

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 800**

51 Int. Cl.:
C07D 277/22 (2006.01)
C07C 391/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05822319 .9**
96 Fecha de presentación: **30.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1841748**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

54 Título: **Compuestos con contenido en organoselenio su uso**

30 Prioridad:
31.12.2004 KR 20040118109
30.12.2005 KR 20050135761

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2012

73 Titular/es:
**SEOUL NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY
FOUNDATION
SAN 4-2, BONGCHEON-DONG, GWANAK-GU
SEOUL 151-818, KR**

72 Inventor/es:
**HAM, Jungyeob;
KO, Jaeyoung y
HWANG, Hoosang**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 379 800 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

Compuestos con contenido en organoselenio y su uso

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de organoselenio, a un método de preparación del mismo y a un activador del receptor δ activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR δ) que comprende el mismo.

10 **Técnica de antecedentes**

De los 48 receptores nucleares actualmente conocidos, se informa de tres subtipos de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs). Éstos son PPAR α , PPAR γ y PPAR δ (*Nature*, **1990**, 347, págs. 645-650; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, 91, págs. 7335-7359). PPAR α , PPAR γ y PPAR δ muestran diferentes funciones biológicas y tienen diferentes sitios de expresión. PPAR α se expresa principalmente en el corazón, riñón, músculo esquelético e intestino grueso (*Mol. Pharmacol.* **1998**, 53, págs. 14-22; *Toxicol. Lett.* **1999**, 110, págs. 119-127; *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, págs. 16710-16714) y está relacionado con la β -oxidación de peroxisomas y mitocondrias (*Biol. Cell* **1993**, 77, págs. 67-76; *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, págs. 27307-27312). PPAR γ se expresa débilmente en el músculo esquelético, pero se expresa fuertemente en el tejido graso. Se sabe que toma parte en la diferenciación de células grasas, almacenando energía en forma de grasa y controlando la homeostasis de insulina-glucosa (*Moll. Cell* **1999**, 4, págs. 585-594. págs. 597-609, págs. 611-617). Mientras que genes PPAR α y PPAR γ muestran modelos de expresión específicos para el tejido, PPAR δ se expresa en casi todos los tejidos, aunque con diferentes niveles (*J. Bio. Chem.* **1995**, 270, págs. 2367-2371; *Endocrinology* **1996**, 137, págs. 354-366). De acuerdo con las investigaciones realizadas hasta la fecha, se sabe que PPAR δ juega un papel clave en la expresión de los gametos (*Genes Dev.* 1999, 13, págs. 1561-1574) y puede estar implicado en la diferenciación de células nerviosas en el sistema nervioso central (SNC) (*J. Chem. Neuroanat* **2000**, 19, págs. 225-232) y en el tratamiento de heridas a través de la acción antiflogística (*Genes Dev.* **2001**, 15, págs. 3263-3277; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, págs. 6295-6296). De acuerdo con una investigación reciente, se ha demostrado que PPAR δ está implicado en la diferenciación de células grasas y en el metabolismo de las grasas (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, págs. 303-308; *Mol. Cell. Biol.* **2000**, 20, págs. 5119-5128). PPAR δ ha demostrado activar la expresión de las proteínas no acoplantes (UCPs), que son genes clave implicados en la β -oxidación de los ácidos grasos y en el metabolismo energético (*Nature* **2000**, 406, págs. 415-418; *Cell*, **2003**, 113, págs. 159-170; *PLoS Biology* **2004**, 2, págs. 1532-1539). Por consiguiente, el control de UCP a través de PPAR δ puede ser un modo eficaz de tratar la obesidad.

La acción de PPAR δ ha sido descubierta no sólo por las investigaciones genéticas, sino también por el desarrollo de ligandos específicos de PPAR δ . GW2433, el primer factor de activación sintetizado de PPAR δ , ha sido propuesto por Glaxo Smith Kline como un material capaz de tratar la aterosclerosis (documento WO 92/10468). Y, L-165041 de Merck mostró el efecto de reducir el nivel de glucosa en sangre y triglicéridos (TG) (*J. Biol. Chem.* **1999**, 274, págs. 6718-6725). Un ensayo con modelo de ratón (db/db) demostró que puede utilizarse para tratar la obesidad y diabetes, dado que el colesterol HDL podría aumentarse en cierta medida (*FEBS Lett.* **2000**, 473, págs. 333-336; documento WO 97/28115). YM-16638, que fue desarrollado por Yamanouchi Pharma of Japan, mostró el efecto de reducir el nivel de colesterol y colesterol LDL en sangre (documento WO 99/04815). GW501516 (ácido [2-metil-4-[[[4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]metil]sulfanil]fenoxi]acético), un ligando selectivo de PPAR δ recientemente desarrollado por Glaxo Smith Kline, demostró un efecto fisiológico mucho mejor que el ligando precedente. GW501516 mostró una excelente eficacia en el tratamiento de la obesidad en ratones (*Cell* **2003**, 113, págs. 159-170) y demostró que era eficaz en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en primates, aumentando eficazmente lipoproteínas de alta densidad (HDLs) y reduciendo lipoproteínas de baja densidad (LDLs) (*Proc. Natl. Acad. USA* **2001**, 98, págs. 5306-5311, **2003**, 100, págs. 1268-1273). El material y el método de preparación del mismo se describen en la publicación de patente internacional y en bibliografías (documento WO 01/00603; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, págs. 1517-1521; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, págs. 9116-9118). Los compuestos de las patentes WO 01/00603, WO 02/50048 y WO 02/062774, relacionados con GW501516, están limitados a aquellos que tienen grupos éter, tioéter o alquilo ((CR₁₀R₁₁)_n, n = 1 ó 2). Recientemente, hubo un informe de que a pesar de que la activación de PPAR δ no induce el cáncer de colon, puede al menos fomentar la proliferación de células cancerígenas en el colon existentes (*Nat. Med.* **2004**, 10, págs. 245-247, págs. 481-483). Este informe sugiere que se requieren más investigaciones sobre la relación entre el cáncer y PPAR δ y el desarrollo de un compuesto más seguro.

Martin L. Smith et al. de la Universidad Estatal de Indiana, informaron que selenometionina, un aminoácido que contiene el elemento no metálico selenio (Se), induce la activación de p53, un gen supresor de tumores y, así,

reduce el riesgo de cáncer (*Proc. Natl. Acad. USA* **2002**, 99, págs. 14548-14553). La actividad antitumoral de selenio fue confirmada a través de experimentos que demostraron que la ingesta de la sustancia es muy importante. Selenio es un elemento traza no metálico esencial que pertenece al grupo VIA junto con oxígeno (O) y azufre (S) (*Eur. J. Clin. Nutr.* **2004**, 58, págs. 391-402) y se sabe que protege a las células frente a los radicales libres generados por el metabolismo normal del oxígeno en calidad de antioxidante (*Regul. Toxicol. Pharm.* **2003**, 38, págs. 232-242) y ayuda a la función normal del sistema inmune y la glándula tiroides (*Pharmacol. Ther.* **1998**, 79, págs. 179-192; *Immunol, Today* **1998**, 19, págs. 342-245).

Así, si selenio se utiliza para desarrollar un ligando que muestre actividad hacia PPAR δ , es muy probable que se puedan desarrollar tratamientos de enfermedades cardiovasculares, supresores del colesterol, tratamientos diabéticos y tratamientos de la obesidad sin efectos secundarios relacionados con el cáncer.

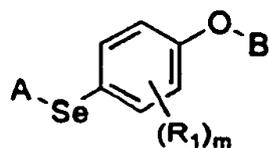
Descripción de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo compuesto de organoselenio, un nuevo ligando con actividad hacia PPAR δ y un método de preparación del mismo.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un método de preparación conveniente del compuesto de organoselenio, que comprende las etapas de proteger el grupo fenol de un compuesto fenólico con un reactivo de Grignard sin la introducción de un grupo protector especial, realizando una reacción con un reactivo organometálico sin un proceso de separación especial y, subsiguientemente, realizando una reacción con selenio (Se).

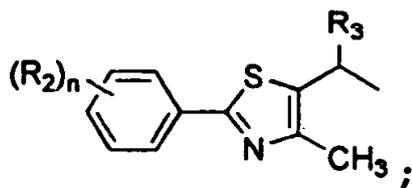
Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de organoselenio representado por la fórmula I que figura a continuación y un método de preparación del mismo:

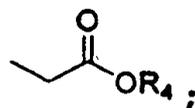


(I)

en donde



A es



B es hidrógeno o

R₁ es, independientemente, alquilo C₁-C₄, alquiloxi C₁-C₄, alquiltioxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amina, flúor o cloro;

R₂ es, independientemente, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con al menos un halógeno, o halógeno;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o

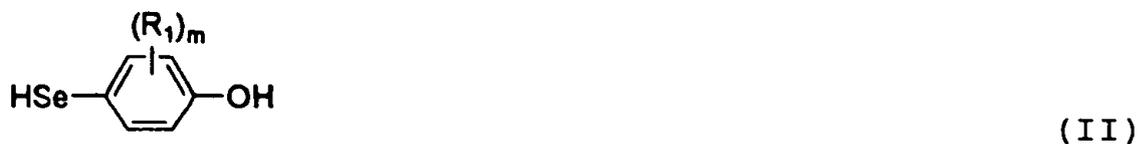
R₄ es hidrógeno, ion de metal alcalino o alquilo o arilo C₁-C₇;

R₅ es, independientemente, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con al menos un halógeno, o halógeno;

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 5; y

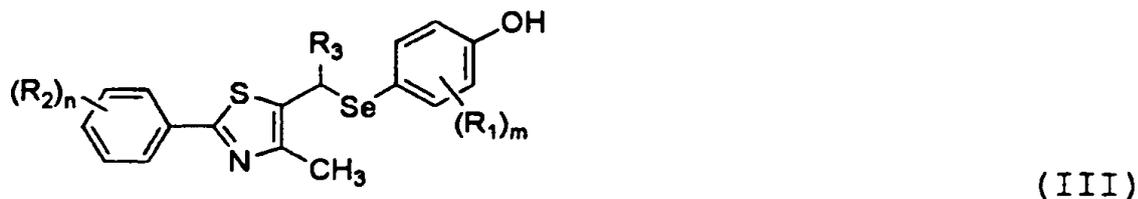
p es un número entero de 0 a 5.



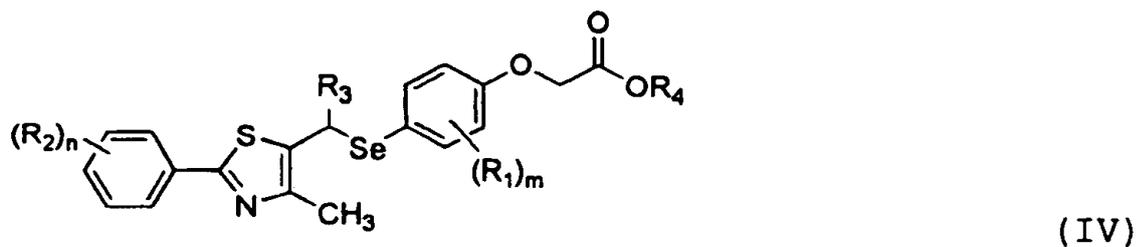
5 en donde
 R₁ y m son como se han definido en la fórmula I; y
 X₂ es cloro, bromo o yodo.

10 El compuesto de organoselenio representado por la fórmula II o IIa es útil como un compuesto intermedio para preparar diversos compuestos de organoselenio.

15 La presente invención incluye también un compuesto de organoselenio representado por la fórmula III, que es un compuesto racémico o un isómero óptico preparado a partir del compuesto representado por la fórmula II o IIa, y un compuesto representado por la fórmula IV, que se puede preparar a partir del compuesto representado por la fórmula III:



20 en que
 R₁ a R₃, m, n y p son como se han definido en la fórmula I.



en que
 R₁ a R₄, m, n y p son como se han definido en la fórmula I.

25 El compuesto de organoselenio representado por la fórmula IV se caracteriza porque tiene una actividad para el receptor δ activado por proliferadores de peroxisomas (PPARδ).

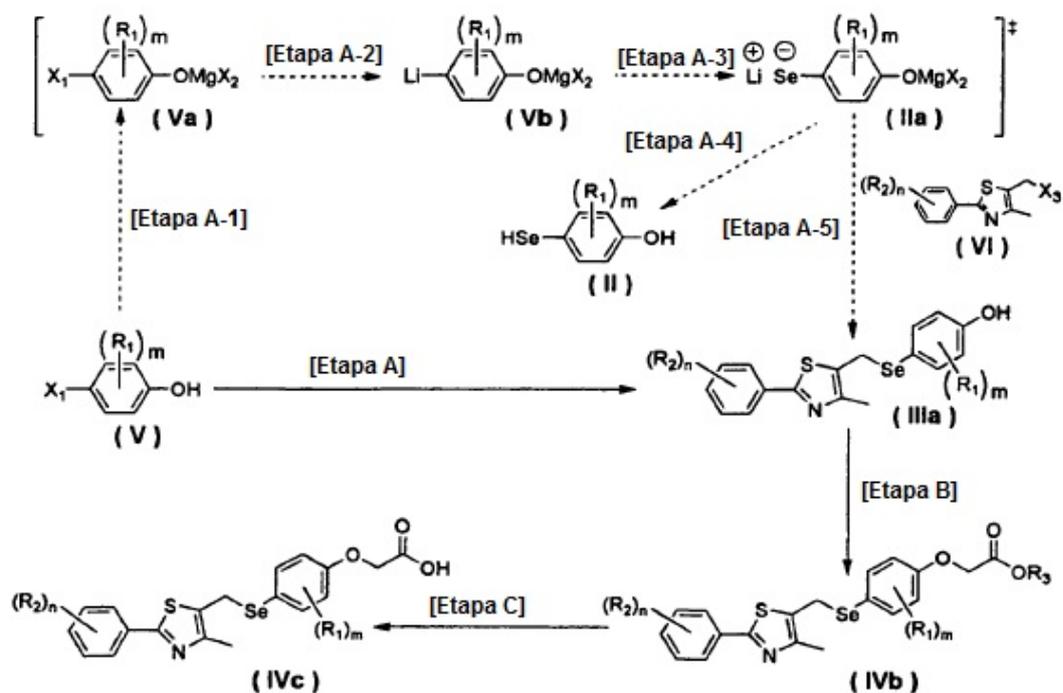
30 Del compuesto de organoselenio representado por la fórmula IV, aquellos en los que el R₄ es un grupo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo o bencilo para proteger el grupo carboxílico y está sustituido con alquilo o arilo C₁-C₇, son compuestos particularmente preferidos con una actividad para el receptor δ activado por proliferadores de peroxisomas (PPARδ). En especial, se prefiere metilo, etilo o *terc*-butilo. El ion de metal alcalino es Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, etc., preferiblemente hidrógeno o Na⁺.

35 Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden preparar por el esquema 1 y el esquema 2 que figuran a continuación.

Tal como se observa en el esquema 1, el compuesto de 4-halógeno-fenol representado por la fórmula V se prepara

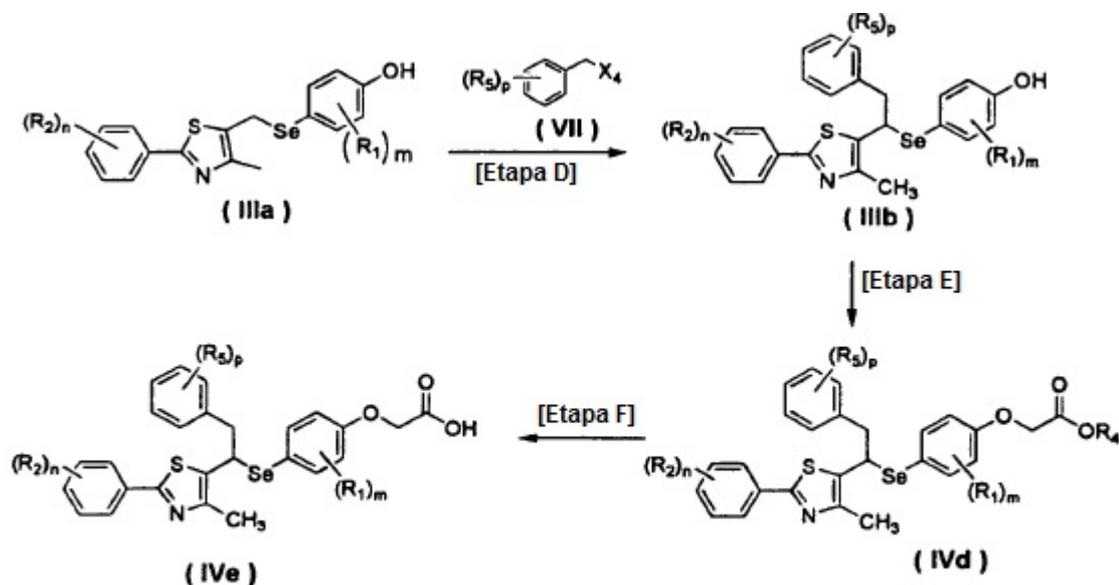
para formar el compuesto representado por la fórmula Va después de proteger el grupo alcohol con un reactivo de Grignard. El grupo halógeno del compuesto representado por la fórmula Va está sustituido con litio y el compuesto se hace reaccionar con selenio para obtener el compuesto intermedio de metal selenio-alcohol representado por la fórmula Ila. Subsiguientemente, el compuesto se hace reaccionar con el compuesto representado por la fórmula VI (en que X₃ es cloro, bromo, yodo u otro grupo lábil con una buena reactividad para la sustitución nucleófila) sin separación ni purificación, para obtener el compuesto de éter de selenio representado por la fórmula IIIa. El compuesto se hace reaccionar con un halógeno-acetato de alquilo para preparar el compuesto representado por la fórmula IVb, el cual se hidroliza con un éster para obtener el compuesto representado por la fórmula IVc con una elevada pureza y un buen rendimiento.

Esquema 1



Alternativamente, en la posición α de selenio se puede introducir un bencilo. En este caso, el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula IIIa está protegido y el compuesto se hace reaccionar con el compuesto representado por la fórmula VII (en que X₄ es cloro, bromo, yodo u otro grupo lábil con una buena reactividad para la sustitución nucleófila). Después, el grupo protector se separa para obtener el compuesto representado por la fórmula IIIb, el cual se hace reaccionar con un halógeno-acetato de alquilo, de manera similar al esquema 1, para obtener el compuesto representado por la fórmula IVd, que se hidroliza con un éster para obtener el compuesto representado por la fórmula IVe

Esquema 2



5 En lo que sigue, se proporciona una descripción detallada del método de preparación de acuerdo con la presente invención.

[Etapa A] Preparación del compuesto representado por la fórmula IIIa

10 Con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula IIIa, el grupo fenol del compuesto representado por la fórmula V se protege utilizando un reactivo de Grignard sin un proceso de separación especial, y el compuesto se hace reaccionar con un reactivo organometálico y selenio. En detalle, esta etapa comprende cuatro sub-etapas que prosiguen de una vez.

15 Las sub-etapas son como sigue:

[Sub-etapa A-1]. Como disolvente anhidro se utiliza al menos un disolvente seleccionado de dietil-éter, tetrahidrofurano, hexano, heptano, etc. Entre ellos, se prefiere dietil-éter, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de dietil-éter y tetrahidrofurano.

20 Para el reactivo de Grignard se utiliza cloruro de metil-, etil-, *n*-propil-, *iso*-propil-, *n*-butil-, *sec*-butil-magnesio (R_2MgCl) o bromuro de alquilmagnesio (R_2MgBr). Entre ellos, el más preferido es cloruro de *iso*-propilmagnesio. ($(CH_3)_2CHMgCl$).

25 La temperatura de reacción puede ser diferente en función del disolvente particular utilizado. En general, la reacción se realiza en un intervalo de temperaturas de $-20^\circ C$ a $40^\circ C$, preferiblemente de $0^\circ C$ hasta la temperatura ambiente ($25^\circ C$). El tiempo de reacción puede ser diferente dependiendo de la temperatura de reacción y del disolvente particular utilizado. En general, la reacción se realiza durante 10-60 minutos, preferiblemente durante 10-30 minutos.

30 (Sub-etapas A-2 y A-3): Para el reactivo organometálico para la sustitución halógeno-metal se puede utilizar *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, *terc*-butil-litio, etc. Entre ellos, se prefiere *terc*-butil-litio.

Para el selenio es adecuado uno en forma de un polvo fino. El selenio se añade directamente al disolvente.

35 La temperatura de reacción puede ser diferente en función del disolvente particular utilizado. En general, la reacción se realiza en el intervalo de temperaturas de -78 a $25^\circ C$. Preferiblemente, la sustitución halógeno-metal se realiza a $-75^\circ C$, y la introducción de selenio comienza a $-75^\circ C$ y se realiza al tiempo que se calienta hasta la temperatura ambiente ($25^\circ C$). La sustitución halógeno-metal se realiza durante 10-30 minutos, y la introducción de selenio se realiza durante 30-90 minutos.

(Sub-etapa A-4): Se añade un ácido al compuesto representado por la fórmula IIa para identificar la presencia de -SeH. Para la disolución ácida se prefiere una disolución de ácido clorhídrico 1-3 N. La reacción se realiza a 0-25°C durante 5-20 minutos.

5 (Sub-etapa A-5): El compuesto representado por la fórmula VI, 5-halogenometil-4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol, se sintetiza de acuerdo con el método conocido (documento WO 03/106442). El halógeno (X) del compuesto representado por la fórmula VI puede ser cloro, bromo o yodo. Entre ellos, se prefiere cloro.

10 La temperatura de reacción puede ser diferente dependiendo del disolvente particular utilizado. En general, la reacción se realiza en el intervalo de temperaturas de -78 a 25°C, preferiblemente de 0 a 10°C. La reacción se realiza durante 10-120 minutos, preferiblemente durante 10-60 minutos.

[Etapa B] Preparación del compuesto representado por la fórmula IVb

15 Con el fin de obtener el compuesto representado por la fórmula IVb, el compuesto representado por la fórmula IIIa se hace reaccionar con un éster haloacetato de alquilo en presencia de una base.

20 El éster haloacetato de alquilo es un compuesto conocido y fácilmente disponible, y el halógeno puede ser cloro, bromo, yodo, etc. El éster bromoacetato de metilo y/o el éster bromoacetato de etilo son los ésteres haloacetato de alquilo más preferidos.

25 Para el disolvente se utiliza un disolvente sencillo soluble en agua seleccionado de *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, etanol, metanol, etc., o un disolvente mixto con 1-10% de agua. Entre ellos, el más preferido es un disolvente mixto de acetona o dimetilsulfóxido con 1-5% de agua.

30 Para la base se puede utilizar una base débil o una base fuerte, siempre que no afecte negativamente a la reacción. Por ejemplo, se puede utilizar un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, hidruro de litio, un hidruro de metal alcalinotérreo tal como hidruro de potasio, una base fuerte de hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato de potasio, hidrocarbonato de potasio y carbonato de cesio. Se prefiere un carbonato de metal alcalino y se prefiere más carbonato de potasio.

35 La reacción se puede realizar en cualquier intervalo de temperaturas, siempre que la temperatura se encuentre por debajo del punto de ebullición del disolvente. Sin embargo, no se prefiere una temperatura relativamente elevada, ya que puede producirse una reacción secundaria. En general, la reacción se realiza a 0-60°C. El tiempo de reacción puede ser diferente, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, la reacción se realiza durante 30 minutos a un día, preferiblemente durante 30-90 minutos.

40 [Etapa C] Preparación del compuesto representado por la fórmula IVc

El compuesto representado por la fórmula IVc se prepara a partir del compuesto representado por la fórmula IVb mediante hidrólisis con éster de ácido carboxílico en una disolución de una sal inorgánica soluble en agua y un alcohol.

45 Para el disolvente, se utiliza un alcohol miscible con agua, por ejemplo metanol y etanol.

50 Una base de hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio se utiliza según se prepara en una disolución acuosa 0,1-3 N, dependiendo del carboxilato alcalino particular. Se utiliza ácido acético o una disolución de ácido clorhídrico 0,1-3 N para obtener la forma carboxilato del compuesto representado por la fórmula IVc.

55 Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura relativamente baja con el fin de evitar cualquier reacción secundaria. En general, la reacción se realiza en el intervalo de temperaturas de 0°C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción puede ser diferente en función de la temperatura de reacción. En general, la reacción se realiza durante 10 minutos a 3 horas, preferiblemente durante 30 minutos a 1 hora.

El compuesto con contenido en selenio resultante, representado por la fórmula IVc, es un material importante como ligando de proteínas de tipo PPAR δ .

[Etapa D] Preparación del compuesto representado por la fórmula IIIb

El compuesto representado por la fórmula IIIb, en el que la posición α de selenio está sustituida con un grupo bencilo, se puede preparar a partir del compuesto representado por la fórmula IIIa, preparado en la etapa A, protegiendo su grupo fenol con TMSCl o TBDMSCl, deshidrogenando el hidrógeno activo en la posición α de selenio con una base tal como LDA, añadiendo un derivado de haluro de bencilo y separando el grupo protector TMS o TBDMS.

Los compuestos representados por las fórmulas IVd y IVe se preparan mediante las etapas E y F de una manera similar a la preparación de los compuestos representados por las fórmulas IVb y IVc, respectivamente.

Tal como se describe en detalle anteriormente, el compuesto de organoselenio de la presente invención tiene ligandos con una actividad para PPAR δ y, así, son candidatos muy probables para tratamientos de enfermedades cardiovasculares, supresores de colesterol, tratamientos diabéticos y tratamientos de obesidad. El método de preparación de acuerdo con la presente invención es útil para la preparación de los compuestos de organoselenio.

EJEMPLOS

En lo que sigue, la presente invención se describe en detalle con referencia a los ejemplos preferidos. Sin embargo, los siguientes ejemplos son sólo para comprender la presente invención, y la presente invención no queda limitada a por ellos.

Ejemplo 1: Preparación 4-hidroseleno-2-metilfenol (II) (ejemplo de referencia)

400 mg (1,7 mmol) de 4-yodo-2-metilfenol se disolvieron en 30 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, y la temperatura se mantuvo en 0°C. Se añadieron lentamente 935 μ L de cloruro de isopropilmagnesio (disolución en éter 2 M, 1,1 equivalentes), y la reacción se realizó durante 10 minutos. La disolución de reacción se enfrió hasta -78°C y lentamente se añadieron, gota a gota, 2,2 mL de terc-butil-litio (disolución en heptano 1,7 M, 2,2 equivalentes) y la reacción se realizó durante 20 minutos. Se añadieron lentamente 134 mg de selenio (1,7 mmol, 1,0 equivalente), y la reacción se realizó hasta que la temperatura de la masa de la reacción alcanzó la temperatura ambiente. Se añadieron 30 mL de una disolución de cloruro de amonio y ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se separó y la humedad se eliminó con sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó con hexano/acetato de etilo (v/v = 2/1) mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 302 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 95%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,84 (s ancho, 1H), 2,21 (s, 3H).

^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ 154,8, 137,3, 133,6, 125,2, 122,4, 115,9, 16,0.

Ejemplo 2: Preparación de 4-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-metiltiazol-5-il]metilselanil]-2-metilfenol (IIIa)

1,17 g (5,0 mmol) de 4-yodo-2-metilfenol se disolvieron en 80 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, y la temperatura se mantuvo en 0°C. Se añadieron lentamente 2,75 mL de cloruro de isopropilmagnesio (disolución en éter 2 M, 1,1 equivalentes), y la reacción se realizó durante 10 minutos. La disolución de reacción se enfrió hasta -78°C y lentamente se añadieron, gota a gota, 6,47 mL de terc-butil-litio (disolución en heptano 1,7 M, 2,2 equivalentes) y la reacción se realizó durante 20 minutos. Se añadieron lentamente 395 mg de selenio (5,0 mmol, 1,0 equivalente), y la reacción se realizó hasta que la temperatura de la masa de la reacción alcanzó 15°C. 40 minutos más tarde, 1,46 g del compuesto representado por la fórmula VI, 5-clorometil-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]-tiazol, (5,0 mmol, 1,0 equivalente) disueltos en 5 mL de THF anhidro, se añadieron lentamente a la misma temperatura. Después de aproximadamente 30 minutos de reacción, se añadieron 100 mL de una disolución de cloruro de amonio para terminar la reacción. La capa orgánica se separó y la humedad se eliminó con sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó con hexano/acetato de etilo (v/v = 3/1) mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 2,05 g del compuesto objetivo (rendimiento: 93%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 8,2, 1,9 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,09 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ 163,7, 155,4, 151,5, 139,3, 135,5, 135,3 (q, J = 33 Hz), 132,5, 126,8, 126,3 (m), 125,7, 118,5, 115,9, 23,3, 16,1, 14,9.

5 Ejemplo 3: Preparación de 2-[4-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-metiltiazol-5-il]metilselanil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo (IVb)

10 1,0 g de 4-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-metiltiazol-5-il]metilselanil]-2-metilfenol (2,26 mmol) preparado en el Ejemplo 2 se mezcló bien con 50 mL de acetona que contenía 5% de agua y 719 mg de carbonato de potasio (5,2 mmol, 2,3 equivalentes) a la temperatura ambiente. Se añadieron 376 µL de éster etílico de ácido bromoacético (3,4 mmol, 1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó fuertemente durante 4 horas. Después de haberse completado la reacción, la extracción se realizó utilizando salmuera y acetato de etilo y la humedad se eliminó con sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó con hexano/acetato de etilo (v/v = 5:1) mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 1,19 g del compuesto objetivo (rendimiento: 99%).

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,62 (s, 2H), 4,25 (q, 2H, J = 14,3, 7,1 Hz), 4,12 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14(s, 3H), 1,28 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

20 ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 169,1, 162,9, 157,1, 151,6, 138,8, 137,3, 134,8, 131,9, 131,6 (q, J = 33 Hz), 128,9, 126,2 (m), 120,0, 112,1, 65,9, 61,8, 23,3, 16,4, 15,2, 14,6.

25 Ejemplo 4: Preparación de ácido 2-[4-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-metiltiazol-5-il]metilselanil]-2-metilfenoxi]acético (IVb, HK101225)

30 500 mg de 2-[4-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-metiltiazol-5-il]metilselanil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo (1,0 mmol), preparado en el Ejemplo 3, se mezclaron bien con 50 mL de etanol y se añadieron 3,5 mL de una disolución de hidróxido de sodio 3 N. La agitación se realizó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, el pH se ajustó a 2,0 con HCl 2 N. Aproximadamente 80% de etanol se separó mediante destilación a presión reducida. Después de la extracción utilizando salmuera y acetato de etilo y de la filtración, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna LH-20 para obtener 495 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 99%).

35 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,92 (s ancho, 1H), 7,93 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,66 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

¹³C-RMN (150,9 MHz, CDCl₃) δ 173,2, 163,5, 156,8, 151,5, 138,9, 136,8, 134,9, 132,3, 131,8 (q, J = 33 Hz), 128,9, 126,9, 126,3 (m), 120,1, 112,0, 65,4, 23,1, 16,4, 14,8.

40 Ejemplo 5: Preparación de 4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-2-feniletilselanil]-2-metil-fenol (IIIb)

A: Preparación de 5-[4-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-3-metil-fenilselanilmetil]-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]-tiazol

45 200 mg de 4-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-4-metiltiazol-5-il]metilselanil]-2-metilfenol (0,45 mmol) preparado en el Ejemplo 2 y 77 mg de imidazol (1,13 mmol, 2,5 equivalentes) se disolvieron por completo en dimetilformamida anhidra (5 mL). Se añadieron lentamente 102 mg de cloruro de *terc*-butilmetilsililo (0,67 mmol, 1,5 equivalentes), y la mezcla se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con agua (20 mL) y etil-éter (15 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se obtuvieron 238 mg de 5-[4-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-3-metil-fenilselanilmetil]-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]-tiazol, con el grupo fenol protegido, mediante cromatografía en gel de sílice (rendimiento: 95%).

B. Preparación de 5-[1-[4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metil-fenilselanil]-2-feniletil]-4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-tiazol

55 150 mg de 5-[4-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-3-metil-fenilselanilmetil]-4-metil-2-[(4-trifluorometil)fenil]-tiazol (0,27 mmol) preparado en A se disolvieron en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución de reacción se enfrió hasta -78°C y se añadieron lentamente 240 µL de diisopropilamido de litio (diisopropilamido de litio, disolución en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno 2 M, 2,0 equivalentes). La reacción se realizó durante 30 minutos a la misma temperatura, al que tiempo que se añadían 32 µL de bromuro de bencilo (0,27 mmol, 1,0 equivalente), manteniendo la disolución de reacción un color azul oscuro. A la disolución de reacción se añadió una

disolución saturada de cloruro de amonio (10 mL). Después de extracción con acetato de etilo (10 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 141 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 81%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,12-7,26 (m, 7H), 6,64 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 4,73 (dd, 1H, $J = 9,8, 5,6$ Hz), 3,44 (dd, 1H, $J = 14,0, 5,6$ Hz), 3,25 (dd, 1H, $J = 14,0, 9,8$ Hz), 2,12 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,21 (s, 6H).

C: Preparación de 4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-2-feniletilselanil]-2-metilfenol

10 100 mg de 5-[1-[4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metil-fenilselanil]-2-feniletil]-4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-tiazol (0,15 mmol) preparado en B se disolvieron por completo en tetrahidrofurano (10 mL) a la temperatura ambiente. 180 μL de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (0,18 mmol, disolución de tetrahidrofurano 1M, 1,2 equivalentes) se añadió lentamente a la misma temperatura. Después de 1 hora de reacción, la capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de cloruro de amonio (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) y se secó con sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 79 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 99%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8,3$), 7,00-7,26 (m, 7H), 6,50 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,32 (ancho, 1H), 4,67 (dd, 1H, $J = 9,8, 5,7$ Hz), 3,42 (dd, 1H, $J = 13,9, 5,7$ Hz), 3,22 (dd, 1H, $J = 13,9, 9,8$ Hz), 2,13 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

Ejemplo 6: Preparación de [4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-2-feniletilselanil]-2-metil-fenoxi]-acetato de etilo (IVd)

25 100 mg de 4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-2-feniletilselanil]-2-metilfenol (0,19 mmol) preparado en el Ejemplo 5 se disolvieron por completo en acetona (10 mL) que contenía 5% de agua y se añadieron 66 mg de carbonato de potasio (0,475 mmol, 2,5 equivalentes) a la temperatura ambiente. 28 μL de éster etílico de ácido bromoacético (0,25 mmol, 3 equivalentes) se añadieron a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 4 horas. Después de haberse completado la reacción, la capa orgánica se extrajo con salmuera (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). Luego, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 103 mg (rendimiento: 88%) del compuesto objetivo.

35 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,07-7,25 (m, 7H), 6,53 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 4,69 (dd, 1H, $J = 9,8, 6,0$ Hz), 4,59 (s, 2H), 4,23 (q, 1H, $J = 14,2, 7,1$ Hz), 3,40 (dd, 1H, $J = 13,8, 6,0$ Hz), 3,20 (dd, 1H, $J = 13,8, 9,8$ Hz), 2,26 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

40 Ejemplo 7: Preparación de ácido [4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-2-feniletilselanil]-2-metilfenoxi]-acético (IVe)

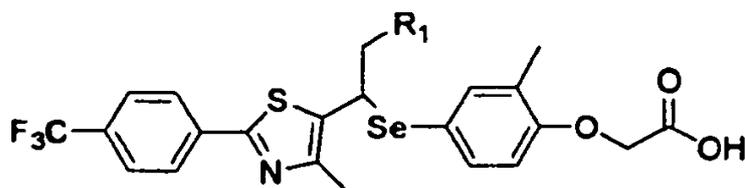
45 100 mg de [4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-2-feniletilselanil]-2-metil-fenoxi]-acetato de etilo (0,16 mmol) preparado en el Ejemplo 6 se disolvieron por completo en etanol (10 mL) y se añadieron 200 μL de una disolución de hidróxido de sodio 1 N. Después de agitar durante 30 minutos a la temperatura ambiente, cuando se completó la reacción, el pH se ajustó a 3,0 con una disolución de HCl 2 N. El disolvente de reacción se separó a presión reducida, y la capa orgánica se extrajo con salmuera y acetato de etilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resina LH-20 para obtener 71 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 75%).

50 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,07-7,25 (m, 7H), 6,53 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 4,69 (dd, 1H, $J = 9,8, 6,0$ Hz), 4,59 (s, 2H), 3,40 (dd, 1H, $J = 13,8, 6,0$ Hz), 3,20 (dd, 1H, $J = 13,8, 9,8$ Hz), 2,26 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Ejemplos 7 a 22

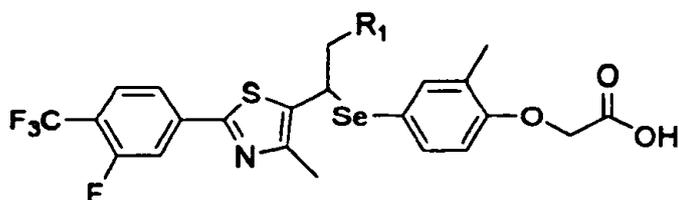
55 Los compuestos de organoselenio que se presentan en la Tabla 1 y en la Tabla 2 que figuran más abajo se prepararon de una manera similar a la de los Ejemplos 1 a 6.

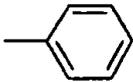
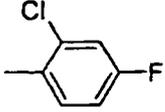
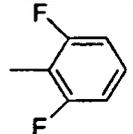
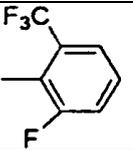
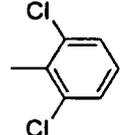
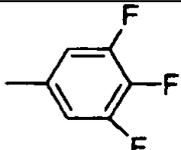
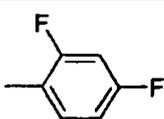
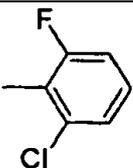
Tabla 1



R ₁	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃)
	7,97 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,07-7,25(m, 7H), 6,53(d, 2H, J = 8,1 Hz)), 4,69 (dd, 1H, J = 9,8, 6,0 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,40 (dd, 1H, J = 13,8, 6,0 Hz), 3,20 (dd, 1H, J = 13,8, 9,8 Hz), 2,26 (s, 3H), 1,85 (s, 3H)
	7,97 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,11-7,27 (m, 4H), 6,90 (m, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,92 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,45 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,91 (s, 3H)
	7,97 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,11-7,26 (m, 3H), 6,79 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,85 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,45 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,97 (s, 3H)
	7,9 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,14-7,46 (m, 5H), 6,53 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,84 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,50 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 2,18 (s, 3H), 1,83 (s, 3H)
	7,98 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,07-7,27 (m, 5H), 6,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,98 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,58 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,84 (s, 3H)
	7,97 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,18-7,26 (m, 2H), 6,69-6,76 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,60 (m, 3H), 3,31 (dd, 1H, J = 14,2, 5,9 Hz), 3,15 (dd, 1H, J = 14,2, 9,7 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)
	7,97 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,74 (dd, 1H, J = 9,5, 6,2 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,43 (dd, 1H, J = 14,1, 6,2 Hz), 3,18 (dd, 1H, J = 14,1, 9,5 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,93 (s, 3H)
	7,98 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,08-7,26 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,93 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,44 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,91 (s, 3H)

5 Tabla 2



R ₁	¹ H RMN (δ)
	7,62-7,74 (m, 3H), 7,07-7,25 (m, 7H), 6,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,69 (dd, 1H, J = 9,8, 5,7 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,40 (dd, 1H, J = 13,9 5,7 Hz), 3,23(dd, 1H, J = 13,9, 9,8 Hz), 2,24 (s, 3H), 1,85 (s, 3H)
	7,60-7,76 (m, 3H), 7,08-7,27 (m, 4H), 6,89 (m, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,91 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,46 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 2,22 (s 3H), 1,91 (s, 3H)
	7,59-7,75 (m, 3H), 7,10-7,29 (m, 4H), 6,80 (m, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,91 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)
	7,60-7,77 (m, 3H), 7,15-7,47 (m, 5H), 6,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,82 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,83 (s, 3H)
	7,60-7,76 (m, 3H), 7,07-7,26 (m, 5H), 6,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,82(t, 1H, J = 7,4 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,83 (s, 3H)
	7,61-7,74 (m, 3H), 7,17-7,26 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,59 (m, 3H), 3,32 (dd, 1H, J = 14,2, 5,9 Hz), 3,16 (dd, 1H, J = 14,2, 9,6 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)
	7,60-7,75 (m, 3H), 7,18-7,21 (m, 2H), 6,98-7,07 (m, 1H), 6,69-6,78 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,74 (dd, 1H, J = 9,5, 6,2 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,42 (dd, 1H, J = 14,1, 6,3 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 14,1, 9,5 Hz), 2,23 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)
	7,59-7,76 (m, 3H), 7,11-7,27 (m, 4H), 6,89 (m, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,91 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,45 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,91 (s, 3H)

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de actividad y toxicidad

- 5 La actividad de HK101225 para PPAR δ se sometió a ensayo mediante el ensayo de transfección. Además, se sometió a ensayo la selectividad para los subtipos PPAR α y PPAR γ . El ensayo de toxicidad se realizó mediante el ensayo MTT, y la actividad *in vivo* se confirmó mediante ensayo con animales.

Ensayo de transfección

- 10 El ensayo de transfección se realizó utilizando células CV-1. Las células se cultivaron con un medio DMEM que contenía FBS al 10%, DBS (desprovisto de lípidos) y penicilina/estreptomycin al 1% a 37°C de un sistema de cultivo de ensayo de transfección que contenía 5% de dióxido de carbono en una placa de 96 pocillos. El ensayo se realizó en cuatro fases – inoculación de las células, transfección, tratamiento con el compuesto de la presente invención y confirmación. Las células CV-1 se inocularon en la placa de 96 pocillos, a razón de 5.000 células/pocillo. La transfección se realizó 24 horas más tarde. Se utilizaron ADN del plásmido de PPARs de longitud completa, ADN informador que tiene actividad de luciferasa y que, así, permite la confirmación de la actividad para PPARs y ADN de β -galactosidasa que ofrece una información efectiva sobre la transfección. HK101225 preparado en el Ejemplo 4 se
- 15

disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) y se trató con las células a diversas concentraciones. Después de 24 horas de cultivo en una incubadora, las células se lisaron con un tampón de lisis y se midió la actividad de luciferasa y la actividad de β -galactosidasa utilizando un luminómetro y un lector de microplacas. La actividad de luciferasa medida se calibró con la actividad de β -galactosidasa. El resultado se representó en una gráfica y se determinó la CE_{50} .

5

Tabla 3

Compuesto	CE_{50} para PPAR α	CE_{50} para PPAR γ	CE_{50} para PPAR δ
HK101225 (Ejemplo 4)	> 10000 nM	> 10000 nM	1,87 nM

Como se observa en la Tabla 3, el compuesto de organoselenio de la presente invención era muy selectivo para CE_{50} para PPAR δ .

10

Los compuestos que se presentan en las Tablas 1 y 2 y ésteres etílicos de los mismos mostraron una selectividad de al menos 10.000 veces para PPAR α y PPAR γ y la CE_{50} para PPAR δ estaba en el intervalo de 500 pM a 10 nM.

15 Ensayo MTT

La toxicidad se sometió a ensayo mediante en ensayo MTT para HK101225 preparado en el Ejemplo 4. MTT es una sustancia amarilla, soluble en agua. Sin embargo, cuando se introduce en una célula viva, se transforma en un cristal púrpura insoluble en agua mediante la deshidrogenasa mitocondrial. La toxicidad de las células se puede someter a ensayo disolviendo esta sustancia en dimetilsulfóxido y midiendo la absorbancia de la luz a 550 nm. El ensayo se realizó como sigue.

20

Células CV-1 se inocularon en una placa de 96 pocillos, a razón de 5.000 células/pocillo. Después de cultivar durante 24 horas en un sistema de cultivo humidificado de 37°C que contenía 5% de dióxido de carbono, las células se trataron con HK101225 a diversas concentraciones. Reactivo de MTT se añadió después de 24 horas de cultivo. Después de cultivar durante aproximadamente 15 minutos, el cristal púrpura se disolvió en dimetilsulfóxido y la absorbancia se midió con un lector de microplacas para confirmar la toxicidad de las células.

25

HK101225 no mostró toxicidad alguna incluso a una concentración de 50.000 veces el valor de CE_{50} (1,87 nM). Otros compuestos que se presentan en las Tablas 1 y 2 y ésteres etílicos de los mismos no mostraron toxicidad alguna a la concentración de 10.000 veces el valor de CE_{50} .

30

Ensayo con animales

35 Prevención de la obesidad

El ensayo con animales se realizó con ratones con el fin de confirmar el efecto in vivo de HK101225. Se utilizaron ratones C57BL/6 de 14 semanas de edad (SLC Co.) y, con el fin de inducir la obesidad, se les administró un pienso que contenía 35% de grasa. Un vehículo, GW501516 (10 mg/kg/día) y HK101225 (10 mg/kg/día) se administraron por vía oral a lo largo de un período de 78 días de una dieta con alto contenido en grasas. Los ratones a los que se administró el vehículo mostraron un incremento de 102% en el peso corporal, pero el peso corporal de los ratones a los que se administraron GW501516 y HK101225 aumentaba en sólo un 21%, aproximadamente 1/5 del aumento del peso corporal del grupo al que se administró el vehículo. Así, se confirmó que HK101225 tiene un fuerte efecto preventivo frente a la obesidad.

45

Mejora de la diabetes

Se realizó un GTT (ensayo de tolerancia a la glucosa) con el fin de confirmar el efecto de mejora diabético del compuesto de la presente invención. Un vehículo GW501516 y HK101225 fueron administrados oralmente a ratones a lo largo de un período de 78 días. Después, se administró por vía abdominal glucosa (1,5 g/kg) y se verificó un cambio del nivel de azúcar en sangre con el tiempo. El grupo al que se administró HK101225 mostró un nivel de azúcar en sangre en ayunas menor que los grupos a los que se administraron el vehículo y GW501516. El grupo al que se administró HK101225 mostró un rápido descenso del nivel de azúcar en sangre entre 20 y 40 minutos y mostró un aclaramiento completo de glucosa al cabo de 100 minutos. En contraposición, el grupo al que se administró el vehículo no mantenía un nivel de azúcar en sangre normal, incluso después de 120 minutos. El grupo al que se administró GW501516 mostró un nivel de azúcar en sangre menor que el del grupo del vehículo, pero no

55

se restableció al nivel normal. Así, se confirmó que HK101225 es más eficaz para mejorar la diabetes que GW501516.

5 El compuesto con contenido en selenio representado por la fórmula IV o una sal farmacéuticamente disponible del compuesto es útil como una composición activadora para el receptor δ activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR δ). También, el compuesto con contenido en selenio representado por la fórmula IV o una sal farmacéuticamente disponible del compuesto es útil como una composición médica de enfermedades cardiovasculares, supresor de colesterol, tratamiento diabético o tratamiento de la obesidad, suplemento alimenticio sano, bebidas sanas, ingredientes alimenticios y cosmético funcional para el tratamiento.

10 La sal farmacéuticamente disponible del compuesto representado por la fórmula IV puede ser un carboxilato o cualquiera otra sal farmacéuticamente disponible, siendo el ion del metal alcalino un metal alcalinotérreo tal como Li^+ , Na^+ , K^+ y Ca^{2+} .

15 La dosis terapéutica del compuesto representado por la fórmula IV o la sal farmacéuticamente disponible del mismo puede variar en función del compuesto particular, del método de administración, del paciente particular y de la enfermedad particular a tratar. El compuesto se puede administrar por vía oral o local en función del tipo de preparación. En el caso de la administración oral, el compuesto se puede preparar de cualquier forma, incluidos comprimido, polvo, jarabe seco, comprimido masticable, gránulo, goma de mascar, cápsula, cápsula blanda, píldora, bebida y comprimido sublingual. El comprimido que comprende el compuesto de la presente invención se puede administrar a un paciente mediante cualquier tipo o método que sea biológicamente aceptable, es decir, a través de una vía oral. Alternativamente, se puede administrar por otro tipo o método, dependiendo de las características de la enfermedad a tratar o prevenir, del progreso de la enfermedad o de otras circunstancias. En el caso de que la composición que comprende el compuesto de la presente invención sea un comprimido, éste puede comprender al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La proporción y propiedades del excipiente se puede determinar considerando la solubilidad u otras propiedades químicas del comprimido, vía de administración y otros patrones farmacéuticos.

25 La presente invención proporciona un nuevo compuesto de organoselenio que es útil como ligando con actividad para la actividad de PPAR δ , y un método de preparación del mismo.

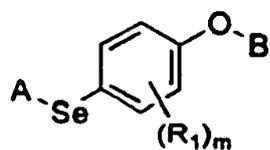
30 La presente invención proporciona un modo conveniente de preparar el compuesto de organoselenio protegiendo el grupo fenol de un compuesto fenólico con un reactivo de Grignard, sin introducción de un grupo protector especial, haciéndolo reaccionar con un reactivo organometálico sin separación y, subsiguientemente, haciéndolo reaccionar con selenio (Se).

35 Aunque la presente invención ha sido descrita en detalle con referencia a las realizaciones preferidas, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden realizar diversas modificaciones y sustituciones en la misma sin apartarse del alcance de la presente invención según se recoge en las reivindicaciones adjuntas.

40

REIVINDICACIONES

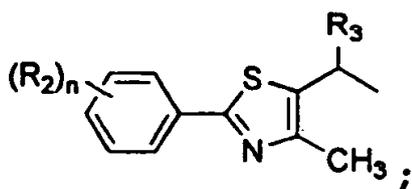
1.- Un compuesto de organoselenio representado por la fórmula I que figura más abajo:



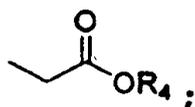
(I)

5

en donde



A es

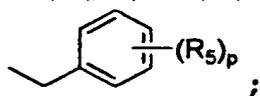


10

B es hidrógeno o

R₁ es, independientemente, alquilo C₁-C₄, alquiloxi C₁-C₄, alquiltioxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amina, flúor o cloro;

R₂ es, independientemente, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con al menos un halógeno, o halógeno;



R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o

R₄ es hidrógeno, ion de metal alcalino o alquilo o arilo C₁-C₇;

15

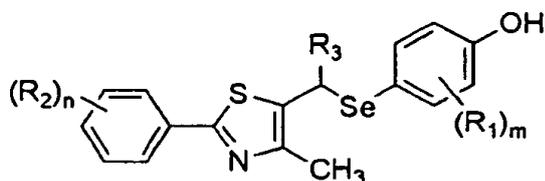
R₅ es, independientemente, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con al menos un halógeno, o halógeno;

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 5; y

p es un número entero de 0 a 5.

20 2.- El compuesto de organoselenio de la reivindicación 1, que es un compuesto racémico o un isómero óptico representado por la fórmula III que figura más abajo:

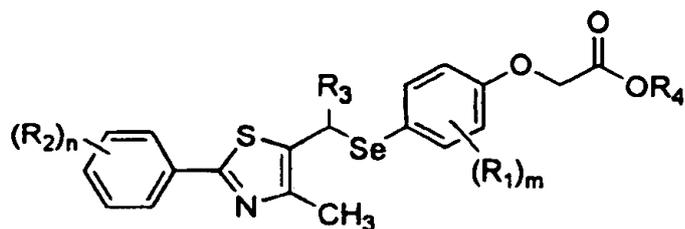


(III)

25

en que R₁ a R₃, R₅, m, n y p son como se han definido en la fórmula I.

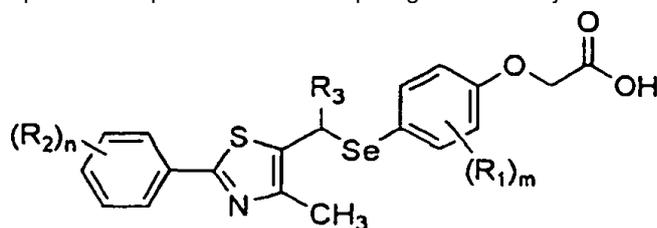
3.- El compuesto de organoselenio de la reivindicación 1, que es un compuesto racémico o un isómero óptico representado por la fórmula IV que figura más abajo:



(IV)

en que R_1 a R_5 , m , n y p son como se han definido en la fórmula I.

- 5 4.- El compuesto de organoselenio de la reivindicación 1, que es un compuesto racémico o un isómero óptico representado por la fórmula IVa que figura más abajo:



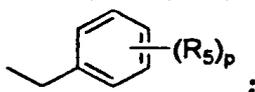
(IVa)

en que R_1 a R_3 , R_5 , m , n y p son como se han definido en la fórmula I.

- 10 5.- El compuesto de organoselenio de la reivindicación 5, en donde:

R_1 es, independientemente, metilo o etilo;

R_2 es, independientemente, metilo, etilo, CF_3 , F o Cl;



R_3 es hidrógeno o

R_5 es, independientemente, CF_3 , F o Cl;

m es un número entero de 0 a 2;

n es un número entero de 0 a 3; y

p es un número entero de 0 a 3.

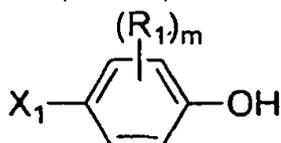
15

- 20 6.- Un método de preparación para preparar el compuesto de organoselenio de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

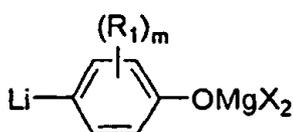
a) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula V que figura más abajo con un reactivo de Grignard, y hacerlo reaccionar con un reactivo organometálico para obtener el compuesto organometálico representado por la fórmula Vb que figura más abajo;

b) subsiguientemente, hacer reaccionar el compuesto organometálico representado por la fórmula Vb con selenio (Se) para obtener el compuesto de selenio metal representado por la fórmula IIa que figura más abajo; y

c) subsiguientemente, hacer reaccionar el compuesto de selenio representado por la fórmula IIa con el compuesto de tiazol representado por la fórmula VI que figura más abajo para obtener el compuesto representado por la fórmula IIIa que figura más abajo:

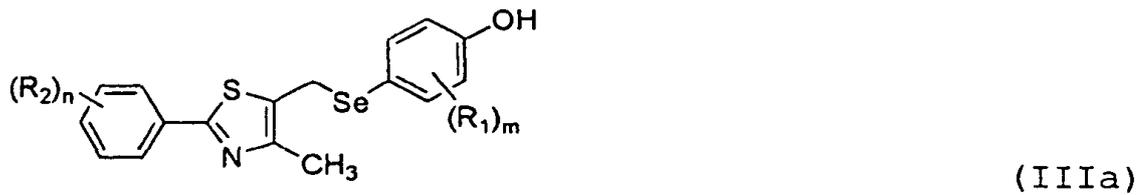


(V)



(Vb)

30

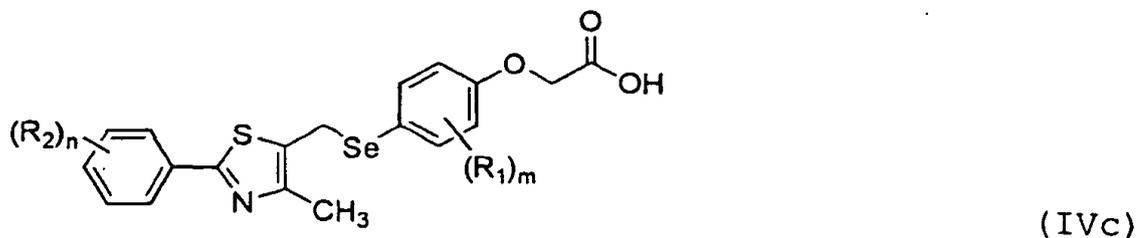
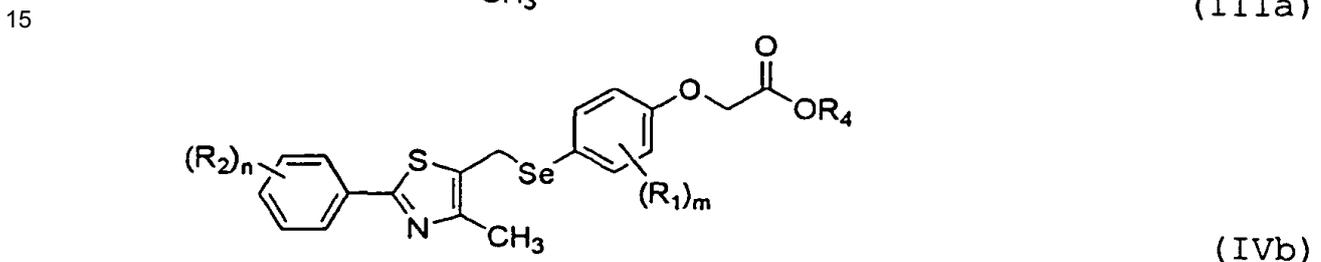
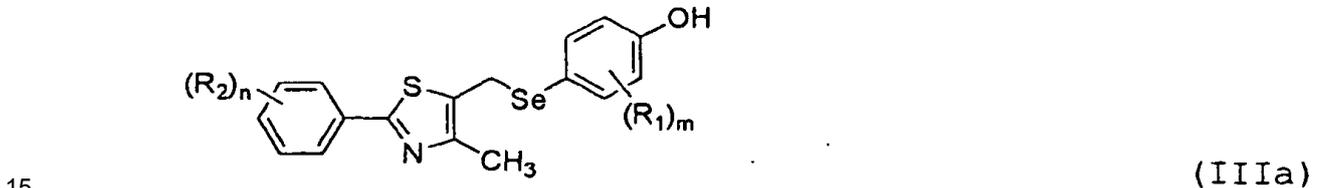


5 en que X_1 es bromo o yodo, X_2 es cloro, bromo o yodo, X_3 es cloro, bromo, yodo u otro grupo lábil con buena reactividad para la sustitución nucleófila y otros sustituyentes son como se han definido en la fórmula I.

7.- El método de preparación de la reivindicación 6, que comprende, además, las etapas de

10 e) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula IIIa que figura más abajo con un halógeno-acetato de alquilo, para obtener el compuesto éster representado por la fórmula IVb que figura más abajo; y

f) hidrolizar el compuesto éster representado por la fórmula IVb para obtener el compuesto representado por la fórmula IVc que figura más abajo:



20 en que R_1 a R_3 , m , n y p son como se han definido en la fórmula I, y R_4 es alquilo o arilo C_1 - C_7 .

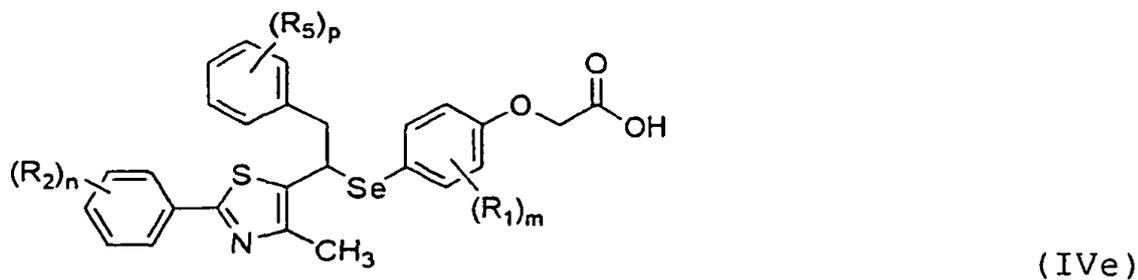
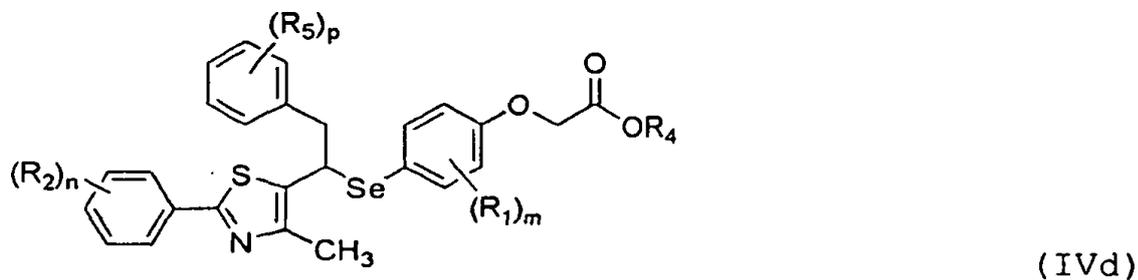
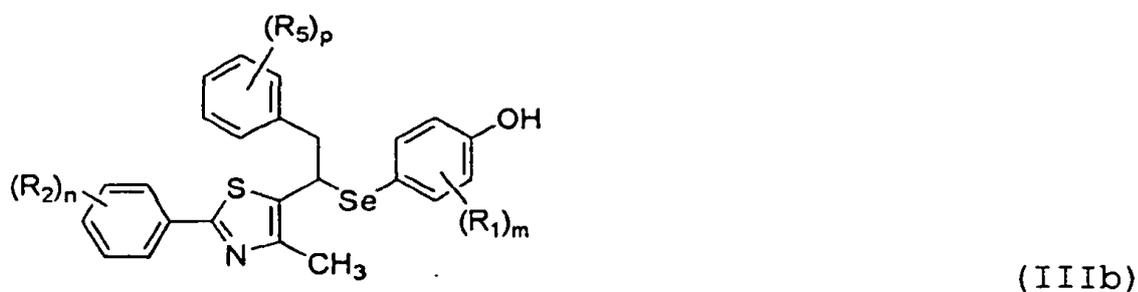
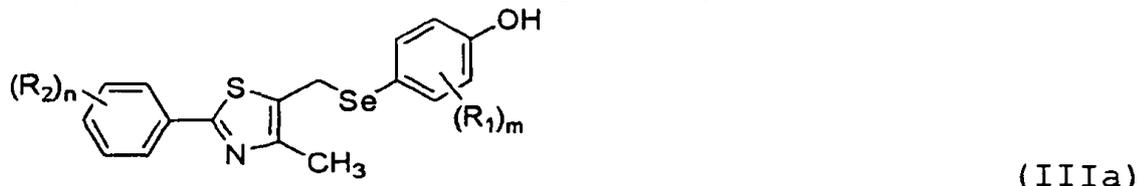
8.- El método de preparación de la reivindicación 6, que comprende, además, las etapas de:

g) proteger el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula IIIa que figura más abajo, hacer reaccionar el compuesto con el compuesto representado por la fórmula VII que figura

más abajo en condiciones de carácter básico y separar el grupo protector de hidroxilo para obtener el compuesto representado por la fórmula IIIb que figura más abajo;

h) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula IIIb con un halógeno-acetato de alquilo, para obtener el compuesto éster representado por la fórmula IVd que figura más abajo;

i) hidrolizar el compuesto éster representado por la fórmula IVd para obtener el compuesto representado por la fórmula IVe que figura más abajo:



15 en que R_1 a R_3 , R_5 , m , n y p son como se han definido en la fórmula I, R_4 es alquilo o arilo C_1 - C_7 y X_4 es cloro, bromo, yodo u otro grupo lábil con una buena reactividad para la sustitución nucleófila.

9.- Una composición médica para uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, diabetes u obesidad, o para uso como supresor del colesterol, que comprende el compuesto con contenido en selenio representado por la fórmula IV de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente disponible del compuesto en calidad de ingrediente activo.

10.- Un suplemento alimenticio sano, bebidas sanas, ingrediente alimenticio o cosmético funcional que comprende el compuesto con contenido en selenio representado por la fórmula IV de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente disponible del compuesto en calidad de ingrediente activo.

11.- Una composición activadora de receptor δ activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR δ) que comprende el compuesto con contenido en selenio representado por la fórmula IV de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente disponible del compuesto en calidad de ingrediente activo.