0,05; 0,1; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 10,0; 15,0; 25,0; 50,0; 100; 150; 200; 250 ó 500 miligramos del ingrediente activo para ajustar la dosis al sujeto que se vaya a tratar en función de los síntomas. Ventajosamente, es posible administrar un compuesto de la presente invención en una sola dosis diaria, o se puede dividir la dosis diaria total en dos, tres o cuatro veces al día.

También es evidente para el experto en la técnica que la dosis terapéuticamente eficaz de los compuestos activos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos variará según el efecto deseado. Por lo tanto, las dosis óptimas que se administren pueden ser fácilmente determinadas por los expertos en la técnica y variarán con el compuesto usado en particular, el modo de administración, la resistencia de la preparación y el progreso de la enfermedad. Además, los factores vinculados al sujeto en particular que se esté tratando, incluyendo, la edad, el peso, la dieta y la duración de la administración, harán necesario ajustar la dosis hasta un nivel terapéutico apropiado. Las dosis anteriores son, por tanto, ejemplares de un caso medio. Por supuesto, se pueden dar casos individuales que merezcan intervalos de dosis mayores o menores, y dichos casos pertenecen al alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones y pautas de dosificación anteriores o mediante aquellas composiciones y pauta de dosificación establecidas en la técnica, independientemente del uso que se requiera de los compuestos de la invención como agonistas inversos de ERR-a para un sujeto en necesidad de los mismos.

## 2. Formulaciones

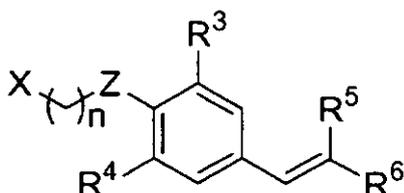
Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se mezclan bien uno o más compuestos de Fórmula (I) o una sal de los mismos como el ingrediente activo con un vehículo farmacéutico según técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales, pudiendo el vehículo adoptar una amplia variedad de formas en función de la forma de preparación deseada para la administración (p.ej., oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son conocidos en la técnica. En "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", publicado por la Asociación Farmacéutica estadounidense y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña, se pueden encontrar descripciones de estos vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en diversas formas farmacéuticas a efectos de su administración. Los procedimientos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones, tales como "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", segunda edición revisada y ampliada, volúmenes 1-3, editado por Lieberman *et al*; "Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications", volúmenes 1-2, editado por Avis *et al*; y "Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems", volúmenes 1-2, editado por Lieberman *et al*; publicado por Marcel Dekker, Inc.

## 3. Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos. Estos agentes incluyen antagonistas de ERR- $\alpha$ , moduladores de glucoquinasa, agentes antidiabéticos, otros agentes reductores de lípidos, inhibidor directo de la trombina (IDT), así como agentes reductores de lípidos, tales como fármacos de estatina y los fibratos.

Los antagonistas de ERR- $\alpha$  incluyen, por ejemplo, todos los compuestos revelados en el documento US-2006-0014812-A1, particularmente, aquéllos de fórmula:



en la que:

- 10 n es 0 ó 1;  
 Z es -O-, -S-, >NH o >NR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es alquilo, cicloalquilo, fenilo o heterocicloalquilo;  
 X es un grupo arilo o heteroarilo;  
 R<sup>3</sup> es -H o -O-alquilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en -OH, halo, -CN, -O-alquilo y -N(R<sup>w</sup>)R<sup>x</sup>, en el que R<sup>w</sup> y R<sup>x</sup> son cada uno  
 15 independientemente -H o alquilo;  
 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en -H, halo, -O-alquilo, -CN, -NO<sub>2</sub> y -COOH; y  
 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -CN; -COOH; o un resto seleccionado del grupo que consiste en -COO-alquilo, -(C=O)alquilo, -(S(O)<sub>m</sub>)-arilo, en el que m es 0, 1 ó 2, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -(C=O)fenilo, heteroarilo y -(C=O)heterocicloalquilo; o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tomados junto con el carbono al que están unidos  
 20 forman un resto de heterocicloalquilo o cicloalquilo opcionalmente benzofusionado;  
 en la que cada uno de dichos restos está o no está sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: -OH; =O; =S; alquilo opcionalmente sustituido con -OH, -O-alquilo, fenilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, -COOH o -COO-alquilo; -O-alquilo; fenilo; -O-fenilo; bencilo; -O-bencilo; cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -CN; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>, en el que R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son cada uno  
 25 independientemente -H, alquilo o -(C=O)alquilo, o R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo, en el que un átomo del anillo de carbono está opcionalmente reemplazado por >O, >NH o >N-alquilo y en el que un átomo del anillo de carbono está opcionalmente sustituido con -OH o =O; -(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>; -(N-R<sup>t</sup>)SO<sub>2</sub>alquilo, en el que R<sup>t</sup> es -H o alquilo; -(C=O)alquilo; -(S(O)<sub>n</sub>)alquilo, en el que n es 0, 1 ó 2; -SO<sub>2</sub>N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>, en el que R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son como se definen anteriormente; -SCF<sub>3</sub>; halo; -CF<sub>3</sub>; -OCF<sub>3</sub>; -COOH; y  
 30 -COOalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo de dicho compuesto.

Los agentes antiobesidad se pueden clasificar en varias categorías en base al mecanismo de acción. Estos agentes incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), agonistas de la serotonina, inhibidores de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina, inhibidores de la lipasa pancreática, agonistas del adrenergico receptor  $\beta$ 3, antagonistas del NPY, agonistas del receptor de la melanocortina, agentes dirigidos a la leptina, antagonistas de CB1 (p.ej., Rimonabant), inhibidores de la recaptación de la monoamina (p.ej., Sibutramina) e inhibidores de la lipasa (p.ej., Orlistat).

Se publicó que los agentes agonistas de la serotonina, tales como la dexfenfluramina y la fenfluramina provocan anomalías de la válvula cardiaca cuando se usan a la dosis prescrita en combinación con fentermina. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) se usan generalmente para el tratamiento de la depresión. Estos agentes incluyen fluoxetina (Prozac), paroxetina, fluvoxamina y sertralina.

A continuación, se enumeran los moduladores de la serotonina representativos:

## (A) Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)

- 45 1. Citalopram (1-(3-(dimetilamino)propil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarboxitrilo, también conocido como bromhidrato de citalopram (USAN), nitalopram, nitalapram, ZD 211, LU 10171, Lu10-171, LU 10171-B, CIPRAMIL, SEROPRAM, CIPRAM, ELOPRAM, LUPRAM, SEPRAM, PRISDAL o CELEXA);  
 2. Fluoxetina (bencenopropanamina, N-metil-gamma-[4-(trifluorometil)fenoxi]-, ( $\pm$ ) clorhidrato, también conocida como LY 110140, RENEURON, SARAFEM o PROZAC);  
 50 3. Fluvoxamina (5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1-pentanona(E)-O-(2-aminoetil)oxima, también conocida

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

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

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

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

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

8. Centpropazina (1-(*p*-propionilfenoxi)-3-(Nsup(4)-henilpiperazinil)-propan-2-ol);

9. Paroxetina (Sistema de liberación de fármaco GEOMATRIX) (piperidina, 3-((1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-, (3*S-trans*)-, también conocida como paroxetina, GEOMATRIX, PAXIL CR);

10. Escitalopram (carbonitrilo de (1*S*)-1-(3-(dimetilamino)propil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurano o 5-isobenzofurancarbonitrilo, 1-(3-(dimetilamino)propil)-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-, (S)-, también conocido como escitalopram, xalato (USAN), citalopram, (S)(+)-citalopram, LU 26042, LU 26054, Lu26-054 o CIPRALEX);

11. Litoxetina (4-[(2-naftalenil)metoxi]piperidina, también conocida como SL 810385);

12. (S)-Fluoxetina ((S)-*N*-metil-gamma-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzenopropanamina);

13. Cericlamina ((+, -)-3,4-dicloro-beta-(dimetilamino)-beta-metilbenzenopropanol, también conocida como JO 1017(+,-), JO 1239(-) o JO 1240(+));

14. Dapoxetina (HCl de (+)-(S)-*N,N*-dimetil-alfa-(2-(1-naftil-oxi)etil)benzilamina, también conocida como LY-210448 o LY-243917);

15. derivados de 6-nitroquipazina;

16. serie de 6-nitroquipazinas sustituidas (Farmaprojects N.º 3391);

17. AAL 13 (2-(4-(3-cloropropil)-1-piperazinil)quinolina);

18. terapia contra la depresión (por Vita Invest, España);

19. DUP 631 (C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S);

20. FI 4503 (por Ferrer, España);

21. serie de indolilciclohexilaminas (Farmaprojects N.º 6443, American Home Products);

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

23. LY 285974 (por Lilly);

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

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

(B) agonistas o agonistas parciales de la serotonina

1. Dexfenfluramina; y

2. Fenfluramina;

(C) inhibidor de la recaptación de la serotonina con actividad agonista hacia la serotonina

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

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

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

4. serie de tiazoles condensados (Monobromhidrato dihidratado de 3-(benzo(b)tiófen-3-il)-5,6-dihidroimidazo(2,1-b)tiázolem, Farmaprojects N.º 5274, Abbott); y

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

Los ejemplos preferidos de moduladores de la serotonina incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, tales como citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, indeloxazina, clorhidrato de paroxetina, sertralina, tianeptina, centpropazina, paroxetina, escitalopram y litoxetina.

Los siguientes también son agentes anti-obesidad útiles en las terapias de combinación de la presente invención:

(A) amilina y análogos de amilina

1. pramlintida ((2-7)-disulfuro cíclico de

- 1-lisil-1-cisteinil-1-asparaginil-1-treonil-1-alanil-1-treonil-1-cisteinil-1-alanil-1-treonil-1-glutaminil-1-arginil-1-leucil-1-alanil-1-asparaginil-1-fenilalanil-1-leucil-1-valil-1-histidil-1-seril-1-seril-1-asparaginil-1-asparaginil-1-fenilalanilglicil-1-prolil-1-isoleucil-1-leucil-1-prolil-1-prolil-1-treonil-1-asparaginil-1-valilglicil-1-seril-1-asparaginil-1-treonil-1-tirosinamida, también conocida como acetato de pramlintida, AC 137, ACO 137, AC 0137, SYMLIN, tripro-amilina o NORMILIN);
- 5 2. agonistas de amilina;  
3. ACO 253 (AC 253, GG 747, GR 1150747A o ANTAM);
- (B) factores neurotróficos ciliares (CNTF)
- 10 1. AXOKINE;  
2. PEG-AXOKINE;  
3. péptido mímico del factor neurotrófico ciliar (mímico de CNTF, también conocido como MYELOS);  
4. factor neurotrófico ciliar (CNTF por Fidia, Italia);
- (C) péptido -1 de tipo glucagón
- 15 1. AC-2993 (también conocido como exendina-4, AC-2993 LAR, exendina Medisord, AC-2993, Medisorb o extendina-4, amilina);  
2. exendina 4  
(His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-V-al-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-amida, también conocida como AC 2993, AC 2993 LAR, exendina Medisord o AC-2993, Medisorb);  
20 3. GLP-1 (amida del péptido-17-36 de tipo glucagón);  
4. formulación transmucosa oral del péptido -1 de tipo glucagón;  
5. exendina 3  
(His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-V-al-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-amida);
- 25 (D) leptina y miméticos de leptina
1. leptina (2ª generación);  
2. agonistas de leptina;  
3. moduladores de la expresión de la leptina;  
4. moduladores de la ruta de señalización de la leptina;  
30 5. modulador de la leptina;  
6. leptina (por IC Innovations, R.U.);  
7. receptor de la leptina, anticuerpos monoclonales;  
8. leptina natural recombinante;  
9. LY-355101;  
35 10. leptina, amilina;
- (E) agonista del receptor de la melanocortina (MC4)
1. HP-228 (glicinamida, *N*-acetil-L-norleucil-L-glutaminil-L-histidil-D-fenilalanil-L-arginil-D-triptofil-);  
2. agonista del receptor de la melanocortina-4 (por Palatin, EE.UU.);  
3. agonista de la melanocortina 4 (por Farmacopeia, Roce);  
40 4. agonistas de MC-4 (por Millennium, Ciron);  
5. agonista de la melanocortina-4 (por Melacure Therapeutics, Suecia);  
6. moduladores de los receptores de la melanocortina (Farmaprojects N.º 5224, Neurocrina Biosciences, EE.UU.);  
7. Farmaprojects N.º 5967, Trega/Novartis;
- 45 (F) Antagonistas del NPY
1. AXC 0216;  
2. AXC 1829;  
3. SA-0204 (antagonista del neuropéptido Y, estimulador de la apoptosis, modulador del metabolismo de lípidos);  
50 4. alfa-trinositol (D-mio-Inositol, 1,2,6-tris(dihidrógenofosfato), también conocido como PP-56);  
5. H 40922 (H 409/22);  
6. BMS-192548 (1,11(4H,5H)-naftaceno-2,4-diacetil-4a,12a-dihidro-3,4a,10,12,12a-pentahidroxi-8-metoxi-, isómero TAN 1612);  
7. Alanex (1,4-bis((4-amino-6-metoxifenilamino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-4-fenoximetil)benzeno, derivados del neuropéptido Y);  
55 8. PD-160170 (6-(2-isopropil-bencenosulfonil)-5-nitro-quinolin-8-ilamina);  
9. derivados de 2,4-diaminopiridina (6-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-4-morfolino-2-(3-(2-propeniloxicarbonilamino)benzilamino)piridina, Farmaprojects

- N.º 5618, Banyu / Merck);  
 10. análogos de arpromidina;  
 11. antagonista del neuropéptido Y (Farmaprojects N.º 4990, Pfizer);  
 12. bencimidazoles sustituidos con 4 metilos (antagonista del NPY-1, antagonista del NPY-2);  
 13. LY-366337 (antagonista del neuropéptido Y1);  
 14. S-2501, S-25579, S-25584, S-25585, S-19528, S-34354 (todos antagonistas del neuropéptido Y1/5);  
 15. antagonista del neuropéptido Y (subtipos 1 y 5) y antagonista del receptor de la galanina (Farmaprojects N.º 4897, Bristol-Myers Squibb);  
 16. derivados de bencilamina (1-arilpiperazinil-1-alquiloxifenil-4-alquilcicloalcanos);  
 17. J-104870 (antagonista del neuropéptido Y1, inhibidor del apetito);  
 18. LY-357897 (antagonista del neuropéptido Y1);  
 19. antagonista del neuropéptido Y1 (Pfizer / Neurogen);  
 20. SR-120107A (antagonista del neuropéptido Y1);  
 21. BIBO-3304 (trifluoroacetato de  
 (R)-N-((4-(aminocarbonilaminometil)-fenil)metil)-N2-(difenilacetil)-argininamida);  
 22. BIBP 3226 ((R)-N-(4-((aminoiminometil)amino)-1-(((4-hidroxifenil)metil)amino)carbonil)butil)-alfa-fenilbenceneacetamida o benceneacetamida, N-((1R)-4-((aminoiminometil)amino)-1-(((4-hidroxifenil)metil)amino)carbonil)butil)-alfa-fenil-);  
 23. SR 120819A (bencenopropanamida, N-(1-((4-(((dimetilamino)metil)ciclohexil)metil)amino)iminometil)fenil)metil)-2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil)-alfa-((2-naftalenilsulfonil)amino)-, (alfaR-(N (R\*(cis)), alfaR\*)) -);  
 24. NGD-95-1 (CP-422935, NGD 951);  
 25. compuestos con núcleos de benzacepina (antagonista del neuropéptido Y1);  
 26. antagonista del neuropéptido Y1 (por Yamanouci Farmaceutical);  
 27. GI-264879A (antagonista del neuropéptido Y1);  
 28. GW-1229 [2',4],[2,4']homodímero de Ile-Glu-Pro-Dpr-Tyr-Arg-Leu-Arg-Tyr-CONH<sub>2</sub>, en el que Dpr es ácido diaminopropiónico, también conocido como 1229U91, MN-24, GR-231118);  
 29. BIIE-0246 (ciclopentanoacetamida, N-[(1S)-4-[(aminoiminometil)amino]-1-[[[2-(3,5-dioxo-1,2-difenil-5 1,2,4-triazolidin-4-il)etil]amino]carbonil]butil]-1-[2-[4-(6,11-dihidro-6-oxo-5H-dibenz[b,e]azepin-11-il)-1-piperazinil]-2-oxoetil]-);  
 30. antagonista del neuropéptido Y2 (por Neurogen, EE.UU.);  
 31. derivados de amida (antagonista del neuropéptido Y5);  
 32. agonista y antagonista del neuropéptido Y subtipos 1 y 5 (Schering-Plough);  
 33. N-(sulfonamido)alquil-(3a,4,5,9b-tetrahidro-1H-benzo[e]indol-2-il)amina (RWJPR1);  
 34. antagonista del neuropéptido Y5 (por Novartis);  
 35. antagonista del neuropéptido Y5 (por Pfizer / Neurogen);  
 36. pirrolo[3,2-d]pirimidina basada en antagonistas del neuropéptido Y5;  
 37. CGP-71683 (Farmaprojects N.º 5651, CGP-71683A);  
 38. agonista/antagonista del neuropéptido Y5 (Farmaprojects N.º 5664, Bayer);

## (G) antagonistas del receptor de la histamina H3

1. GT-2331 (3-((1R,2R)-2-(5,5-dimetil-1-hexinil)ciclopropil)-1H-imidazol, también conocido como PERCEPTIN);  
 2. Ciproxifan (ciclopropil-(4-(3-H-imidazol-4-il)propiloxi)fenil)metanona, también conocido como BP 2359 o Compuesto 359);  
 3. Compuesto 421 (derivado de imidazoilpropanol, INSERM (Francia) / Bioprojet);  
 4. FUB 181 (3-(4-clorofenil)propil-3-(1H-imidazol-4-il)propiléter);  
 5. GR 175737 (3-((4-clorofenil)metil)-5-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-1,2-oxadiazol);  
 6. GT 2227 (maleato de 4-(6-ciclohexil-3(Z)-hexenil)imidazol);  
 7. GT 2394 ((1R, 2R)-(trans-2-imidazol-4-ilciclopropil)-(ciclohexilmetoxi)carboxamida);  
 8. GT-2016 (piperidina, 1-(5-ciclohexil-1-oxopentil)-4-(1H-imidazol-4-il)-);  
 9. Imoproxifan (oxima de 1-(4-(3-(1H-imidazol-4-il)propoxi)fenil)etan-1-ona);  
 10. Impentamina (por Berlin Free University);  
 11. antagonista de H3 para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) de Abbott Laboratories;  
 12. antagonista de H3 Gliatech (EE.UU.) para trastornos de la alimentación;  
 13. serie de nuevos carbamatos como derivados de 3-(1H-imidazol-4-il)propanol con una cadena de N-alquilo;  
 14. serie de análogos con un ligador neutro que conduce a 4-(1H-imidazol-4-ilmetil)benceno;  
 15. Urea, N-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)fenilmetil-N-(3, 5-diclorofenil) -, monoclóhidrato;  
 16. Sch-50971 (1H-imidazol, 4-[(3R,4R)-4-metil-3-pirrolidinil]-);  
 17. Tioperamida (N-ciclohexil-4-(1H-imidazol-4-il)-1-piperidinacarbotoamida, también conocida como MR 12842);  
 18. UCL-1283 (por University College London);  
 19. UCL-1390 (4-(3-(1H-imidazol-4-il)propoxi)benzonitrilo);  
 20. UCL-1409 ((fenoxialquil)imidazoles);  
 21. UCL-1972 (por University College London);  
 22. Verongamina (bencenopropanamida, 3-bromo-.alfa-(hidroxiimino)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metoxi-,

(E)-;

23. VUF-9153 (ácido carbamidotioico, [(4-clorofenil)metil]-, 3-(1H-imidazol-4-il)propiléster, también conocido como clobenpropit);

## (H) inhibidores de la lipasa pancreática

- 5 1. Orlistat (L-leucina, *N*-formil-, 1-((3-hexil-4-oxo-2-oxetanil)metil)dodeciléster, (2*S*-(2alfa(*R*<sup>\*</sup>),3beta))- o *N*-formil-L-leucina (2*S*-(2alfa(*R*<sup>\*</sup>),3beta))-1-((3-hexil-4-oxo-2-oxetanil)metil)dodeciléster, también conocido como Orlistat, RO 180647, Tetrahidrolipstatina (TL), XENICAL o ZENICAL);
2. ATL 962 (también conocido como AZM 119 o Alizyme);
3. GelTex (agentes terapéuticos anti-obesidad);
- 10 4. AZM-131 (por Yakurigaku Chuo Kenkyusho/ Institute of Food Research);
5. RED 103004 (XiMed Group (Reino Unido)/ BioClin);

## (I) análogos de hormonas estimuladoras de alfa-melanocitos

- 15 1. Melanotan II (acetil-norleucil-aspartil-histidil-D-fenilalanil-arginil-triptofil-lisinamida C-4.2-N-6.7-lactama, también conocido como MT II);
2. MBU-23, MBU-23, MBU-24, MBU-27, MBU-28 y MBU-29 (todos descritos en el documento WO 009827113);
3. toxina de fusión a MSH (también conocida como DAB389MSH, antimelanoma, chimaera);
4. SHU-9119 (L-lisinamida, *N*-acetil-L-norleucil-L-alfa-
- 20 -aspartil-L-histidil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-L-arginil-L-triptofil-, (2.fwdarw.7)-lactama, también conocido como MBX 36);
5. SHU-9005 (un derivado sustituido de alfa-MSH);
6. ZYC-200 (alfa-MSH, Scepens/ ZYCOS con el sistema de casetes de expresión BIOTOPE);

## (J) inhibidor mixto de la recaptación de la serotonina con actividad antagonista contra la serotonina o actividad antagonista alfa adrenérgica

- 25 1. Nefazodona (2-(3-(4-(3-clorofenil)-1-piperazinil)propil)-5-etil-2,4-dihidro-4-(2-fenoxietil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona, también conocida como MJ 13754, MS 13754, BMY 13754, BMY 137541, SERZONE, DUTONIN, RESERIL, NEFADAR, NIFEREL, MENFAZONA, RULIVAN, DEPREFAX o SERZONIL);
- 30 2. YM 992 (clorhidrato de (S)-2-(((7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)metil)morfolina o clorhidrato de (S)-2-(((7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)metil)morfolina, también conocido como YM 35992);
3. A 80426 ((*R*)-*N*-metil-*N*-((1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-1-naftalenil)metil)-6-benzo-furanotanamina);
4. antagonista de 5-HT1A (por Vita-Invest, España);
5. metabolito de nefazodona (por Sepracor, EE.UU.);
6. inhibidores de la recaptación de la serotonina/antagonistas de la serotonina 1A (Wyet-Ayerst);

## (K) inhibidores del apetito que actúan mediante mecanismos adrenérgicos

- 35 1. benzfetamina;
2. fenmetrazina;
3. fentermina;
4. dietilpropiona;
5. mazindol;
- 40 6. sibutramina;
7. fenilpropanolamina;
8. efedrina;

## (L) inhibidores mixtos de la recaptación de la serotonina y la dopamina

- 45 1. BL-1834 (1-propanamina, 3-dibenz(b, e)oxepin-11(6H)-iliden-*N,N*-dimetil);
2. NS-2389 o NS-2347 (GW-650250A, GW 650250);
3. (*R*)-Sibutramina;
4. NS-2359 (por NeuroSearc, Dinamarca);
5. RTI-112 o RTI-113 o RTI-177 (ácido 8-azabicyclo(3.2.1)octan-2-carboxílico, 3-(4-cloro-3-metilfenil)-8-metil-,
- 50 metiléster, clorhidrato, (1*R*,2*S*,3*S*,5*S*));
6. BSF-74681 (Abbott);
7. Trimetoxibenzoato de hiperforina (IDN-5491);

## (M) inhibidores mixtos de la recaptación de la serotina y antagonista de la dopamina

- 55 1. SLV-310 (Solvay, Bélgica);
2. EMD 86006 (3-(2-(3-(4-fluorofenil)bencilamino)etoxi)benzonitrilo);
3. SLV 301 (por Solvay);

(N) inhibidores de la recaptación norepinefrina y la serotonina (IRNS)

1. Milnacipran (ciclopropanocarboxamida, 2-(aminometil)-*N,N*-dietil-1-fenil-, *cis*-(+/-)- o clorhidrato de ( $\pm$ )-*cis*-2-(aminometil)-*N*-dietil-1-fenil-ciclopropano-carboxamida, también conocido como F-2207, F-2641, TN-912, DALCIPRAN, IXEL, MIDACIPRAN, MIDALCIPRAN, MILNACIPRAN SR, TOLEDOMIN);
- 5 2. Tramadol, Purdue (ciclohexanol, 2-((dimetilamino)metil)-1-(3-metoxifenil)-, *cis*-(+/-), también conocido como TRAMADOL, Tramadol, CR o Toray);
3. Milnacipran (sistema de administración de fármacos, liberación sostenida);
4. Duloxetina ((*S*)-*N*-metil-gamma-(1-naftaleniloxi)-2-tiofenopropanamina o clorhidrato de (+)-(*S*)-*N*-metil-gamma-(1-naftiloxi)-2-tiofen-propilamina, también conocida como LY248686, oxalato de duloxetina, LY-223332, LY-223743, LY-223994, LY-227750, LY-227942, LY-228993, LY-248686, LY-264452, LY-264453, LY-267826<sup>\*\*\*</sup>);
- 10 5. Naltrexona + tramadol (morfinan-6-ona, 17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-, (5alfa)-, mezclado con ciclohexanol, 2-((dimetilamino)metil)-1-(3-metoxifenil)-, *cis*-(+/-)-, también conocido como PTI-601, tramadol + naltrexona, Pain T);
- 15 6. (*S*) sibutramina ((*S*)-1-(4-clorofenil)-*N,N*-dimetil-alfa-(2-metilpropil)ciclobutanometanamina);
7. Tramadol, Labofarm (ciclohexanol, 2-((dimetilamino)metil)-1-(3-metoxifenil)-, *cis*-(+/-), también conocido como tramadol, Contramid);
8. F 98214TA (por FAES, España);
- 20 9. S 33005 ((-)-1-(1-dimetilaminometil-5-metoxibenzociclobutan-1-il)ciclopentanol);
10. análogos de tacrina, SIDR;

(O) inhibidores de la recaptación de la serotonina, la norepinefrina y la dopamina

1. Sibutramina (ciclobutanometanamina, 1-(4-clorofenil)-*N,N*-dimetil-alfa-(2-metilpropil)- o clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-*N,N*-dimetil-alfa-(2-metilpropil)ciclobutanometanamina monohidratado, también conocida como clorhidrato monohidratado de Sibutramina, BTS-54354, BTS-54505, BTS-54524, KES-524, MERIDIA, REDUCTIL, RADUCTIL, REDUCTASE, PLENTY, ECTIVA);
- 25 2. Venlafaxina (ciclohexanol, 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil], también conocida como WY45030, WY 45651, WY 45655, DOBUPAL, EFECTIN, EFEXOR, EFFEXOR, ELAFAX, VANDRAL, TREVILOR);
3. Venlafaxina XR (ciclohexanol, 1-(2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil)-, clorhidrato, también conocida como EFFEXOR XR, I EFFEXOR ER, EFFEXOR XL, EFFEXOR LP, DOBUPAL RETARD, VANDRAL RETARD, EFFEXOR-EXEL 75, EFEXOR XR, EFEXOR DEPOT, ELAFAX XR);
- 30 4. Venlafaxina (sistema de administración de fármacos, liberación oral controlada OROS, también conocida como venlafaxina o OROS o EFEXOR XR);
5. (+)-Desmetilsibutramina (también conocida como DDMS, Didesmetilsibutramina-Sepracor);
6. BTS-74398 (1-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(3-dimetilaminopropil)etanona, Abbott Farmaprojects N.º 6247);
- 35 7. Desmetilvenlafaxina (por Sepracor);

(P) agentes inhibidores del apetito que actúan mediante mecanismos de dopamina

1. Apomorfina;

(Q) inhibidores selectivos de la recaptación de la norepinefrina (noradrenalina)

- 40 1. Reboxetina ((2*S*)-rel-2-((*R*)-(2-etoxifenoxi)fenilmetil)morfolina o morfolina, 2-[(2-etoxifenoxi)fenilmetil]-, (*R,S*)-, metanosulfonato, también conocida como mesilato de reboxetina (USAN), FCE 20124, FCE 21684, PNU 155950E, EDRONAX, PROLIFT, VESTRA, IRENON, NOREBOX);
2. Tomoxetina ((gamma.*R*)-*N*-metil-gamma-(2-metilfenoxi)benzenopropanamina o clorhidrato de (-)-*N*-metil-3-fenil-3-(o-toliloxi)-propilamina, también conocida como LY 139603, LY 135252, LY 139602);
- 45 3. Hidroxinortriptilina ((*E*)-10-11-dihidro-5-(3-(metilamino)propiliden)-5H-dibenzo-(a,d)ciclohepten-10-ol);
4. LY 368975 (clorhidrato de (*R*)-*N*-metil-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]-3-fenil-propilamina);

(R) inhibidores de la recaptación de la norepinefrina y la dopamina combinadas

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

(S) inhibidor mixto de la recaptación de la norepinefrina y otros antagonistas neurotransmisores

1. Zotepina (2-((8-clorodibenzo(b,f)tiepin-10-il)oxi)-*N,N*-dimetiletilamina, también conocida como LODOPIN, NIPOLEPT, ZOLEPTIL, ZOPITE, SETOUS, MAJORPIN);

2. MCI 225 (4-(2-fluorofenil)-2-metil-6-(piperazin-1-il)-3a,7a-dihidrotieno(2,3-d)pirimidina o clorhidrato de 4-(2-fluorofenil)-6-metil-2-piperazinotieno[2,3-d]pirimidina hidratado);
3. A 75200 ((*R*\*, *R*\*) -(+, -)- 3-fenil-1-((6,7,8,9-tetrahidronafto(1,2-d)-1,3-dioxol-6-il)metil)pirrolidina);

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

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

10 (U) otros moduladores de neurotransmisores con actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina o la norepinefrina

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

(V) C-75 (inhibidor de la sintasa de ácidos grasos);

(W) S 15261 (2-(2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilamino)etiléster de ácido L-4-(2-(2-(9-fluorenil)acetamido)etil)benzoico);

20 (X) S 100B (factor neurotrófico);

(Y) estimuladores de la función de las proteínas desacopladoras;

(Z) agonistas de la colecistoquinina:

(AA) andrógenos

1. deshidroepiandrosterona;
- 25 2. derivados de deshidroepiandrosterona (tales como eticolandiona);

(BB) testosterona

(CC) esteroides anabólicos (p.ej., oxandrolona)

(DD) hormonas esteroideas

(EE) inhibidores de la amilasa

30 (FF) agonistas/miméticos de la enterostatina

(GG) agonistas de la orexina/hipocretina

(HH) antagonistas de la urocortina

(II) agonistas de la bombesina

(JJ) moduladores de la proteína quinasa A

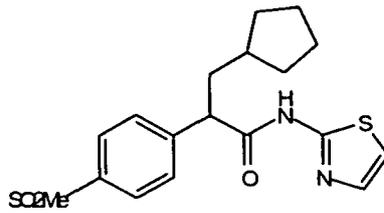
35 (KK) miméticos del factor de liberación de corticotropina

(LL) miméticos de los transcritos regulados por cocaína y anfetamina

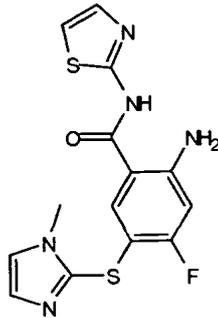
(MM) miméticos del péptido relacionado con el gen de la calcitonina

(NN) nizatidina (Axiid).

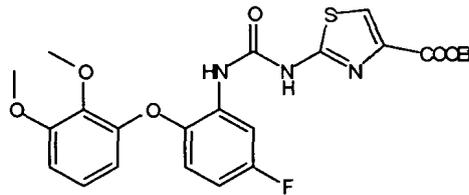
40 Otros agentes útiles para la terapia de combinación de la presente invención incluyen los moduladores de la glucoquinasa:



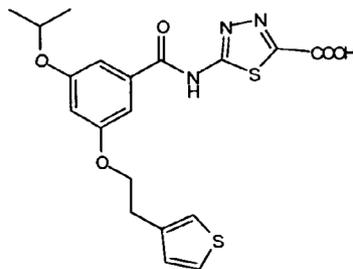
**Ro-28-1675**



**Activador de la glucoquinasa de Banyo/Merck**



**Novo Nordisk IV**



**Activador de la glucoquinasa de Astra Zeneca**

5 Los agentes anti-diabéticos incluyen moduladores de RXR, tales como:

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

(2) ácido 9-*cis*-retinoico;

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

(4) LGD 1324 (ALRT 324);

(5) LG 100754;

(6) LY-510929;

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

(8) LG 100264,

Los agentes antidiabéticos también incluyen sensibilizadores a la insulina de tiazolidinadiona y no de tiazolidinadiona,

que disminuyen la resistencia a la insulina periférica aumentando los efectos de la insulina en los órganos y tejidos diana.

Los siguientes agentes se conocen por su unión al y activación del receptor nuclear denominado receptor gamma activado por sustancias proliferadoras de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ), lo que aumenta la transcripción de genes sensibles a la insulina específicos. Los ejemplos de agonistas del PPAR gamma son tiazolidinadionas, tales como:

- (1) rosiglitazona (2,4-tiazolidinadiona, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-, (Z)-2-butenodioato (1:1) o 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona, conocida como AVANDIA; también conocida como BRL 49653, BRL49653C, BRL 49653c, SB 210232 o maleato de rosiglitazona);
- (2) pioglitazona (2,4-tiazolidinadiona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-, monoclóhidrato, (+ -)- o 5-((4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona, conocida como ACTOS, ZACTOS o GLUSTIN; también conocida como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, clóhidrato de pioglitazona (USAN));
- (3) troglitazona (5-((4-(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirano-2-il)metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona, conocida como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN o PRELAY; también conocida como CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);
- (4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona o 5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona o 5-(6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-ilmetil)tiazolidin-2,4-diona, también conocida como MCC-555 o neoglitazona); y
- (5) 5-BTSD.

Además, las no tiazolidinadionas que actúan como agentes sensibilizadores a la insulina incluyen, pero no se limitan a:

- (1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096 o PNU 182716: isoxazolidina-3,5-diona, 4-((4-(2-fenil-5-metil)-1,3-oxazolil)etilfenil-4) metil -);
- (2) KRP-297 (5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida o 5-((2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil)-2-metoxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida); y
- (3) Farglitazar (L-tirosina, N-(2-benzoilfenil)-o-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)- o N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)-L-tirosina, o GW2570 o GI-262570).

También se ha observado que hay otros agentes antidiabéticos que tienen actividad moduladora de PPAR, tal como actividad agonista hacia PPAR gamma, SPPAR gamma y/o PPAR delta/gamma. A continuación, se enumeran ejemplos:

- (1) AD 5075;
- (2) R 119702 (clóhidrato de (+ -)-5-(4-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil)tiazolin-2,4-diona, o CI 1037 o CS 011);
- (3) CLX-0940 (agonista del receptor alfa activado por sustancias proliferadoras de peroxisomas/agonista del receptor gamma activado por sustancias proliferadoras de peroxisomas);
- (4) LR-90 (ácido 2,5,5-tris(4-clorofenil)-1,3-dioxano-2-carboxílico, agonista de PPAR delta/y);
- (5) Tularik (agonista de PPAR $\gamma$ );
- (6) CLX-0921 (agonista de PPAR $\gamma$ );
- (7) CGP-52608 (agonista de PPAR);
- (8) GW-409890 (agonista de PPAR);
- (9) GW-7845 (agonista de PPAR);
- (10) L-764406 (agonista de PPAR);
- (11) LG-101280 (agonista de PPAR);
- (12) LM-4156 (agonista de PPAR);
- (13) Risarestat (CT-112);
- (14) YM 440 (agonista de PPAR);
- (15) AR-H049020 (agonista de PPAR);
- (16) GW 0072 (ácido 4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis(fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazolidinil)butil)benzoico);
- (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- (19) NN 622 (DRF 2725);
- (20) AR-H039242 (AZ-242);
- (21) GW 9820 (fibrato);
- (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L-tirosina, conocida como GW 15 2331, agonista de PPAR alfa/y);
- (23) SB 219994 (ácido (S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzenopropanoico o ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etoxi)fenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoroetoxi)propiónico o ácido benzenopropanoico, 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)-, (alfaS) -, agonista de PPARalfa/y);
- (24) L-796449 (PPAR alfa/y);
- (25) Fenofibrato (ácido propanoico, 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-, 1-metiletiléster, conocido como

- TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, agonista de PPAR alfa LIPIDIL MICRO);  
 (26) GW-9578 (agonista de PPAR alfa);  
 (27) GW-2433 (agonista de PPAR alfa/γ);  
 (28) GW-0207 (agonista de PPARγ);  
 5 (29) LG-100641 (agonista de PPARγ);  
 (30) LY-300512 (agonista de PPARγ);  
 (31) NID525-209 (NID-525);  
 (32) VDO-52 (VDO-52);  
 (33) LG 100754 (agonista de los receptores activados por sustancias proliferadoras de peroxisomas);  
 10 (34) LY-510929 (agonista de los receptores activados por sustancias proliferadoras de peroxisomas);  
 (35) bexaroteno (ácido 4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etenil)benzoico, conocido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; también conocido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); y  
 (36) GW-1536 (agonista de PPAR alfa/γ).
- 15 Otros sensibilizadores a la insulina incluyen, pero no se limitan a:
- (1) INS-1 (D-chiroinositol o D-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclohexano);  
 (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B);  
 (3) inhibidores de glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3);  
 (4) agonistas del receptor adrenérgico beta 3, tales como ZD 2079 (cloruro de (R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenoxi)  
 20 etil)-N-(2-hidroxi-2-fenetil)amonio, también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140;  
 (5) inhibidores de la glucógeno fosforilasa;  
 (6) inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa;  
 (7) picolinato crómico, sulfato de vanadilo (oxisulfato de vanadio);  
 (8) KP 102 (compuesto de organo-vanadio);  
 25 (9) polinicotinato crómico;  
 (10) agonista del canal del potasio NN 414;  
 (11) YM 268 (5,5'-metilen-bis(1,4-fenil)bismetilen-bis(tiazolidin-2,4-diona);  
 (12) TS 971;  
 (13) T 174 ((+ -)-5-(2, 4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)benzoxazol);  
 30 (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2(S)-((4-clorofenoxi)metil)-7alfa-(3,4-diclorofenil)tetrahidropirrol(2,1-b)oxazol-5  
 (6H)-ona);  
 (15) S 15261 (2-((2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etiléster de ácido  
 (-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil)benzoico);  
 (16) AZM 134 (Alizyme);  
 35 (17) ARIAD;  
 (18) R 102380;  
 (19) PNU 140975 (ácido 1-(hidracinoiminometil)hidracino)acético;  
 (20) PNU 106817 (ácido 2-(hidracinoiminometil)hidracino)acético;  
 (21) NC 2100 (5-(7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidinadiona;  
 40 (22) MXC 3255;  
 (23) MBX 102;  
 (24) ALT 4037;  
 (25) AM 454;  
 (26) JTP 20993 (dimetildiéster de ácido 2-(4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi)bencil)-malónico);  
 45 (27) Dexlipotam (ácido 5(R)-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico, también conocido como ácido (R)-alfa-lipoico o ácido  
 (R)-tióctico);  
 (28) BM 170744 (ácido 2,2-dicloro-12-(p-clorofenil)dodecanoico);  
 (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-metil-2-(2-tienil)oxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidin-2,4-diona);  
 (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidin-2,4-diona);  
 50 (31) CRE 16336 (EML 16336);  
 (32) HQL 975 (3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)fenil)-2(S)-(propilamino)propiónico);  
 (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil)metil)tiazolidin-2,4-diona);  
 (34) DRF 554158;  
 (35) DRF-NPCC;  
 55 (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900 o CLX 0901;  
 (37) inhibidores de la IκB quinasa (IKK B);  
 (38) estimuladores de los inhibidores de la proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAPK) p38 MAPK;  
 (39) fosfatidil-inositido trifosfato;  
 (40) inhibidores de los receptores de reciclaje de la insulina;  
 60 (41) moduladores del transportador de la glucosa 4;  
 (42) antagonistas de TNF-α;  
 (43) antagonistas del antígeno 1 de diferenciación de células plasmáticas (PC1);  
 (44) inhibidores de las proteínas de unión a lípidos de adipocitos (ALBP/aP2);  
 (45) fosfoglicanos;

- (46) Galparan;  
 (47) Receptron;  
 (48) factor de maduración de las células de los islotes;  
 (49) factor potenciador de la insulina (IPF o factor 1 potenciador de la insulina);  
 5 (50) somatomedina C acoplada con la proteína de unión (también conocida como IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine);  
 (51) Diab II (conocido como V-411) o Glucanin, producido por Biotec Holdings Ltd. o Volque Farmaceutical;  
 (52) inhibidores de la glucosa-6 fosfatasa;  
 (53) proteína transportadora de la glucosa de ácidos grasos;  
 10 (54) antagonistas de receptores de glucocorticoides; y  
 (55) moduladores de la glutamina:fructosa-6-fosfato-amidotransferasa (GFAT).

Los agentes antidiabéticos pueden incluir además biguanidas, que disminuyen la producción de glucosa en el hígado y aumentan la recaptación de la glucosa. Los ejemplos de biguanidas incluyen metformina, tal como:

- 15 (1) 1,1-dimetilbiguanida (p.ej., Metformina-DepoMed, Metformina-Biovail Corporation, o METFORMIN GR (polímero de retención gástrica de la metformina)); y  
 (2) clorhidrato de metformina (monoclorhidrato de diamida *N,N*-dimetilimidodicarbonimídica, también conocido como LA6023, BMS 207150, GLUCOFAGE o GLUCOFAGE XR.

Además, los agentes antidiabéticos incluyen inhibidores de alfa-glucosidasa que inhiben la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa en glucosa, retrasando así la digestión de los hidratos de carbono. Los hidratos de carbono sin digerir se descomponen posteriormente en el intestino, reduciendo el máximo de glucosa postprandial. Los ejemplos de inhibidores de la alfa-glucosidasa incluyen, pero no se limitan a:

- 25 (1) acarbosa (D-glucosa, *O*-4,6-didesoxi-4-(((1*S*-(1alfa,4alfa,5beta,6alfa))-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il)amino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-*O*-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-, también conocida como AG-5421, Bay -g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA o ASCAROSE);  
 (2) Miglitol (3,4,5-piperidinatriol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)-, (2*R*(2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))- o (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(2-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol, también conocido como BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);  
 30 (3) CKD-711 (0-4-desoxi-4-((2,3-epoxi-3-hidroximetil-4,5,6-trihidroxiciclohexan-1-il)amino)-alfa-b-glucopiranosil-(1-4)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosil);  
 (4) emiglitato (etiléster de ácido 4-(2-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil)etoxi)benzoico, también conocido como BAY o 1248 o MKC 542);  
 35 (5) MOR 14 (3,4,5-piperidinatriol, 2-(hidroximetil)-1-metil-, (2*R*-(2alfa,3beta,4alfa,5beta))-, también conocido como *N*-metildesoxinojirimicina o *N*-metilmoranolina); y  
 (6) Voglibosa (3,4-didesoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol o D-epi-inositol,3,4-didesoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-, también conocido como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

Los agentes antidiabéticos también incluyen insulinas, tales como insulinas de acción normal o breve, de acción intermedia y de acción prolongada, insulina no inyectable o inhalada, insulina selectiva de un tejido, glucofosfoquinina (D-chiroinositol), análogos de insulina, tales como moléculas de insulina con pocas diferencias en la secuencia de aminoácidos naturales y pequeños mímicos moleculares de insulina (miméticos de insulina) y moduladores endosomales. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

- 45 (1) Biota;  
 (2) LP 100;  
 (3) (SP-5-21)-oxobis(1-pirrolidinacarboditioato-S,S')vanadio;  
 (4) Insulina asparta (insulina humana (ácido 28B-L-aspártico) o B28-Asp-insulina, también conocida como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX o NOVOLOG);  
 50 (5) insulina detemir (29B-(N6-(1-oxotetradecil)-L-lisina)-(1A-21A) humana, (1 B-29B)-Insulina o NN 304);  
 (6) insulina lispro (insulina "28B-L-lisina-29B-L-prolina humana o Lys(B28), análogo de insulina humana Pro(B29), también conocida como insulina lys-pro, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25 o HUMALOG MIX 50/50);  
 (7) insulina glargina (insulina (A21-glicina, B31-arginina, B32-arginina) humana HOE 901, también conocida como LANTUS, OPTISULIN);  
 55 (8) suspensión de insulina cinc, extendida (Ultralente), también conocida como HUMULIN U o ULTRALENTE;  
 (9) Suspensión de insulina cinc (Lente), una suspensión de insulina cristalina al 70% y amorfa al 30%, también conocida como LENTE ILETIN II, HUMULIN L o NOVOLIN L;  
 (10) HUMULIN 50/50 (insulina isofano al 50% e inyección de insulina al 50%);  
 60 (11) HUMULIN 70/30 (insulina isofano NPH al 70% e inyección de insulina al 30%), también conocida como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 prellenada;  
 (12) suspensión de insulina isofano, tal como NF ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N

prellenada, HUMULIN N;

(13) inyección de insulina normal, tal como ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R prellenada, HUMULIN R o U-500 normal (concentrada);

(14) ARIAD;

5 (15) LY 197535;

(16) L-783281; y

(17) TE-17411.

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

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

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

(3) exendina y sus miméticos;

(4) inhibidores de la dipeptil-proteasa (DPP o DPPIV), tales como:

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

15 (4b) Sitagliptina, también conocida como Januvia;

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

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

(4e) pirroliduro de valina (valpyr);

(4f) 1-aminoalquilisoquinolinona-4-carboxilatos y sus análogos;

20 (4g) SDZ 272-070 (1-(L-Valil)pirrolidina);

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

(4i) dipéptido-nitrilos (2-cianopirrolodinas);

(4j) inhibidores de CD26; y

(4k) SDZ 274-444;

25 (5) antagonistas del glucagón, tales como AY-279955; y

(6) agonistas de la amilina que incluyen, pero no se limitan a, pramlintida (AC-137, Symlin, tripro-amilina o acetato de pramlintida).

Los agentes antidiabéticos ampliamente conocidos incluyen insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGI (inhibidores de la alfa-glucosidasa; p.ej., Glyset), agonistas de PPAR alfa y agonistas de PPAR gamma, así como agonistas duales de PPAR alfa/gamma.

Los ejemplos de agentes reductores de lípidos incluyen secuestrantes de ácidos biliares, derivados de ácido fólico, ácido nicotínico e inhibidores de la HMGCoA reductasa. Los ejemplos específicos incluyen estatinas, tales como LIPITOR®, ZOCOR®, PRAVACHOL®, LESCOL® y MEVACOR®, y pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) y sus formas de liberación prolongada, tales como ADX-159 (lovastatina de liberación prolongada), así como Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lipid y Tricor.

Los ejemplos de agentes reductores de la presión sanguínea incluyen agentes antihipertensivos, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec y Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tales como Cardura, Dibenzilina, Hylorel, Hytrin, Minipress y Minizide), bloqueadores alfa/beta adrenérgicos (tales como Coreg, Normodina y Trandate), bloqueadores del canal del calcio (tales como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor y Verelan), diuréticos, antagonistas del receptor de la angiotensina II (tales como Atacand, Avapro, Cozaar y Diovan), bloqueadores beta-adrenérgicos (tales como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sektal, Tenormin, Toprol-XL y Zebeta), vasodilatadores (tales como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titradoso, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, pulverizado Nitrolingual, Nitrostat y Sorbitrate) y combinaciones de los mismos (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

Además, también se puede utilizar un segundo modulador de ERR- $\alpha$ , según lo descrito anteriormente en los Apartados B) y E), como tercer agente antidiabético, con la condición de que sea diferente del primer modulador de ERR- $\alpha$ .

F) Ejemplo biológico

#### 50 Análisis TR-FRET

Se realizaron experimentos de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) para examinar la respuesta funcional de los ligandos de ERR1 (también conocidos como ERR- $\alpha$  o ERR-1). El análisis de TR-FRET descrito en la presente memoria se basó en la configuración de ERR1 para la unión con un péptido coactivador: cuando un compuesto de prueba se une con ERR1 y modifica su configuración, puede alterar la unión del péptido coactivador. Los componentes de este análisis secundario incluyeron: el LBD de ERR1 marcado con <sup>6</sup>His, un polipéptido coactivador de hSRC2 marcado con GST y un par de donante/receptor fluorescente de CIS bio international htrf/usando los bioanálisis (Bedford, MA) tanto un marcador de criptato de europio (Eu) con

$\alpha$ -GST como un fluoróforo de  $\alpha^6$ His-XL665 (aloficocianina).

Para las mediciones de la TR-FRET, se tamponó la reacción en Tris 25mM, pH 8, HEPES 2,5mM, KCl 20mM, DTT 1mM y 0,05 mg/ml de ASB (-lípidos). Las concentraciones finales de los reactivos fueron 6nM de LBD de ERR1, 6nM de péptido SRC-2 marcado con GST, 30nM de criptato de Eu y 7,5nM de XL665. Se permitió que las reacciones alcanzaran el equilibrio a 25°C durante 4-18 horas antes de recoger los datos en el Analizador de LJI Biosystems (Molecular Devices Sunnyvale, CA). Como procedimiento resuelto en el tiempo, se excitaron las muestras a 340nm y se recogió la emisión durante 1 ms tanto a 615 como a 665 nm con retardos de 400 y 75  $\mu$ s, respectivamente. Se ajustaron las curvas de dosis-respuesta usando una ecuación hiperbólica, siendo los datos presentados la media de tres experimentos independientes.

- 5
- 10 Los compuestos que se enumeran en la Tabla II que se presenta a continuación se analizaron en el análisis anterior, y todos ellos son moduladores activos de ERR1.

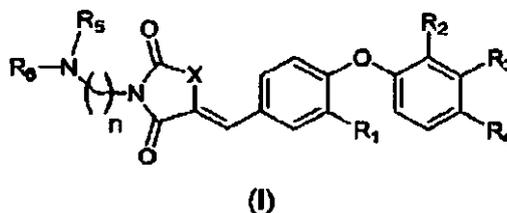
Tabla II. Datos de la TR-FRET

N.º de COMPUESTO	CE <sub>50</sub> de TR-FRET ( $\mu$ M)
1	0,02
2	0,039
3	0,042
4	0,32
5	0,36
6	0,32
7	0,059
8	0,032
9	0,033
10	0,059
11	0,024
12	0,044
13	0,086
14	0,23

- 15 Aunque la memoria anterior enseña los principios de la presente invención, con los ejemplos proporcionados a efectos ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales como aparecen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en la que

X es S;

n es 1-4;

R<sub>1</sub> es halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido o hidroxilo;

R<sub>2</sub> se selecciona entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) halo-sustituido, ciano, halo, -C(O)NH<sub>2</sub> y -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o, alternativamente, R<sub>2</sub> está ligado a R<sub>3</sub> para formar un arilo fusionado al anillo de fenilo al que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se muestran unidos;

R<sub>3</sub> es H o, alternativamente, R<sub>3</sub> está ligado a R<sub>2</sub> para formar un anillo de arilo fusionado al anillo de fenilo al que R<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> se muestran unidos;

R<sub>4</sub> es halo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) halo-sustituido, -C≡CH, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub> o -S(O<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido o, alternativamente, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> están ligados junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heteroarilo que contiene N de 5-9 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo que contiene N de 5-7 miembros opcionalmente sustituido; o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sub>1</sub> es -O-CH<sub>3</sub>.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub>.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en el que R<sub>3</sub> es H.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>2</sub> está ligado a R<sub>3</sub> para formar un fenilo fusionado al anillo de fenilo al que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se muestran unidos.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en el que R<sub>4</sub> es ciano.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R<sub>1</sub> es -O-CH<sub>3</sub>;

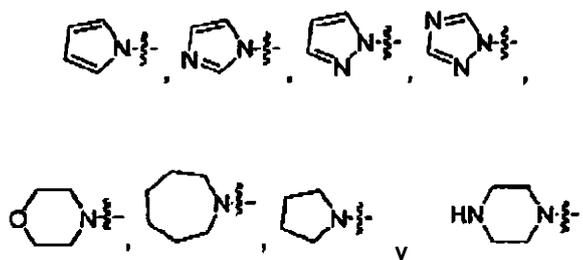
R<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> es H;

R<sub>4</sub> es CN; y

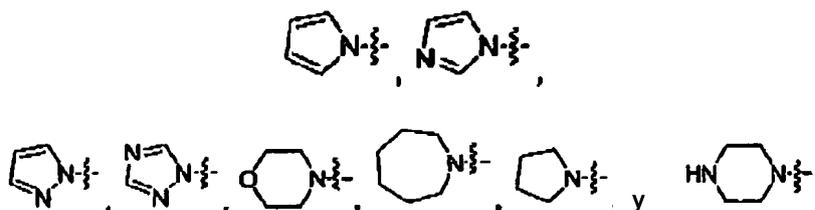
X es S;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o, alternativamente, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> están ligados junto con el átomo de N al que están unidos para formar un miembro opcionalmente sustituido seleccionado entre:



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

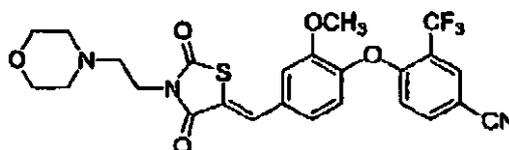
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son -CH<sub>3</sub> o, alternativamente, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> están ligados junto con el átomo de N al que están unidos para formar un miembro opcionalmente sustituido seleccionado entre:



10. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

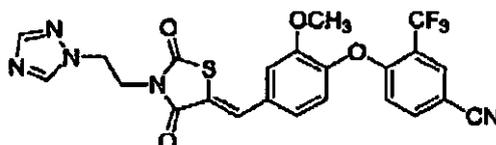
- 5 4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-(2-Metoxi-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil}-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 10 4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[3-(2-Dietilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[3-(2-Imidazol-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 15 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo; y  
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que es:

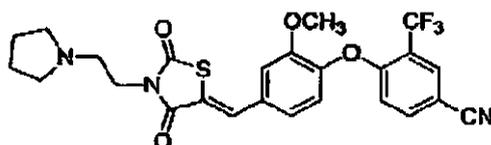


20

12. El compuesto de la reivindicación 1, que es:

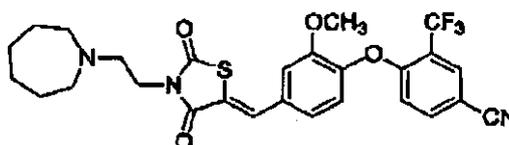


13. El compuesto de la reivindicación 1, que es:



25

14. El compuesto de la reivindicación 1, que es:



15. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un

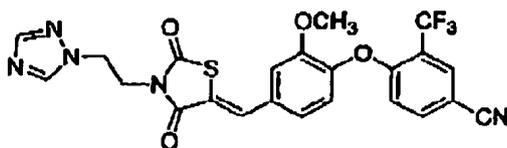
vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Una composición farmacéutica de la reivindicación 15, que comprende además al menos un agente, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor adicional para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad mediada por ERR- $\alpha$ .

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 que comprende al menos un compuesto seleccionado entre:

- 5 4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-6-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo; y  
4-(2-Metoxi-4-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi)-3-trifluorometil-  
benzonitrilo;  
10 4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
4-{2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
4-{4-[3-(2-Dietilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
4-{4-[3-(2-Imidazol-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
15 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
4-{4-[2,4-Dioxo-3(2-pirazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-tiazolidin-6-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
4-{4-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;  
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo; y  
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo.

20 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17 que comprende, al menos:



19. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o ha sido diagnosticado de una enfermedad, afección o trastorno mediado por la actividad ERR- $\alpha$ .

20. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 19, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección médica se selecciona del grupo que consiste en enfermedad ósea, formación de huesos, formación de cartílagos, pérdida de cartílagos, degeneración de cartílagos, lesión de cartílagos, espondilitis anquilosante, lesión crónica de espalda, gota, osteoporosis, metástasis ósea osteolítica, mieloma múltiple, condrosarcoma, condrodysplasia, osteogénesis imperfecta, osteomalacia, enfermedad de Paget, polimialgia reumática, pseudogota, artritis, artritis reumatoide, artritis infecciosa, osteoartritis, artritis psoriática, artritis reactiva, artritis de la niñez, Síndrome de Reiter y lesión por estrés repetitivo.

21. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 19, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedad periodontal, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias crónica, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

22. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 19, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección es cáncer de mama.

23. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 19, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección se seleccionan del grupo que consiste en síndrome metabólico, obesidad, trastornos de la homeostasis energética, diabetes, trastornos lipídicos, trastornos cardiovasculares, arteriosclerosis, hiperglucemia, nivel elevado de glucosa en sangre y resistencia a la insulina.

24. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 19, en el que el tratamiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) al menos un compuesto de la reivindicación 1; y (b) al menos un agente adicional seleccionado entre un agonista inverso de ERR- $\alpha$ , un segundo antagonista de ERR- $\alpha$ , un modulador de glucoquinasa, un agente anti-diabético, un agente anti-obesidad, un agente reductor de lípidos, un agente anti-trombótico, un inhibidor directo de la trombina y un agente reductor de la presión sanguínea, siendo dicha administración en cualquier orden.

25. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 24, en el que el agente adicional de (b) es un segundo agonista inverso de ERR- $\alpha$  diferente del compuesto de (a).

26. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 24, en el que el agente adicional de (b) es un agente anti-obesidad seleccionado entre antagonistas de CB1, inhibidores de la recaptación de la monoamina e inhibidores de la lipasa.

27. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 24, en el que el agente adicional de (b) se selecciona entre rimonabant, sibutramina y orlisat.
28. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para prevenir o inhibir la progresión de una afección mediada por ERR- $\alpha$  en un sujeto en necesidad del mismo.
- 5 29. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para prevenir o inhibir la aparición de una afección prediabética en un sujeto en necesidad del mismo.
30. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 19, 28 ó 29, en el que dicho tratamiento, dicha prevención o dicha inhibición comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la reivindicación 1.
- 10 31. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 30, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 es de aproximadamente 0,1 mg/dosis a aproximadamente 5 g/dosis.
32. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 30, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 es de aproximadamente 0,5 mg/dosis a aproximadamente 1.000 mg/dosis.
- 15 33. El compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 30, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 es de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis.
34. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.