

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 312**

51 Int. Cl.:
C07D 209/82 (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)
C07D 279/22 (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03772525 .6**
- 96 Fecha de presentación: **21.11.2003**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1569904**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

54 Título: **Derivados de ácidos arilalcanoicos sustituidos como agonistas de PAN-PPAR con potente actividad antihiper glucémica y antihiperlipidémica**

30 Prioridad:
 26.11.2002 US 429221 P
 09.05.2003 US 469368 P
 18.11.2003 US 715622

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.06.2012

73 Titular/es:
Shenzhen Chipscreen Biosciences Ltd.
2-601, BIO-Incubator, Gaoxin C, 1st Avenue
Shenzhen Hi-Tech Industrial Park Nanshan
District
Shenzhen, Guangdong 518057, CN

72 Inventor/es:
LU, Xian-Ping;
Li, Zhibin;
LIAO, Chenzhong;
SHI, Leming;
LIU, Zhende;
MA, Baoshun;
NING, Zhiqiang;
SHAN, Song y
DENG, Tuo

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 382 312 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácidos arilalcanoicos sustituidos como agonistas de pan-PPAR con potente actividad antihiper glucémica y antihiperlipidémica

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la preparación y al uso farmacéutico de derivados novedosos de ácidos arilalcanoicos sustituidos. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (I), sus procedimientos de preparación, sus composiciones farmacéuticas y su uso para el tratamiento y/o la prevención de estados mediados por receptores nucleares, en particular los heterodímeros de RXR y PPAR.

10 Los presentes compuestos son útiles en el tratamiento y/o la prevención de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico asociado tal como hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria y otros trastornos cardiovasculares con perfil de efectos secundarios mejorado comúnmente asociado con agonistas de PPARgamma convencionales.

Antecedentes de la invención

15 El síndrome metabólico, incluyendo diabetes tipo 2 y complicaciones asociadas tales como obesidad, síntomas cardiovasculares y dislipidemia, tiene un impacto importante sobre la significancia social y económica. Aunque los tratamientos anti-diabéticos mejoran la resistencia a la insulina, ofrecen poca protección de riesgo cardiovascular eminente asociado con la diabetes tipo 2. Por tanto, son de interés general el desarrollo de nuevos tratamientos que tienen efectos de sensibilización frente a la insulina y de reducción de colesterol / triglicéridos.

20 La diabetes mellitus es un trastorno poligénico que afecta a una parte significativa de personas en el mundo. Se divide en dos tipos. En la diabetes tipo 1, o diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula el uso de glucosa. En la diabetes tipo 2, o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), los pacientes tienen con frecuencia niveles de insulina en plasma que son los mismos en comparación con seres humanos no diabéticos; sin embargo, estos pacientes han desarrollado una resistencia al efecto que estimula la insulina sobre el metabolismo de glucosa y lípidos en los tejidos principales sensibles frente a la insulina, es decir, tejidos muscular, hepático y adiposo, y los niveles de insulina en plasma son insuficientes para superar la resistencia a la insulina pronunciada. La diabetes tipo 2 consiste en más del 90% de todas las diabetes. Es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia que conduce a complicaciones secundarias tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía, hipertrigliceridemia, obesidad y otras enfermedades cardiovasculares generalmente denominadas como síndrome metabólico.

30 El tratamiento generalmente prescrito para la diabetes tipo 2 ha sido una combinación de dieta, ejercicio y agentes hipoglucémicos orales, comúnmente sulfonilurea y biguanidas. Sin embargo, la terapia con sulfonilurea tiene muchos problemas asociados con fallo primario y secundario de eficacia, incidencia de hipoglucemia y obesidad. La terapia con biguanidas puede inducir acidosis láctica, náuseas y diarrea. Por tanto, un fármaco que pueda controlar la glucosa en plasma de manera ajustada sin efectos secundarios significativos sería una importante adición a la terapia contra la diabetes. Recientemente se ha demostrado que una clase de compuestos denominados tiazolidindionas reduce la hiperglucemia promoviendo la acción de la insulina sin secreción de insulina adicional y sin causar hipoglucemia no deseada, incluso a elevadas dosis. Su efecto se propone que sea un resultado de la iniciación y la modulación de la diferenciación de adipocitos mediante la actividad agonista de PPARgamma. Esta clase de compuestos que puede activar a PPARgamma se ha demostrado clínicamente eficaz en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (AVANDIA de GSK y ACTOS de Lilly/Tekada). A pesar de la conexión exacta desde la activación de PPARgamma hasta el cambio en el metabolismo de glucosa, no se ha aclarado todavía de la manera más notable una reducción de la resistencia a la insulina en músculo. La conexión es por medio de ácidos grasos libres de manera que la activación de PPARgamma induce lipoproteína lipasa, proteína transportadora de ácidos grasos y acil-CoA sintetasa en tejido adiposo pero no en células musculares. Este efecto, a su vez, reduce la concentración de ácidos grasos libres en plasma drásticamente, conduciendo al cambio eventual de la oxidación de ácidos grasos a la oxidación de glucosa en estado metabólico alto de tejidos, tales como tejidos musculoesquelético y otros, debido a la competición por el sustrato y a la compensación de ruta. Eso da como resultado una reducción de la resistencia a la insulina en aquellos tejidos. Además, la activación de PPARgamma modula un subconjunto de genes para controlar la homeostasis de glucosa y energía, que conduce a una reducción del nivel de glucosa en sangre (T. M. Wilson *et al.* "The PPARs: from orphan receptors to drug discovery" *J. Med. Chem.* 2000 43:527-50; A. Chawla *et al.* "Nuclear receptors and lipid physiology: Opening the X-files", *Science* 2001 294:1866-70).

55 A pesar de los avances realizados con la clase de agentes antidiabéticos tiazolidindiona, los efectos secundarios inaceptables graves que incluyen hipertrofia cardíaca, hemodilución y toxicidad hepática han limitado su uso clínico. En los Estados Unidos y en Japón se han notificado varios casos de daño hepático y muertes relacionadas con el fármaco debido a daño hepático. Además, los ligandos selectivos de PPARgamma inducen la diferenciación de adipocitos y la acumulación de grasa blanca que conduce a la obesidad, un factor importante que se conecta directamente a la aparición o al efecto resultante de diabetes tipo 2. Tales efectos no deseados comprometerán finalmente el beneficio de la sensibilización frente a la insulina de ligandos de PPARgamma. Por tanto, existe una

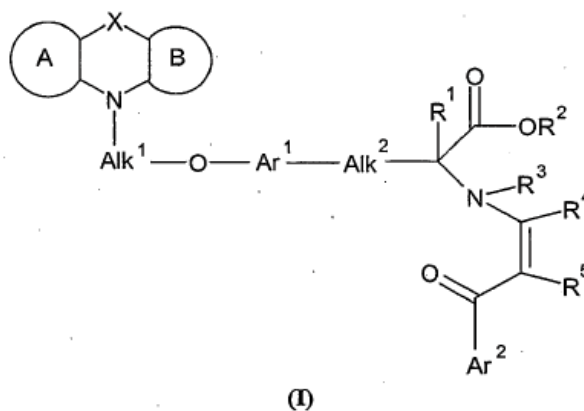
cierta necesidad de un agente seguro y eficaz para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 que tenga actividades dobles de sensibilización frente a la insulina así como reducción de la deposición adiposa blanca mediante la regulación de contenidos en triglicéridos y ácidos grasos libres.

PPARgamma es un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares activados por ligandos y se expresa principalmente en tejidos adiposos. Una clase de ligandos llamados fibratos que se sabe que tienen actividad que reduce el contenido en triglicéridos y colesterol activa a otro miembro de esta familia, el PPARalfa, que se expresa principalmente en tejidos tal como el hígado. El PPARalfa estimula la proliferación peroxisomal que promueve la oxidación de ácidos grasos, que conduce a un nivel de ácidos grasos reducido en sangre (Keller y Wahli: Trends Endocrin Metab 1993, 4:291-296). Lo más recientemente, se notificó que PPARdelta modula el metabolismo lipídico en el que PPARdelta sirve como regulador extenso de la combustión de grasas. *In vitro*, la activación de PPARdelta en adipocitos y células del músculo esquelético promueve la oxidación y uso de ácidos grasos. La activación seleccionada como objetivo de PPARdelta en tejido adiposo en animales en el que PPARalfa se expresa mucho menos, induce específicamente la expresión de genes requeridos para la oxidación de ácidos grasos y la disipación de energía, que a su vez conduce a perfiles lipídicos mejorados y adiposidad reducida. De manera importante, estos animales son completamente resistentes a la obesidad tanto inducida por la dieta con alto contenido en grasas como predispuesta genéticamente (Lepr(*db/db*)). El tratamiento agudo de ratones Lepr(*db/db*) con un agonista de PPARdelta reduce drásticamente la acumulación de lípidos. En paralelo, los ratones deficientes en PPARdelta expuestos con dieta con alto contenido en grasas muestran un desacoplamiento de energía reducido y son propensos a la obesidad (Wang YX *et al.*, Cell 18 de abril de 2003;113(2):159-70). También se notificó la represión transcripcional de la inflamación aterogénica mediante PPARdelta activado por ligandos, lo que indica además la importancia de PPARdelta para combatir enfermedades cardiovasculares (Lee, CH *et al.*, Science 302:453-457, 2003).

PPARalfa, gamma y delta forman heterodímeros con el receptor retinoide X (RXR). De ese modo, los heterodímeros RXR/PPAR desempeñan un papel esencial para controlar y regular acontecimientos celulares tales como homeostasis de lípidos, glucosa y diferenciación de adipocitos. Se notificaron que varios compuestos químicos nuevos tienen o bien actividad de PPARgamma o bien actividades dobles de PPARalfa y gamma que son beneficiosas en el tratamiento y/o prevención de síndromes metabólicos en animales y en el hombre (documentos WO 00/08002, WO 01/57001 A1, US 6054453, EP 088317 B1, WO97/25042, WO02/26729 A2 y US 6.353.018 B1). Los siguientes documentos dan a conocer agonistas de PPAR gamma: documento WO 03/011834, Collins J L *et al.* Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, vol. 41, 1998, páginas 5037-5054 y documento WO 97/31907. Los agonistas dobles de PPAR alfa y gamma se dan a conocer en: documentos WO 00/63190, WO/00 23425, WO 01/55085, WO 99/19313, WO 00/23451 y WO00/23415. Los agonistas de PPAR alfa, gamma y delta se conocen por Liu K G *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters vol. 11, n.º 17, 2001, páginas 2385-2388. Los agonistas novedosos de pan que activan a PPAR alfa, gamma y delta deberían ser, por tanto, una adición muy importante para producir el tratamiento extenso del síndrome metabólico X tal como diabetes, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria y otros trastornos cardiovasculares.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



en la que el anillo A y anillo B, condensados al anillo que contiene X y N, independientemente entre sí representa un anillo cíclico de 5-6 miembros, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno y opcionalmente puede estar sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterocicilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo,

heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino o aralquilamino; el anillo A y anillo B pueden ser saturados o contener uno o más dobles enlaces o pueden ser aromáticos;

X es un enlace de valencia, CH₂CH₂, CH=CH, O, S, o NR⁶ en el que R⁶ representa H, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

5 R¹ es H, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterociclilo, OH, halógeno, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino o aralquilamino;

R² es H, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

R³ es H, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

10 R⁴ y R⁵ son independientemente H, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterociclilo, OH, halógeno, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino, o aralquilamino; R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de

15 halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterociclilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino o aralquilamino;

Alk¹ representa alquileo C₁₋₆;

Alk² representa alquileo C₁₋₂;

20 Ar¹ representa arileno, heteroarileno, o un grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o arilo.

Ar² representa un grupo arilo sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o arilo; un heteroarilo, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o arilo.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un principio activo, al menos uno de los compuestos de fórmula general (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o la prevención de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico asociado tal como hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria y otras trastornos cardiovasculares.

30 Se descubrió de manera inesperada que los compuestos de fórmula I pueden reducir la hiperglucemia e hipertrigliceremia asociadas con la diabetes tipo 2. También se descubrió de manera inesperada que los compuestos de fórmula I pueden usarse como agonistas de pan para heterodímeros de RXR/PPARalfa, RXR/PPARgamma y RXR/PPARdelta, así como también como agentes para reducir los niveles tanto de glucosa como de triglicéridos para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico asociado.

35 El contenido de las patentes y publicaciones mencionadas en el presente documento y el contenido de los documentos mencionados en estas patentes y publicaciones se incorporan en el presente documento como referencia hasta el grado permitido.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra gráficamente la activación comparativa de heterodímeros de RXR/PPAR alfa por compuestos de la presente invención (ejemplo 30).

40 La figura 2 muestra la activación comparativa de heterodímeros de RXR/PPAR gamma por compuestos de la presente invención (ejemplo 31).

La figura 3 ilustra gráficamente la activación comparativa de heterodímeros de RXR/PPAR delta por compuestos de la presente invención (ejemplo 32).

45 La figura 4 muestra la activación comparativa de heterodímeros de RXR/PPAR alfa por compuestos de la presente invención (ejemplo 33).

La figura 5 muestra la activación comparativa de heterodímeros de RXR/PPAR gamma por compuestos de la presente invención (ejemplo 33).

La figura 6 muestra la activación comparativa de heterodímeros de RXR/PPAR delta por compuestos de la presente invención (ejemplo 33).

50 La figura 7 ilustra gráficamente la reducción de la glucosa en sangre *in vivo* afectada por un compuesto de la presente invención (ejemplo 34).

La figura 8 ilustra gráficamente un aumento de la sensibilidad frente a insulina afectada *in vivo* por un compuesto de la presente invención (ejemplo 35).

55 La figura 9 ilustra gráficamente un aumento de la tolerancia a la glucosa afectada *in vivo* por un compuesto de la presente invención (ejemplo 36).

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Todas las publicaciones y patentes a las que se hace referencia en el presente documento se incorporan como referencia.

En la realización preferida, los compuestos de esta invención son aquéllos de fórmula I, en la que el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros;
 el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros;
 X es un enlace de valencia, CH₂CH₂, CH=CH, O o S;

- 5 R¹ es H o alquilo;
 R² es H o alquilo;
 R³ es H o alquilo;
 R⁴ y R⁵ son independientemente H o alquilo;
 Alk¹ es alquileo C₂₋₃;
 10 Alk² es alquileo C₁₋₂;
 Ar¹ es un grupo arileno
 Ar² es un grupo arilo sustituido.

En otra realización preferida, los compuestos de esta invención son aquéllos de fórmula I, en la que el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros;
 el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros;
 X es un enlace de valencia, CH₂CH₂, CH=CH, O o S;

- 15 R¹ es H o alquilo;
 R² es H o alquilo;
 R³ es H o alquilo;
 20 R⁴ y R⁵ forman un anillo aromático de 6 miembros;
 Alk¹ es alquileo C₂₋₃;
 Alk² es alquileo C₁₋₂;
 Ar¹ es un anillo aromático de 6 miembros
 Ar² es un grupo arilo sustituido.

En otra realización preferida, los compuestos de esta invención son aquéllos de fórmula I, en la que el anillo A es un anillo de benceno;
 el anillo B es un anillo de benceno;
 X es un enlace de valencia, CH₂CH₂, CH=CH, O o S;

- 30 R¹ es H;
 R² es H;
 R³ es H;
 R⁴ es metilo; R⁵ es H;
 Alk¹ es CH₂CH₂;
 Alk² es CH₂;
 35 Ar¹ es anillo de benceno;
 Ar² es anillo de benceno sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización preferida adicional, los compuestos de esta invención son aquéllos de fórmula I, en la que el anillo A es un anillo de benceno;
 el anillo B es un anillo de benceno;

- 40 X es un enlace de valencia, CH₂CH₂, CH=CH, O o S;
 R¹ es H;
 R² es H;
 R³ es H;
 R⁴ y R⁵ forman un anillo de benceno;
 45 Alk¹ es CH₂CH₂;
 Alk² es CH₂;
 Ar¹ es anillo de benceno;
 Ar² es anillo de benceno sustituido con uno o más átomos de flúor.

En otra realización preferida, los compuestos de esta invención son aquéllos de fórmula I, en la que el anillo A es un anillo de benceno;
 el anillo B es un anillo de benceno;
 X es un enlace de valencia, CH₂CH₂, CH=CH, O o S;

- 50 R¹ es H;
 R² es H;
 R³ es H;
 R⁴ es metilo; R⁵ es H;
 Alk¹ es CH₂CH₂;
 Alk² es CH₂;
 Ar¹ es anillo de benceno;
 60 Ar² es anillo de piridina sustituido con ninguno, uno o más halógeno.

En una realización preferida adicional, los compuestos de esta invención son aquéllos de fórmula I, en la que el anillo A es un anillo de benceno;

el anillo B es un anillo de benceno;

X es un enlace de valencia, CH₂CH₂, CH=CH, O o S;

R¹ es H;

R² es H;

5 R³ es H;

R⁴ y R⁵ forman un anillo de benceno;

Alk¹ es CH₂CH₂;

Alk² es CH₂;

Ar¹ es anillo de benceno;

10 Ar² es anillo de piridina sustituido con ninguno, uno o más átomos de flúor.

Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tiene el significado indicado:

15 El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento pretende incluir aquellos grupos alquilo en cualquiera de una configuración lineal o ramificada o cíclica. Los grupos alquilo típico incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-pentilo, hexilo, iso-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "aralquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cadena carbonada saturada lineal o ramificada que contiene desde 1 hasta 6 carbonos sustituidos con un hidrocarburo aromático, tal como bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo y similares.

20 El término "heteroaralquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cadena carbonada saturada lineal o ramificada que contiene desde 1 hasta 6 carbonos sustituidos con un heteroarilo tal como se define en el presente documento, tal como (2-furil)metilo, (3-furil)metilo, (2-piridil)metilo y similares.

El término "aminoalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento al que está unido un grupo amino, tal como aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares.

25 El término "alcoxialquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento al que está unido un alcoxilo tal como se define en el presente documento, tal como metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo y similares.

El término "ariloxialquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento al que está unido un ariloxilo tal como se define en el presente documento, tal como fenoximetilo, fenoxidodecilo, 1-naftiloxietilo y similares.

30 El término "aralcoxialquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento al que está unido un aralcoxilo tal como se define en el presente documento, tal como benciloximetilo, 3-fenilpropoxietilo y similares.

35 El término "hidroxialquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento al que está unido un grupo hidroxilo, tal como hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y similares.

El término "tioalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento al que está unido un grupo de fórmula -SR' en la que R' es H, alquilo o arilo, tal como tiometilo, metiltiometilo, feniltioetilo y similares.

40 El término "heterocíclico" tal como se usa en el presente documento significa un grupo monovalente saturado o insaturado que es monocíclico y que contiene uno o más heteroátomos, tal como pirrolidina, pirrolina, pirazolina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, morfolina y similares.

El término "halógeno" tal como se usa en el presente documento significa flúor, cloro, bromo o yodo.

45 El término "alcoxilo" tal como se usa en el presente documento pretende incluir aquellos grupos alquilo en cualquiera de una configuración lineal o ramificada o cíclica unidos a través de un oxígeno de éter que tiene su enlace de valencia libre desde el oxígeno de éter, tales como metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, isopropoxilo, sec-butoxilo, ciclopropiloxilo, ciclohexiloxilo y similares.

El término "arilo" tal como se usa en el presente documento pretende incluir anillos aromáticos opcionalmente sustituidos con halógeno, amino, hidroxilo, alquilo o alcoxilo, tales como fenilo, naftilo y similares.

50 El término "ariloxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a fenoxilo, 1-naftiloxilo, 2-naftiloxilo y similares.

El término "aralcoxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento sustituido con un hidrocarburo aromático, tal como benciloxilo, fenetoxilo, 1-naftilmetoxilo y similares.

55 El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un sistema aromático monocíclico de 5-6 miembros o un sistema aromático bicíclico de 9-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como furano, tiofeno, pirrol, imidazol, triazol, piridina, pirazina, pirimidina, oxazol, quinolina, indol, bencimidazol y similares.

60 El término "heteroariloxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un heteroarilo tal como se define en el presente documento unido a un átomo de oxígeno que tiene su enlace de valencia libre desde el átomo de oxígeno, tal como pirrol, imidazol, triazol, piridina, pirazina, pirimidina, oxazol, quinolina, indol, bencimidazol unido a oxígeno.

El término "heteroaralcoxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un heteroaralquilo tal como se define en el presente documento unido a un átomo de oxígeno que tiene su enlace de valencia libre desde el átomo de oxígeno, tal como (2-furil)metilo, (3-furil)metilo, (2-piridil)metilo unido a oxígeno.

El término "acilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo alquilo unido a través de un grupo carbonilo, tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo, valerilo y similares.

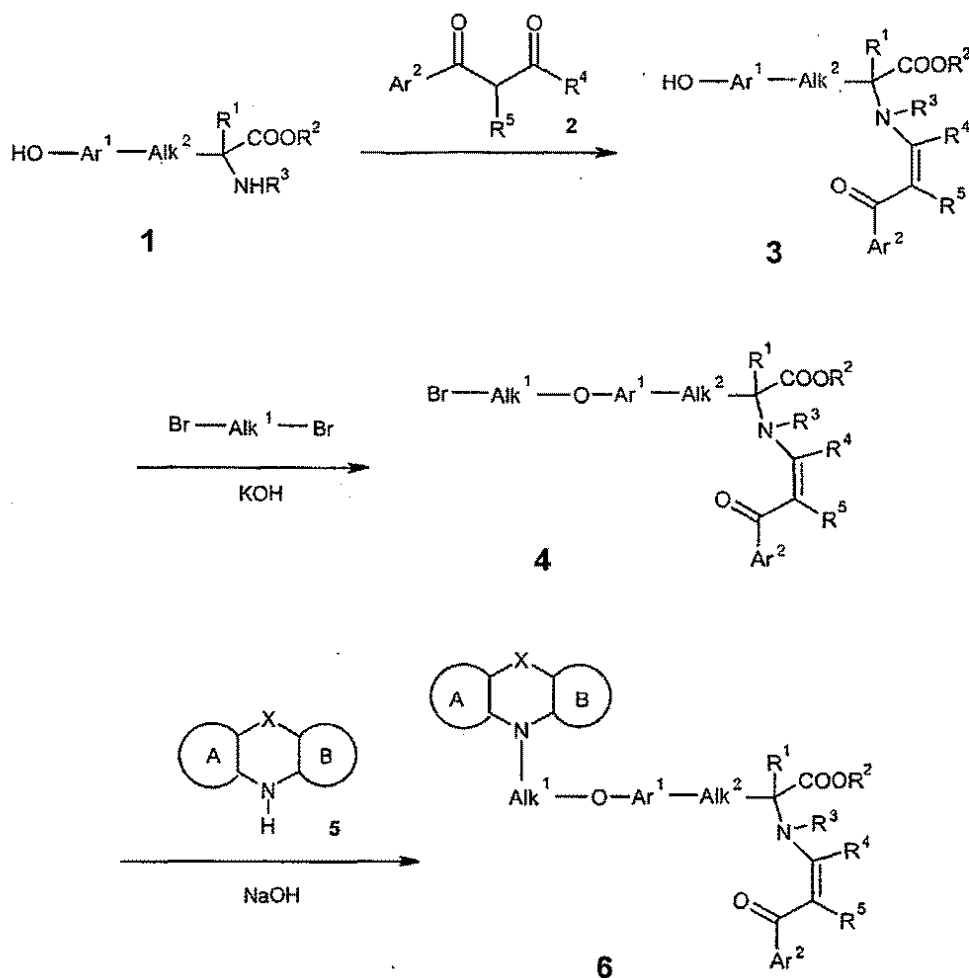
El término "aciloxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un acilo tal como se define en el presente documento unido a un átomo de oxígeno que tiene su enlace de valencia libre desde el átomo de oxígeno, tal como acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, pivaloiloxilo, valeriloxilo y similares.

El término "alquilamino" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sustituyente monovalente lineal o ramificado o cíclico que comprende un grupo alquilo unido a través de un amino que tiene un enlace de valencia libre desde el átomo de nitrógeno, tal como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, ciclopropilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino y similares.

El término "arilamino" tal como se usa en el presente documento se refiere a un arilo tal como se define en el presente documento unido a través de un amino que tiene un enlace de valencia libre desde el átomo de nitrógeno, tal como fenilamino, naftilamino y similares.

El término "aralquilamino" tal como se usa en el presente documento se refiere a un aralquilo tal como se define en el presente documento unido a través de un amino que tiene un enlace de valencia libre desde el átomo de nitrógeno, tal como bencilamino, fenetilamino, 3-fenilpropilamino, 1-naftilmetilamino y similares.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante la ruta sintética mostrada en el esquema 1:



Esquema 1

El compuesto 1 tras la reacción con la β -dicetona 2 proporcionó los análogos de amida viníloga 3 en un rendimiento del 95-98%. La O-alkilación de 3 de manera rutinaria mediante el tratamiento con KOH y el correspondiente dibromoalcano en etanol proporcionó el éter 4 en un rendimiento del 15-20%. La N-alkilación de 4 mediante el tratamiento con NaOH y el compuesto 5 en presencia de bromuro de tetrabutilamonio proporcionó los derivados de ácido arilalcanoico sustituidos 6 en un 20-25%.

La ruta sintética mostrada en el esquema 1 es también adecuada para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que Ar² es anillo de benceno.

La composición farmacéutica puede estar en las formas empleadas normalmente, tal como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, disoluciones, suspensiones, aerosoles y similares, puede contener aromatizantes, edulcorantes etc. en diluyentes o vehículos sólidos o líquidos adecuados, o en medios estériles adecuados para formar suspensiones o disoluciones inyectables. En una realización preferida, la composición farmacéutica contiene hasta aproximadamente el 65% de los compuestos de fórmula I en peso, preferentemente desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 40%, más preferentemente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%, y lo más preferentemente desde aproximadamente el 1% hasta el 10% siendo el resto de la composición vehículos, diluyentes o disolventes o disoluciones salinas farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "diluyente" incluye, pero no se limita a aquéllos dados a conocer en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" publicado en octubre de 1986 por American Pharmaceutical Association, contenido del cual se incorpora en el presente documento como referencia hasta el grado permitido.

Los compuestos de la fórmula (I) tal como se definieron anteriormente se administran clínicamente a mamíferos, incluyendo hombre y animales, por medio de vías oral, nasal, transdérmica, pulmonar o parenteral. Se prefiere la administración mediante la vía oral, siendo más conveniente y evitando el posible dolor e irritación de inyección. En una realización preferida, la dosificación se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día administrada de manera individual o como una dosis dividida, preferentemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg y más preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg. Sin embargo, la dosificación óptima para el sujeto individual que está tratándose se determinará por la persona responsable del tratamiento, administrándose generalmente una cantidad más pequeña inicialmente y después realizándose incrementos para determinar la dosificación más adecuada.

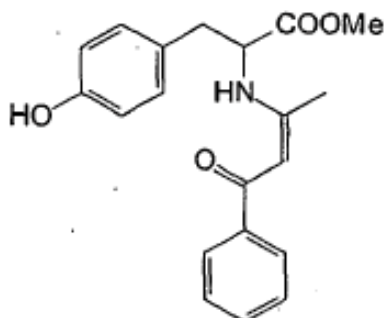
Sin pretender estar ligado a teoría particular alguna de operación, se cree que la administración de compuestos de fórmula I a pacientes trata la diabetes y las complicaciones asociadas con la misma reduciendo los niveles de triglicérido y glucosa en pacientes. Tales actividades duales, por ejemplo, ayudaría al paciente a evitar la hiperglucemia e hipertrigliceremia asociadas con la diabetes tipo 2. También se cree que el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 y las complicaciones asociadas puede ser más eficaz y deseable si las propiedades del tratamiento de reducción de glucosa y reducción de triglicéridos puede alcanzarse mediante el tratamiento.

Los siguientes ejemplos se proporcionan como ilustraciones específicas de la invención. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no está limitada a los detalles específicos expuestos en los ejemplos. Todas las partes y porcentajes en los ejemplos, así como en el resto de la memoria descriptiva, son en peso a menos que se especifique lo contrario.

Además, cualquier intervalo de números enumerado en la memoria descriptiva o párrafos a continuación en el presente documento que describen o reivindican diversos aspectos de la invención, tal como que representan un conjunto particular de propiedades, unidades de medición, condiciones, estados físicos o porcentajes, pretende incorporar literalmente de manera expresa en el presente documento como referencia o de otro modo, cualquier número que se encuentre dentro de tal intervalo, incluyendo cualquier subconjunto de números o intervalos incluidos dentro de cualquiera intervalo así enumerado. El término "aproximadamente" cuando se usa como modificador para, o conjuntamente con, una variable, pretende transmitir que los números e intervalos dados a conocer en el presente documento son flexibles y que la práctica de la presente invención por los expertos en la técnica usando temperaturas, concentraciones, cantidades, contenidos, números de carbono y propiedades que están fuera del intervalo o son diferentes de un valor individual, alcanzará el resultado deseado.

Ejemplo 1

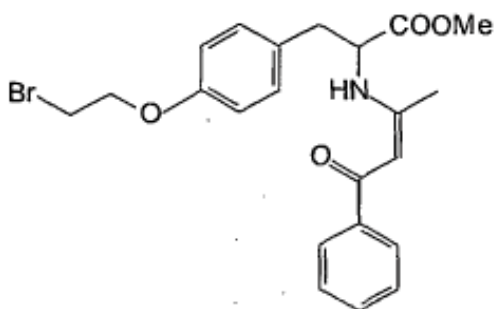
Preparación de éster metílico del ácido 2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-propenilamino)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico



- 5 A una disolución de éster metílico de L-tirosina (4,00 g, 20,51 mmol) en metanol (150 ml) se añade 1-benzoilacetona (3,66 g, 22,56 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 24 h. Se evapora el disolvente a vacío. Al residuo se añade etanol (50 ml), entonces se elimina por destilación el etanol con presión atmosférica. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (6,80 g, 98%).

Ejemplo 2

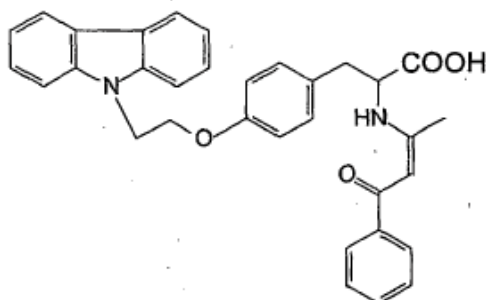
Preparación de éster metílico del ácido 2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-propenilamino)-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico



- 10 A una disolución de hidróxido de potasio (0,17 g, 2,95 mmol) en etanol (20 ml) se añade éster metílico del ácido 2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-propenilamino)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (1,00 g, 2,95 mmol) y 1,2-dibromoetano (5,54 g, 29,50 mmol). Entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 8 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el sólido formado, y entonces se evapora el filtrado a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,22 g, 17%).
- 15

Ejemplo 3 (referencia)

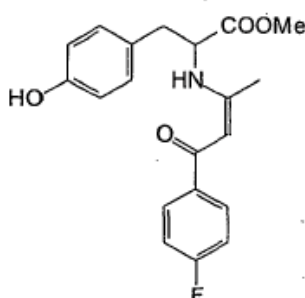
Preparación de ácido 2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-propenilamino)-3-[4-(2-carbazoliletoxi)-fenil]-propiónico (compuesto CS023)



- 5 A una disolución de éster metílico del ácido 2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-propenilamino)-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (0,22 g, 0,49 mmol) y carbazol (0,082 g, 0,49 mmol) en benceno (10 ml) se añade bromuro de tetrabutilamonio (0,08 g) y disolución acuosa de NaOH al 50% (0,084 g, 1,08 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar, se añade benceno (30 ml) y se lava la mezcla con agua (3x30 ml). Entonces se evapora el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,05 g, 20%). HR-EM calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: 518,6123. Hallado: 518,6125. MA calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 76,43%; H, 5,83%; N, 5,40%. Hallado: C, 76,21%; H, 5,85%; N, 5,39%.

Ejemplo 4

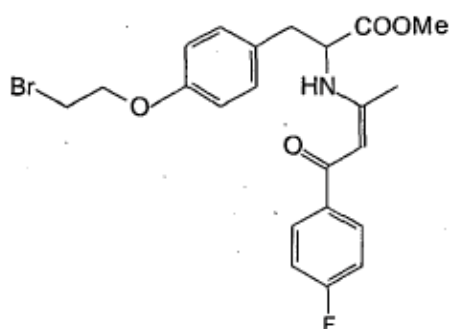
- 10 Preparación de éster metílico del ácido 2-[1-metil-3-oxo-3-(4-fluorofenil)-propenilamino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico



- 15 A una disolución de éster metílico de L-tirosina (4,00 g, 20,51 mmol) en metanol (150 ml) se añade 1-(4-fluorobenzil)acetona (4,06 g, 22,56 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 24 h. Se evapora el disolvente a vacío. Al residuo se añade etanol (50 ml), entonces se elimina por destilación el etanol con presión atmosférica. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (7,03 g, 96%).

Ejemplo 5

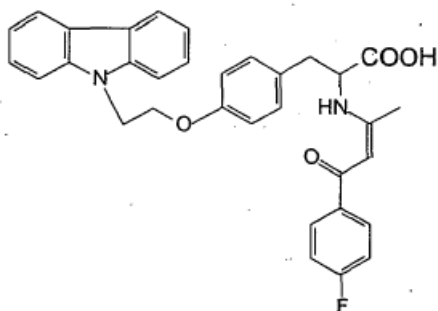
Preparación de éster metílico del ácido 2-[1-metil-3-oxo-3-(4-fluorofenil)-propenilamino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico



- 20 A una disolución de hidróxido de potasio (0,17 g, 2,95 mmol) en etanol (20 ml) se añade éster metílico del ácido 2-[1-metil-3-oxo-3-(4-fluorofenil)-propenilamino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (1,05 g, 2,95 mmol) y 1,2-dibromoetano (5,54 g, 29,50 mmol). Entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 8 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el sólido formado y entonces se evapora el filtrado a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,37 g, 27%).

Ejemplo 6

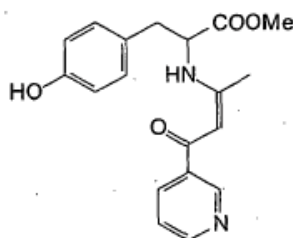
Preparación de ácido 2-[1-metil-3-oxo-3-(4-fluorofenil)-propenilamino]-3-[4-(2-carbazoliletoxi)-fenil]-propiónico



5 A una disolución de éster metílico del ácido 2-[1-metil-3-oxo-3-(4-fluorofenil)-propenilamino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (0,23 g, 0,49 mmol) y carbazol (0,082 g, 0,49 mmol) en benceno (10 ml) se añade bromuro de tetrabutilamonio (0,08 g) y disolución acuosa de NaOH al 50% (0,084 g, 1,08 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar, se añade benceno (30 ml), y se lava la mezcla con agua (3x30 ml). Entonces se evapora el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,06 g, 23%). HR-EM calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_4$: 536,6027. Hallado: 536,6025. MA calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_4$: C, 73,86%; H, 5,45%; N, 5,22%. Hallado: C, 73,63%; H, 5,46%; N, 5,20%.

10 Ejemplo 7

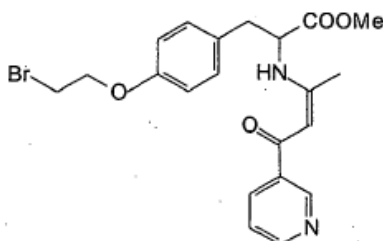
Preparación de éster metílico del ácido 2-[1-metil-3-oxo-3-(3-piridil)-propenilamino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico



15 A una disolución de éster metílico de L-tirosina (4,00 g, 20,51 mmol) en metanol (150 ml) se añade 1-nicotinoilacetona (3,68 g, 22,56 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 24 h. Se evapora el disolvente a vacío. Al residuo se añade etanol (50 ml), entonces se elimina por destilación el etanol con presión atmosférica. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (5,51 g, 79%).

Ejemplo 8

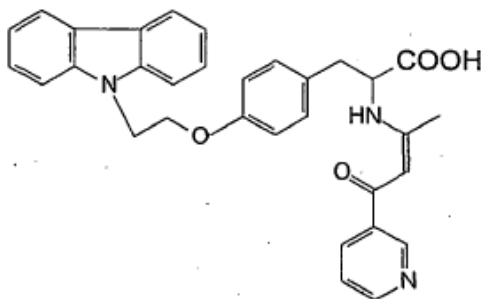
20 Preparación de éster metílico del ácido 2-[1-metil-3-oxo-3-(3-piridil)-propenilamino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico



25 A una disolución de hidróxido de potasio (0,17 g, 2,95 mmol) en etanol (20 ml) se añade éster metílico del ácido 2-[1-metil-3-oxo-3-(3-piridil)-propenilamino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (1,00 g, 2,95 mmol) y 1,2-dibromoetano (5,54 g, 29,50 mmol). Entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 8 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el sólido formado y entonces se evapora el filtrado a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,20 g, 15%).

Ejemplo 9

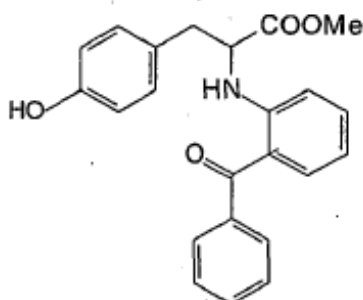
Preparación de ácido 2-[1-metil-3-oxo-3-(3-piridil)-propenilamino]-3-[4-(2-carbazoliletoksi)-fenil]-propiónico



- 5 A una disolución de éster metílico del ácido 2-(1-metil-3-oxo-3-(3-piridil)-propenilamino)-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (0,22 g, 0,49 mmol) y carbazol (0,082 g, 0,49 mmol) en benceno (10 ml) se añade bromuro de tetrabutilamonio (0,08 g) y disolución acuosa de NaOH al 50% (0,084 g, 1,08 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar, se añade benceno (30 ml) y se lava la mezcla con agua (3x30 ml). Entonces se evapora el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,04 g, 16%). HR-EM calculado para C₃₂H₂₉N₃O₄: 519,6001. Hallado: 519,6003. MA calculado para C₃₂H₂₉N₃O₄: C, 73,97%; H, 5,63%; N, 8,09%. Hallado: C, 73,84%; H, 5,65%; N, 8,11%.

Ejemplo 10

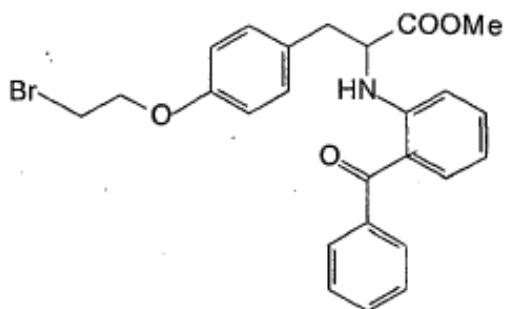
Preparación de éster metílico del ácido 2-((2-benzoilfenil)amino)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico



- 15 A una mezcla de 2-benzoilciclohexanona (90,9 g, 0,45 mol), éster metílico de L-tirosina (78,0 g, 0,40 mol) en anisol (1000 ml) se añade paladio al 5% sobre carbono (20 g), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 2 h mientras que el agua resultante se elimina mediante un aparato Dean-Stark. Se enfría la mezcla hasta 80°C, y se filtra el Pd/C y se lava con anisol (3x60 ml). Se enfría la mezcla hasta 40°C, se añade hexano (1000 ml) y la mezcla se mantiene a -20°C durante 48 h. Se filtra el sólido y se lava con hexano (5x200 ml) para dar el éster metílico del ácido 2-((2-benzoilfenil)amino)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico bruto. El producto bruto se mezcla con 250 ml de metanol y se somete a reflujo durante 30 min. Tras enfriar hasta 0°C, el producto se filtra, se lava con metanol (2x50, ml) y se seca a vacío para dar el compuesto del título (60,2 g, 40,1%).

Ejemplo 11

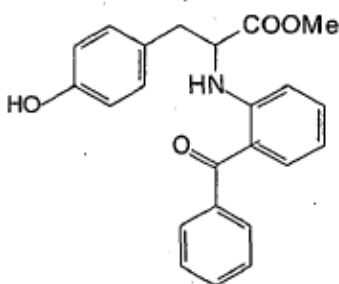
Preparación de éster metílico del ácido 2-((2-benzoilfenil)amino)-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico



- 5 A una disolución de hidróxido de potasio (0,17 g, 2,95 mmol) en etanol (20 ml) se añade éster metílico del ácido 2-((2-benzoylphenil)amino)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (1,11 g, 2,95 mmol) y 1,2-dibromoetano (5,54 g, 29,50 mmol). Entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 8 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el sólido formado y entonces se evapora el filtrado a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,30 g, 21%).

Ejemplo 12 (referencia)

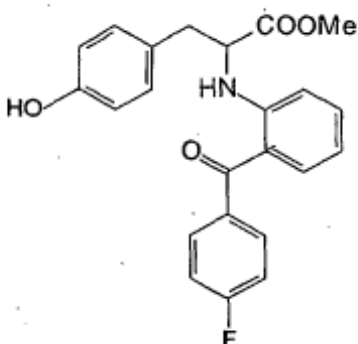
Preparación de ácido 2-((2-benzoylphenil)amino)-3-[4-(2-carbazoliletoksi)-fenil]-propiónico (compuesto CS0381)



- 10 A una disolución de éster metílico del ácido 2-((2-benzoylphenil)amino)-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (0,24 g, 0,49 mmol) y carbazol (0,082 g, 0,49 mmol) en benceno (10 ml) se añade bromuro de tetrabutilamonio (0,08 g) y disolución acuosa de NaOH al 50% (0,084 g, 1,08 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar, se añade benceno (30 ml) y se lava la mezcla con agua (3x30 ml). Entonces se evapora el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,06 g, 22%). HR-EM calculado para C₃₆H₃₀N₂O₄: 554,6453. Hallado: 554,6451. MA calculado para C₃₆H₃₀N₂O₄: C, 77,96%; H, 5,45%; N, 5,05%. Hallado: C, 77,83%; H, 5,46%; N, 5,07%.

Ejemplo 13

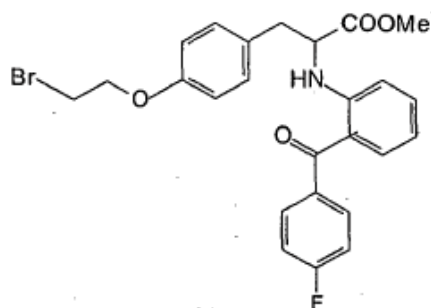
Preparación de éster metílico del ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoyl)fenil)amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico



- 5 A una mezcla de 2-(4-fluorobenzoil)ciclohexanona (99,0 g, 0,45 mol), éster metílico de L-tirosina (78,0 g, 0,40 mol) en anisol (1000 ml) se añade paladio al 5% sobre carbono (20 g), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 2 h mientras que el agua resultante se elimina mediante un aparato Dean-Stark. Se enfría la mezcla hasta 80°C y se filtra el Pd/C y se lava con anisol (3x60 ml). Se enfría la mezcla hasta 40°C, se añade hexano (1000 ml) y la mezcla se mantiene a -20°C durante 48 h. El sólido se filtra y se lava con hexano (5x200 ml) para dar el éster metílico del ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoil)fenil)amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico bruto. El producto bruto se mezcla con 250 ml de metanol y se somete a reflujo durante 30 min. Tras enfriar hasta 0°C, el producto se filtra, se lava con metanol (2x50 ml) y se seca a vacío para dar el compuesto del título (75,6 g, 48,1%).

Ejemplo 14

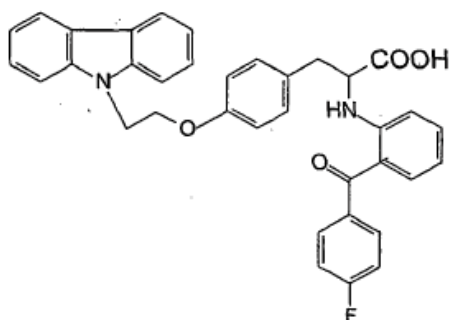
- 10 Preparación de éster metílico del ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoil)fenil)amino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico



- 15 A una disolución de hidróxido de potasio (0,17 g, 2,95 mmol) en etanol (20 ml) se añade éster metílico del ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoil)fenil)amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (1,16 g, 2,95 mmol) y 1,2-dibromoetano (5,54 g, 29,50 mmol). Entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 8 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el sólido formado y entonces se evapora el filtrado a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,56 g, 38%).

Ejemplo 15

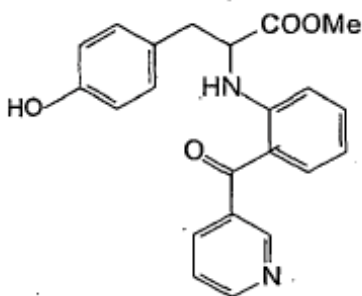
- Preparación de ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoil)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletoxi)-fenil]-propiónico (compuesto CS038)



- 20 A una disolución de éster metílico del ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoil)fenil)amino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (0,25 g, 0,49 mmol) y carbazol (0,082 g, 0,49 mmol) en benceno (10 ml) se añade bromuro de tetrabutilamonio (0,08 g) y disolución acuosa de NaOH al 50% (0,084 g, 1,08 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar, se añade benceno (30 ml) y se lava la mezcla con agua (3x30 ml). Entonces se evapora el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,10 g, 36%). HR-EM calculado para C₃₆H₂₉FN₂O₄: 572,6357. Hallado: 572,6354. MA calculado para C₃₆H₂₉FN₂O₄: C, 75,51%; H, 5,11%; N, 4,89%. Hallado: C, 75,83%; H, 5,10%; N, 4,90%.

Ejemplo 16

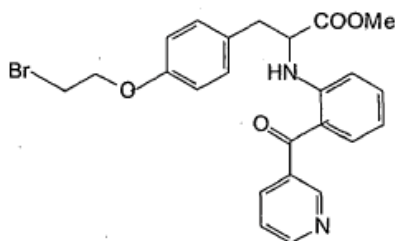
- 30 Preparación de éster metílico del ácido 2-[(2-(nicotinoilfenil)amino)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico



- 5 A una mezcla de 2-nicotinoilciclohexanona (914,0 g, 0,45 mol), éster metílico de L-tirosina (78,0 g, 0,40 mol) en anisol (1000 ml) se añade paladio al 5% sobre carbono (20 g), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 2 h mientras que el agua resultante se elimina mediante un aparato Dean-Stark. Se enfría la mezcla hasta 80°C y se filtra el Pd/C y se lava con anisol (3x60 ml). Se enfría la mezcla hasta 40°C, se añade hexano (1000 ml) y la mezcla se mantiene a -20°C durante 48 h. El sólido se filtra y se lava con hexano (5x200 ml) para dar el éster metílico del ácido 2-((2-nicotinoilfenil)amino)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico bruto. El producto bruto se mezcla con 250 ml de metanol y se somete a reflujo durante 30 min. Tras enfriar hasta 0°C, el producto se filtra, se lava con metanol (2x50 ml) y se seca a vacío para dar el compuesto del título (58,6 g, 39,0%).

10 Ejemplo 17

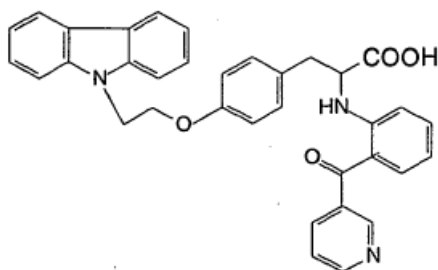
Preparación de éster metílico del ácido 2-((2-nicotinoilfenil)amino)-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico



- 15 A una disolución de hidróxido de potasio (0,17 g, 2,95 mmol) en etanol (20 ml) se añade éster metílico del ácido 2-((2-nicotinoilfenil)amino)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (1,10 g, 2,95 mmol) y 1,2-dibromoetano (5,54 g, 29,50 mmol). Entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 8 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el sólido formado y entonces se evapora el filtrado a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,40 g, 28,2%).

Ejemplo 18

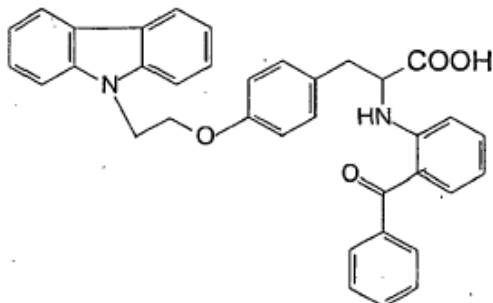
- 20 Preparación de ácido 2-((2-nicotinoilfenil)amino)-3-[4-(2-carbazoliletoxi)-fenil]-propiónico



- 25 A una disolución de éster metílico del ácido 2-((2-nicotinoilfenil)amino)-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (0,24 g, 0,49 mmol) y carbazol (0,082 g, 0,49 mmol) en benceno (10 ml) se añade bromuro de tetrabutilamonio (0,08 g) y disolución acuosa de NaOH al 50% (0,084 g, 1,08 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar, se añade benceno (30 ml) y se lava la mezcla con agua (3x30 ml). Entonces se evapora el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,05 g, 18%). HR-EM calculado para C₃₅H₂₉N₃O₄: 555,6331. Hallado: 555,6329. MA calculado para C₃₅H₂₉N₃O₄: C, 75,66%; H, 5,26%; N, 7,56%. Hallado: C, 75,42%; H, 5,27%; N, 7,53%.

Ejemplo 19 (referencia)

El procedimiento de preparación para aumentar proporcionalmente ácido 2-((2-benzoilfenil)amino)-3-[4-(2-carbazoliletoxi)-fenil]-propiónico

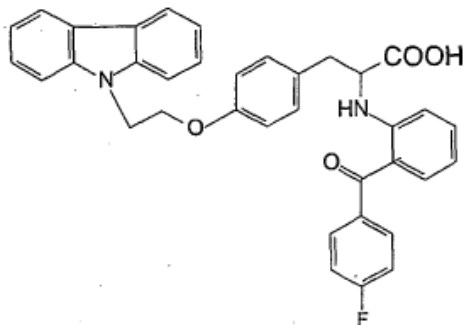


5 A una disolución de carbonato de potasio (2 kg) en acetonitrilo (5000 ml) se añade éster metílico del ácido 2-((2-benzoilfenil)amino)-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (555 g, 1,48 mol) y 1,2-dibromoetano (1000 ml). Entonces se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras eso, la mezcla de reacción se filtra y entonces se evapora el filtrado a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar éster metílico del ácido 2-((2-benzoilfenil)amino)-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (442 g, 62%).

10 A una disolución de éster metílico del ácido 2-((2-benzoilfenil)amino)-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (240 g, 0,49 mol) y carbazol (82 g, 0,49 mol) en benceno (3000 ml) se añade bromuro de tetrabutilamonio (80 g) y disolución acuosa de NaOH al 40% (105 g, 1,05 mol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar, la capa orgánica superior se evapora a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (8:1) como eluyente para dar el compuesto del título (78 g, 28,7%).

Ejemplo 20

El procedimiento de preparación para aumentar proporcionalmente ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoi)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletoxi)-fenil]-propiónico

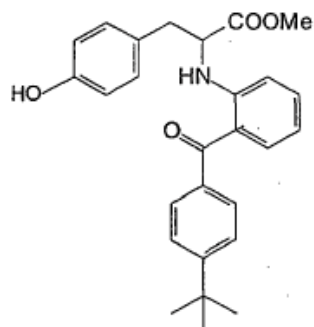


20 A una disolución de carbonato de potasio (2 kg) en acetonitrilo (5000 ml) se añade éster metílico del ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoi)fenil)amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (581 g, 1,48 mol) y 1,2-dibromoetano (1000 ml). Entonces se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras eso, la mezcla de reacción se filtra y entonces el filtrado se evapora a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4: 1) como eluyente para dar éster metílico del ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoi)fenil)amino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (429 g, 58%).

25 A una disolución de éster metílico del ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoi)fenil)amino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (250 g, 0,50 mol) y carbazol (83,5 g, 0,50 mmol) en benceno (3000 ml) se añade bromuro de tetrabutilamonio (80 g) y disolución acuosa de NaOH al 40% (108 g, 1,08 mol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar, la capa orgánica superior se evapora a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (8:1) como eluyente para dar el compuesto del título (91,52 g, 32%).

Ejemplo 21

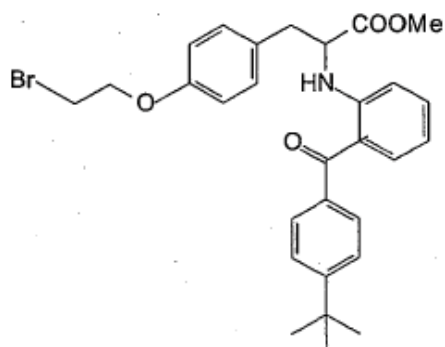
Preparación de éster metílico del ácido 2-[(2-(4-terc-butilbenzoi)fenil)amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico



- 5 A una mezcla de 2-(4-terc-butylbenzoyl)ciclohexanona (116,1 g, 0,45 mol), éster metílico de L-tirosina (78,0 g, 0,40 mol) en anisol (1000 ml) se añade paladio al 5% sobre carbono (20 g), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 2 h mientras que el agua resultante se elimina mediante un aparato Dean-Stark. Se enfría la mezcla hasta 80°C y se filtra el Pd/C y se lava con anisol (3x60 ml). Se enfría la mezcla hasta 40°C, se añade hexano (1000 ml) y la mezcla se mantiene a -20°C durante 48 h. El sólido se filtra y se lava con hexano (5x200 ml) para dar el éster metílico del ácido 2-[(2-(4-terc-butylbenzoyl)fenil)-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico bruto. El producto bruto se mezcla con 250 ml de metanol y se somete a reflujo durante 30 min. Tras enfriar hasta 0°C, el producto se filtra, se lava con metanol (2x50 ml) y se seca a vacío para dar el compuesto del título (70,7 g, 41,0%).

10 Ejemplo 22

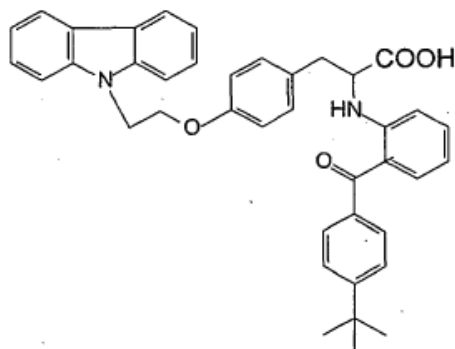
Preparación de éster metílico del ácido 2-[(2-(4-terc-butylbenzoyl)fenil)amino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico



- 15 A una disolución de hidróxido de potasio (0,17 g, 2,95 mmol) en etanol (20 ml) se añade éster metílico del ácido 2-[(2-(4-terc-butylbenzoyl)fenil)amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (1,27 g, 2,95 mmol) y 1,2-dibromoetano (5,54 g, 29,50 mmol). Entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 8 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el sólido formado y entonces se evapora el filtrado a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,67 g, 42%).

Ejemplo 23

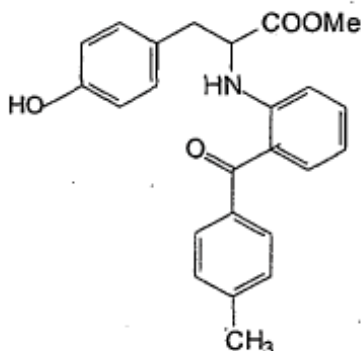
- 20 Preparación de ácido 2-[(2-(4-terc-butylbenzoyl)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletoxi)-fenil]-propiónico (código de laboratorio CS0130090)



5 A una disolución de éster metílico del ácido 2-[(2-(4-terc-butilbenzoyl)fenil)amino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (0,26 g, 0,49 mmol) y carbazol (0,082 g, 0,49 mmol) en benceno (10 ml) se añade bromuro de tetrabutilamonio (0,08 g) y disolución acuosa de NaOH al 50% (0,084 g, 1,08 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar, se añade benceno (30 ml) y se lava la mezcla con agua (3x30 ml). Entonces se evapora el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,14 g, 47%). HR-EM calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$: 610,7496. Hallado: 610,7493. MA calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 78,66%; H, 6,27%; N, 4,59%. Hallado: C, 78,85%; H, 6,24%; N, 4,61%.

10 Ejemplo 24

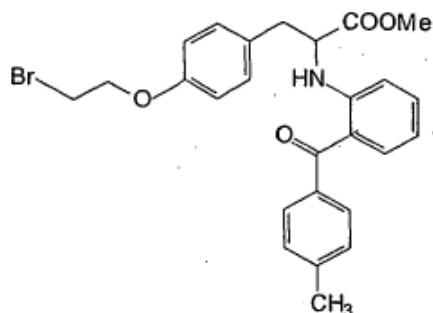
Preparación de éster metílico del ácido 2-[(2-(4-metilbenzoyl)fenil)amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico



15 A una mezcla de 2-(4-metilbenzoyl)ciclohexanona (97,2 g, 0,45 mol), éster metílico de L-tirosina (78,0 g, 0,40 mol) en anisol (1000 ml) se añade paladio al 5% sobre carbono (20 g), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 2 h mientras que el agua resultante se elimina mediante un aparato Dean-Stark. Se enfría la mezcla hasta 80°C y se filtra el Pd/C y se lava con anisol (3x60 ml). Se enfría la mezcla hasta 40°C, se añade hexano (1000 ml) y la mezcla se mantiene a -20°C durante 48 h. El sólido se filtra y se lava con hexano (5x200 ml) para dar el éster metílico del ácido 2-[(2-(4-metilbenzoyl)fenil)-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico bruto. El producto bruto se mezcla con 250 ml de metanol y se somete a reflujo durante 30 min. Tras enfriar hasta 0°C, el producto se filtra, se lava con metanol (2x50 ml) y se seca a vacío para dar el compuesto del título (59,1 g, 38%).

20 Ejemplo 25

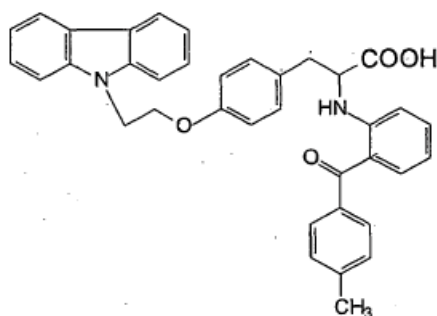
Preparación de éster metílico del ácido 2-[(2-(4-metilbenzoyl)fenil)amino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico



5 A una disolución de hidróxido de potasio (0,17 g, 2,95 mmol) en etanol (20 ml) se añade éster metílico del ácido 2-[(2-(4-metilbenzoi)fenil)amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (1,15 g, 2,95 mmol) y 1,2-dibromoetano (5,54 g, 29,50 mmol). Entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 8 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el sólido formado y entonces se evapora el filtrado a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,78 g, 53%).

Ejemplo 26

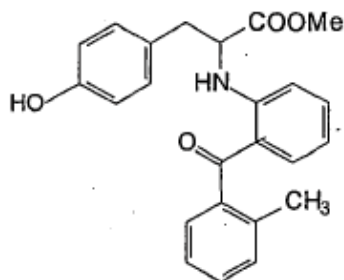
10 Preparación de ácido 2-[(2-(4-metilbenzoi)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletoksi)-fenil]-propiónico (código de laboratorio CS0130080)



15 A una disolución de éster metílico del ácido 2-[(2-(4-metilbenzoi)fenil)amino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (0,24 g, 0,49 mmol) y carbazol (0,082 g, 0,49 mmol) en benceno (10 ml) se añade bromuro de tetrabutilamonio (0,08 g) y disolución acuosa de NaOH al 50% (0,084 g, 1,08 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar, se añade benceno (30 ml) y se lava la mezcla con agua (3x30 ml). Entonces se evapora el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,15 g, 54%). HR-EM calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: 568,6692. Hallado: 568,6693. MA calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 78,15%; H, 5,67%; N, 4,93%. Hallado: C, 78,36%; H, 5,64%; N, 4,91%.

20 Ejemplo 27

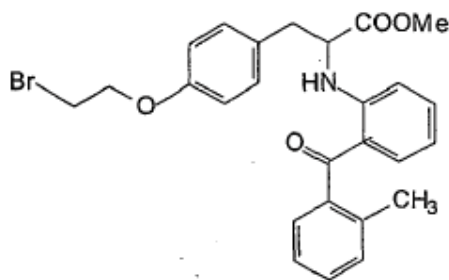
Preparación de éster metílico del ácido 2-[(2-(2-metilbenzoi)fenil)amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico



- 5 A una mezcla de 2-(2-metilbenzoi)ciclohexanona (97,2 g, 0,45 mol), éster metílico de L-tirosina (78,0 g, 0,40 mol) en anisol (1000 ml) se añade paladio al 5% sobre carbono (20 g), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 2 h mientras que el agua resultante se elimina mediante un aparato Dean-Stark. Se enfría la mezcla hasta 80°C y se filtra el Pd/C y se lava con anisol (3x60 ml). Se enfría la mezcla hasta 40°C, se añade hexano (1000 ml) y la mezcla se mantiene a -20°C durante 48 h. El sólido se filtra y se lava con hexano (5x200 ml) para dar el éster metílico del ácido 2-[(2-(2-metilbenzoi)fenil)-amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico bruto. El producto bruto se mezcla con 250 ml de metanol y se somete a reflujo durante 30 min. Tras enfriar hasta 0°C, el producto se filtra, se lava con metanol (2x50 ml) y se seca a vacío para dar el compuesto del título (52,9 g, 34%).

Ejemplo 28

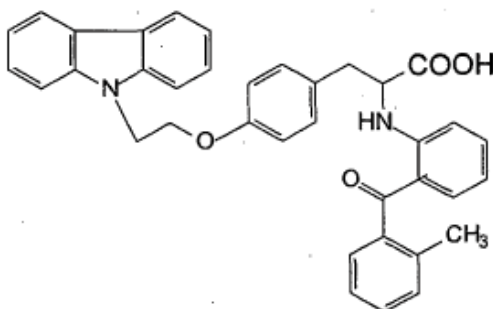
- 10 Preparación de éster metílico del ácido 2-[(2-(2-metilbenzoi)fenil)amino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico



- 15 A una disolución de hidróxido de potasio (0,17 g, 2,95 mmol) en etanol (20 ml) se añade éster metílico del ácido 2-[(2-(2-metilbenzoi)fenil)amino]-3-(4-hidroxifenil)-propiónico (1,15 g, 2,95 mmol) y 1,2-dibromoetano (5,54 g, 29,50 mmol). Entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 8 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el sólido formado y entonces se evapora el filtrado a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,83 g, 57%).

Ejemplo 29

- 20 Preparación de ácido 2-[(2-(2-metilbenzoi)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletoxi)-fenil]-propiónico (código de laboratorio CS01300110)



- 25 A una disolución de éster metílico del ácido 2-[(2-(2-metilbenzoi)fenil)amino]-3-[4-(2-bromoetoxi)-fenil]-propiónico (0,24 g, 0,49 mmol) y carbazol (0,082 g, 0,49 mmol) en benceno (10 ml) se añade bromuro de tetrabutilamonio (0,08 g) y disolución acuosa de NaOH al 50% (0,084 g, 1,08 mmol), entonces se calienta la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar, se añade benceno (30 ml) y se lava la mezcla con agua (3x30 ml). Entonces se evapora el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (4:1) como eluyente para dar el compuesto del título (0,11 g, 39%). HR-EM calculado para C₃₇H₃₂N₂O₄: 568,6692. Hallado: 568,6689. MA calculado para C₃₇H₃₂N₂O₄: C, 78,15%; H, 5,67%; N, 4,93%. Hallado: C, 77,96%; H, 5,68%; N, 4,90%.

Ejemplo 30

El ejemplo del compuesto ácido 2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-propenilamino)-3-[4-(2-carbazoliletoxi)-fenil]-propiónico (compuesto de referencia CS-023), ácido 2-[(2-benzoi)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletoxi)-fenil]-propiónico (referencia CS-0381) y ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoi)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletoxi)-fenil]-propiónico (CS-038) actúan como un agonista del heterodímero de RXR/PPARalfa *in vitro*. Véase la figura 1.

La activación del heterodímero de RXR/PPARalfa por los compuestos indicados se midió mediante el ensayo de indicador de luciferasa. Brevemente, se clonó PPARalfa de longitud completa mediante PCR usando cebadores de oligonucleótidos (5'-acgtgcttctgctcataga-3' (SEC. ID N.º:1) y 5'-cctgagattagccacctccc-3' (SEC. ID N.º:2)) a partir de la célula HepG2. El ADNc amplificado se clonó en un vector de expresión y se secuenció. El indicador se construyó mediante la inserción de un oligonucleótido hibridado que contenía tres copias del elemento de respuesta de PPAR (5'-gatcctctcctttgacctattgaactattacactattga-3' (SEC. ID N.º:3)) en el sentido de 5' del gen de luciferasa en el vector pHD(X3)Luc. Las células CV-1 se transfectaron en placas de 96 pocillos con los vectores de expresión de RXR y PPARalfa junto con el constructo indicador. Se cultivaron las células en medios que contenían el suero deslipidizado durante 24 horas tras la transfección, entonces se añadieron los compuestos sometidos a prueba y control positivo WY (WY14643) disueltos en DMSO. La concentración final de DMSO en el medio de cultivo (200 ul) era del 0,5%. Las células se trataron con compuestos diferentes en concentraciones diferentes tal como se indicó anteriormente durante 24 horas, seguido de ensayo de luciferasa en un lector placas (Fluoroscán, Thermo Life Sciences).

Ejemplo 31

El ejemplo de compuesto ácido 2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-propenilamino)-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (compuesto de referencia CS-023), ácido 2-((2-benzoilfenil)amino)-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (referencia CS-0381) y ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoil)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (CS-038) actúan como un agonista de heterodímero de RXR/PPARgamma *in vitro*. Véase la figura 2.

La activación del heterodímero de RXR/PPARgamma se midió mediante el ensayo de indicador de luciferasa. Brevemente, se clonó PPARgamma de longitud completa mediante PCR usando cebadores de oligonucleótidos (5'-ggggtacctgctcagcagcgtgttcga-3' (SEC. ID N.º:4) y 5'-gctctagatgtggcagtggtcaggac-3' (SEC. ID N.º:5)) a partir de tejido adiposo. El ADNc amplificado se clonó en un vector de expresión y se secuenció. El indicador se construyó mediante la inserción de un oligonucleótido hibridado que contenía 1 copia del elemento de respuesta de PPAR (5'-cgcgttccttccgaacgtgacctttgtctggtcccctttgct-3' (SEC. ID N.º:6)) en el sentido de 5' del gen de luciferasa. Las células CV-1 se transfectaron en placas de 96 pocillos con los vectores de expresión de RXR y PPARgamma junto con el constructo indicador. Se cultivaron las células en medios que contenían el suero deslipidizado durante 24 horas tras la transfección, entonces se añadieron los compuestos sometidos a prueba y control positivo Ros (Rosiglitazona) disueltos en DMSO. La concentración final de DMSO en el medio de cultivo (200 ul) era del 0,5%. Las células se trataron con compuestos diferentes en concentraciones diferentes tal como se indicó anteriormente durante 24 horas, seguido de ensayo de luciferasa en un lector placas (Fluoroscán, Thermo Life Sciences).

Ejemplo 32

El ejemplo de compuesto ácido 2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-propenilamino)-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (compuesto de referencia CS-023), ácido 2-((2-benzoilfenil)amino)-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (referencia CS-0381) y ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoil)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (CS-038) actúan como un agonista de heterodímero de RXR/PPARdelta *in vitro*. Véase la figura 3.

La activación del heterodímero de RXR/PPARdelta se midió mediante el ensayo de indicador de luciferasa. Brevemente, se clonó PPARdelta de longitud completa mediante PCR usando cebadores de oligonucleótidos (5'-ggggtacctgctcagcagcgtgttcga-3' (SEC. ID N.º:4) y 5'-gctctagatgtggcagtggtcaggac-3' (SEC. ID N.º:5)) a partir de tejido adiposo. El ADNc amplificado se clonó en un vector de expresión y se secuenció. El indicador se construyó mediante la inserción de un oligonucleótido hibridado que contenía 1 copia del elemento de respuesta de PPAR (5'-cgcgttccttccgaacgtgacctttgtctggtcccctttgct-3' (SEC. ID N.º:6)) en el sentido de 5' del gen de luciferasa. Las células CV-1 se transfectaron en placas de 96 pocillos con los vectores de expresión de RXR y PPARdelta junto con el constructo indicador. Se cultivaron las células en medios que contenían el suero deslipidizado durante 24 horas tras la transfección, entonces se añadieron los compuestos sometidos a prueba y control positivo 2-Bro (ácido 2-bromohexadecanoico) disueltos en DMSO. La concentración final de DMSO en el medio de cultivo (200 ul) era del 0,5%. Las células se trataron con compuestos diferentes en concentraciones diferentes tal como se indicó anteriormente durante 24 horas, seguido de ensayo de luciferasa en un lector placas (Fluoroscán, Thermo Life Sciences).

Ejemplo 33

El ejemplo de compuesto ácido 2-[(2-(4-metilbenzoil)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (código de laboratorio CS0130080) y ácido 2-[(2-(4-terc-butylbenzoil)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (código de laboratorio CS0130090) actúan como agonista de heterodímeros de RXR/PPAR *in vitro*. Véase la figura 4 (RXR/PPARalfa), la figura 5 (RXR/PPARgamma) y la figura 6 (RXR/PPARdelta).

Ejemplo 34

El ejemplo de compuesto ácido 2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-propenilamino)-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (compuesto de referencia CS-023, también denominado CS-98 en la siguiente figura) y ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoil)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (CS-038 a 30 mg/kg/peso corporal y Rosiglitazona a 4 mg/kg/peso corporal) reducen el nivel de glucosa en sangre en ratón db/db (número de animales =10). Véase la figura 7.

Ejemplo 35

5 El ejemplo de tratamiento de modelo de rata obesa experimental mediante el compuesto ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoyl)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (CS-038) aumenta la sensibilidad frente a insulina en la prueba de tolerancia a la insulina tras un tratamiento con fármaco de 13 días (dosis indicadas en la siguiente figura como mg/kg/peso corporal, Ros significa Rosiglitazona a 4 mg/kg/peso corporal, CS-4 significa CS-038 a 4 mg/kg/peso corporal y CS-30 significa CS-038 a 30 mg/kg/peso corporal; Normal significa rata delgada; Control es rata obesa y todos los tratamientos se llevaron a cabo en ratas obesas; número de animales =10). Véase la figura 8.

Ejemplo 36

10 El ejemplo de tratamiento de modelo de rata obesa experimental mediante el compuesto ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoyl)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (CS-038) aumenta la tolerancia a la glucosa en la prueba de tolerancia a la insulina tras un tratamiento con fármaco de 13 días (dosis indicadas en la siguiente figura como mg/kg/peso corporal, Ros significa Rosiglitazona a 4 mg/kg/peso corporal, CS-4 significa CS-038 a 4 mg/kg/peso corporal y CS-30 significa CS-038 a 30 mg/kg/peso corporal; Normal significa rata delgada; Control es rata obesa y todos los tratamientos se llevaron a cabo en ratas obesas; número de animales =10). Véase la figura 9.

Ejemplo 37

15 El ejemplo de tratamiento de modelo de ratas obesas experimental mediante el compuesto ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoyl)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (CS-038) reduce el contenido en triglicéridos en sangre tras un tratamiento con fármaco de 13 días (dosis indicadas en la siguiente figura como mg/kg/peso corporal; Normal significa rata delgada; Control es rata obesa y todos los tratamientos se llevaron a cabo en ratas obesas; número de animales =10).

Tabla 1:

Grupo de animal	Dosis (mg/kg)	Triglicérido (mg/dl)	Colesterol (mg/dl)
Normal	-	149,6±39,8*	73,1±7,8**
Control	-	233,9±101,6	109,4±26,7
CS038	4	150,3±2,1*	98,4±29,4
CS038	30	143,2±61,8*	86,6±37,7
Ros	4	273,3±87,4	112,7±25,5

En comparación con el grupo normal: *P<0,05, **P<0,01

Ejemplo 38

25 El ejemplo de tratamiento de modelo de ratas obesas experimental mediante el compuesto ácido 2-[(2-(4-fluorobenzoyl)fenil)amino]-3-[4-(2-carbazoliletóxi)-fenil]-propiónico (CS-038) no induce aumentos de grasa abdominal y peso corporal tras un tratamiento con fármaco de 15 días (dosis indicadas en la siguiente figura como mg/kg/peso corporal; Control es rata obesa y todos los tratamientos se llevaron a cabo en ratas obesas; número de animales =10).

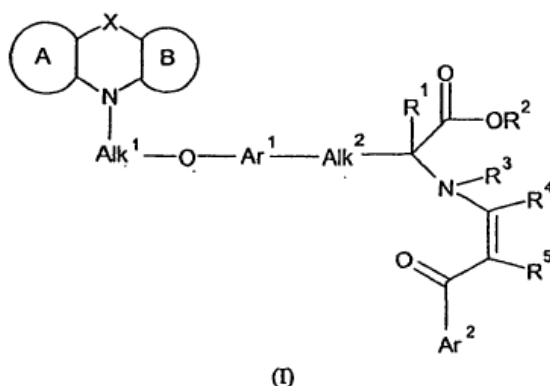
Tabla 2:

Grupo animal	Dosis (mg/kg)	Peso corporal (g)				Peso de grasa abdominal (g)
		0 día	6 días	9 días	15 días	
Con	-	576,5±138,0	569,4±142,1	568,5±145,3	562,7±136,5	60,4±21,0
CS038	4	591,5±130,0	580,8±130,2	575,2±130,6	569,4±122,9	55,8±16,8
CS038	30	580,5±134,9	586,1±143,2	586,5±144,2	578,3±176,8	56,6±21,1
Ros	4	594,9±169,3	604,5±181,4	601,6±183,9	596,4±176,8	63,1±31,4

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

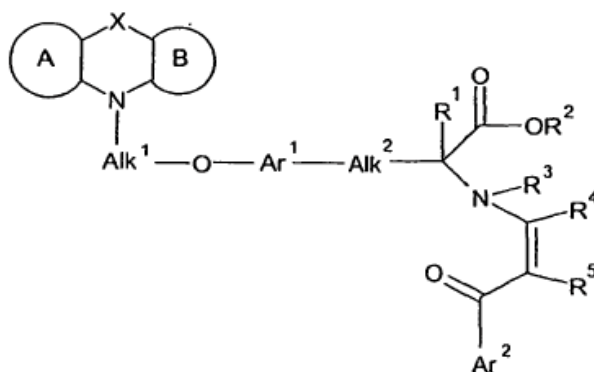
- 5 el anillo A y anillo B, condensados al anillo que contiene X y N, independientemente entre sí representa un anillo cíclico de 5-6 miembros, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterociclilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino o aralquilamino; el anillo A y anillo B pueden ser saturados o contener uno o más dobles enlaces o pueden ser aromáticos; X es un enlace de valencia, CH₂CH₂, CH=CH, O, S, o NR⁶ en el que R⁶ representa H, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- 10 R¹ es H, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterociclilo, OH, halógeno, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino o aralquilamino;
- 15 R² es H, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- R³ es H, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- 20 R⁴ y R⁵ son independientemente H, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterociclilo, OH, halógeno, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino o aralquilamino; R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterociclilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino o aralquilamino;
- 25 Alk¹ representa alquileno C₁₋₆;
- Alk² representa alquileno C₁₋₂;
- Ar¹ representa arileno, heteroarileno, o un grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o arilo.
- 30 Ar² representa un grupo arilo sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o arilo; un heteroarilo, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o arilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

- 35 el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros;
- el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros;
- X es un enlace de valencia, CH₂CH₂, CH=CH, O o S;
- R¹ es H o alquilo;
- R² es H o alquilo;
- R³ es H o alquilo;
- 40 R⁴ y R⁵ son independientemente H o alquilo;
- Alk¹ es alquileno C₂₋₃;
- Alk² es alquileno C₁₋₂;
- Ar¹ es un grupo arileno
- Ar² es un grupo arilo sustituido.

- 45 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
- el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros;
- el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros;

- X es un enlace de valencia, CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, O o S;
 R^1 es H o alquilo;
 R^2 es H o alquilo;
 R^3 es H o alquilo;
- 5 R^4 y R^5 forman un anillo aromático de 6 miembros;
 Alk^1 es alquileno C_{2-3} ;
 Alk^2 es alquileno C_{1-2} ;
 Ar^1 es un anillo aromático de 6 miembros
 Ar^2 es un grupo arilo sustituido.
- 10 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
el anillo A es un anillo de benceno;
el anillo B es un anillo de benceno;
X es un enlace de valencia, CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, O o S;
 R^1 es H;
- 15 R^2 es H;
 R^3 es H;
 R^4 es metilo; R^5 es H;
 Alk^1 es CH_2CH_2 ;
 Alk^2 es CH_2 ;
- 20 Ar^1 es anillo de benceno;
 Ar^2 es anillo de benceno sustituido con uno o más átomos de flúor;
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
el anillo A es un anillo de benceno;
el anillo B es un anillo de benceno;
- 25 X es un enlace de valencia, CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, O o S;
 R^1 es H;
 R^2 es H;
 R^3 es H;
 R^4 y R^5 forman un anillo de benceno;
- 30 Alk^1 es CH_2CH_2 ;
 Alk^2 es CH_2 ;
 Ar^1 es anillo de benceno;
 Ar^2 es anillo de benceno sustituido con uno o más átomos de flúor;
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
el anillo A es un anillo de benceno;
el anillo B es un anillo de benceno;
- 35 X es un enlace de valencia, CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, O o S;
 R^1 es H;
 R^2 es H;
- 40 R^3 es H;
 R^4 es metilo; R^5 es H;
 Alk^1 es CH_2CH_2 ;
 Alk^2 es CH_2 ;
- 45 Ar^1 es anillo de benceno;
 Ar^2 es anillo de piridina sustituido con ninguno, uno o más halógeno.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
el anillo A es un anillo de benceno;
el anillo B es un anillo de benceno;
- 50 X es un enlace de valencia, CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, O o S;
 R^1 es H;
 R^2 es H;
 R^3 es H;
 R^4 y R^5 forman un anillo de benceno;
- 55 Alk^1 es CH_2CH_2 ;
 Alk^2 es CH_2 ;
 Ar^1 es anillo de benceno;
 Ar^2 es anillo de piridina sustituido con ninguno, uno o más átomos de flúor.
8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



(I)

en la que

el anillo A y anillo B, condensados al anillo que contiene X y N, independientemente entre sí representa un anillo cíclico de 5-6 miembros, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, alquenoilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterociclilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino, o aralquilamino; el anillo A y anillo B pueden ser saturados o contener uno o más dobles enlaces o pueden ser aromáticos;

X es un enlace de valencia, CH₂CH₂, CH=CH, O, S, o NR⁶ en el que R⁶ representa H, alquilo, alquenoilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

R¹ es H, alquilo, alquenoilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterociclilo, OH, halógeno, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino, o aralquilamino;

R² es H, alquilo, alquenoilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

R³ es H, alquilo, alquenoilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

R⁴ y R⁵ son independientemente H, alquilo, alquenoilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterociclilo, OH, halógeno, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino, o aralquilamino; R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, alquenoilo, alqueninilo, aralquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, heterociclilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, aralcoxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heteroaralcoxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino, arilamino, o aralquilamino;

Alk¹ representa alquileo C₁₋₆;

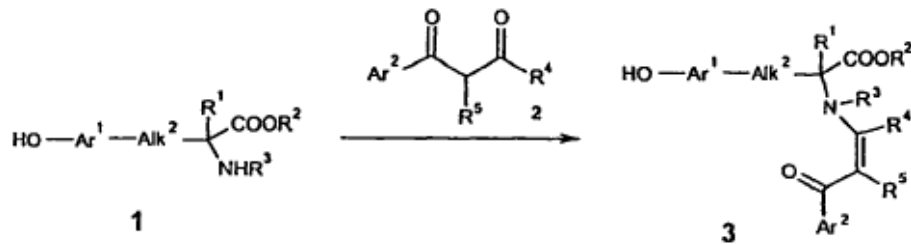
Alk² representa alquileo C₁₋₂;

Ar¹ representa arileno, heteroarileno, o un grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o arilo.

Ar² representa un grupo arilo sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o arilo; un heteroarileno, o un grupo heterocíclico divalente opcionalmente sustituido con ninguno, uno o más de halógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o arilo,

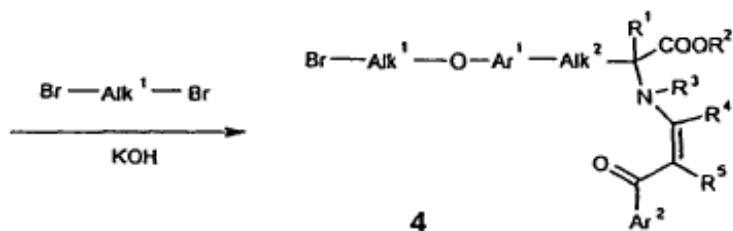
un estereoisómero, enantiómero, diastereómero, hidrato o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que comprende las etapas de:

a) iniciar una reacción de condensación entre el compuesto 1 y la β-dicetona 2 para dar los análogos de amida viníloga 3;

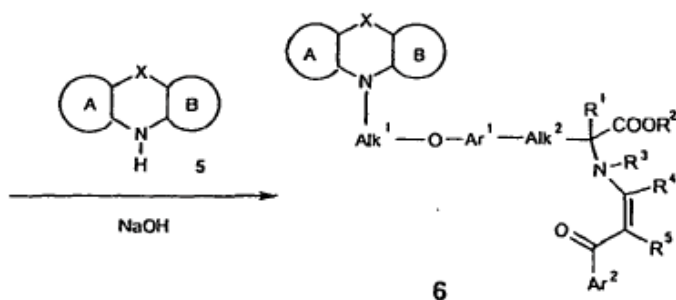


35

b) realizar la O-alkilación de 3 para dar el compuesto 4;



c) realizar la N-alkilación de 4 para dar los derivados de ácido arilalcanoico sustituidos 6.



9. Un procedimiento según la reivindicación 8 en el que:

- 5 (a) la reacción de condensación se lleva a cabo en etanol a temperatura de reflujo;
 (b) la O-alkilación se alcanza mediante el tratamiento de 3 con KOH y dibromoalcano en etanol;
 (c) la N-alkilación se alcanza tratando el compuesto 4 con NaOH y el compuesto 5 en presencia de bromuro de tetrabutilamonio.
10. Una composición farmacéutica para activar receptores nucleares que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que los receptores nucleares comprenden el receptor retinoide X (RXR) y los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR).
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 10 en forma de dosificación unitaria, que comprende desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 200 mg del compuesto.
13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12 en forma de dosificación unitaria, que comprende desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg del compuesto.
14. La composición farmacéutica según la reivindicación 10 que es adecuada para la administración por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar o parenteral.
15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un fármaco para tratar o prevenir un estado mediado por al menos un receptor nuclear.
16. Un uso según la reivindicación 15, en el que los receptores nucleares comprenden un receptor retinoide X (RXR) y receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR).
17. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un fármaco para tratar o prevenir un estado mediado por la actividad reducida de al menos un receptor nuclear.
18. Un uso según la reivindicación 17 en el que dicho estado se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, dislipidemia, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, hipercolesterolemia y obesidad.
19. El uso según la reivindicación 18, en el que el fármaco es para la administración del compuesto en el intervalo de desde 0,05 mg/kg hasta 200 mg/kg de peso corporal por día.
20. El uso según la reivindicación 19, en el que el fármaco es para la administración del compuesto en el intervalo de desde 0,1 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal por día.

21. El uso según la reivindicación 20, en el que el fármaco es para la administración del compuesto en el intervalo de desde 0,1 mg/kg hasta 50 mg/kg de peso corporal por día.
- 5 22. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en un agente hipolipidémico, agente reductor del contenido lipídico, agente modulador del contenido lipídico, agente antidiabético, agente anti-obesidad, agente anti-hipertensor y un inhibidor de la agregación plaquetaria; para la fabricación de un fármaco para tratar o prevenir un estado tal como se define en las reivindicaciones 19 ó 20, en el que dicho compuesto y dicho al menos un agente pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o mediante inyección.
- 10 23. Un uso según la reivindicación 22 para tratar o prevenir un estado en el que el agente hipolipidémico o agente reductor del contenido lipídico o agente modulador del contenido lipídico se selecciona del grupo que consiste en al menos un: inhibidor de MTP, Inhibidor de HMG CoA reductasa, inhibidor de la escualeno sintetasa, derivado de ácido fíbrico, inhibidor de ACAT, inhibidor de lipoxigenasa, inhibidor de la absorción de colesterol, inhibidor del cotransportador de Na⁺ ileal/ácido biliar, regulador por incremento de la actividad de receptor de LDL, agente secuestrante del ácido biliar y ácido nicotínico o un derivado del mismo.
- 15 24. Un uso según la reivindicación 22 para tratar o prevenir un estado en el que al menos un agente antidiabético se selecciona del grupo que consiste en un secretagogo de insulina, un sensibilizador de insulina, una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un antagonista o agonista parcial de PPAR γ , una tiazolidindiona, un inhibidor de P2, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DP4), un inhibidor de SGLT2, una meglitinida, insulina y un péptido 1 similar a glucagón (GLP-1).
- 20 25. Un uso según la reivindicación 22 para tratar o prevenir un estado en el que al menos un agente se selecciona del grupo que consiste en un agente anti-obesidad, un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la reabsorción de serotonina (y dopamina), un inhibidor de P2, un agonista de receptor tiroideo y un agente anoréctico.
- 25 26. Un uso según la reivindicación 22 para tratar o prevenir un estado en el que al menos un agente anti-hipertensor se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de ACE, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de NEP/ACE, un bloqueador de canales de calcio, un bloqueador β -adrenérgico y un diurético.

FIG.1

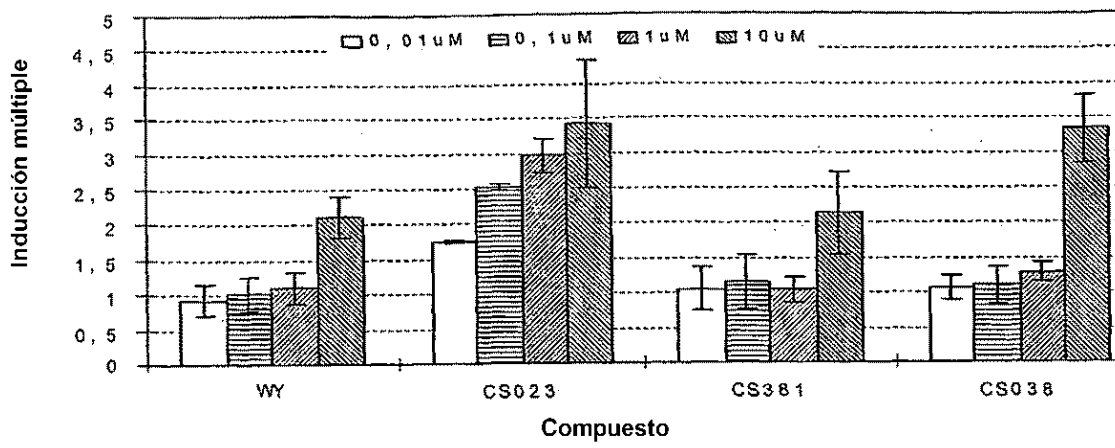


FIG.2

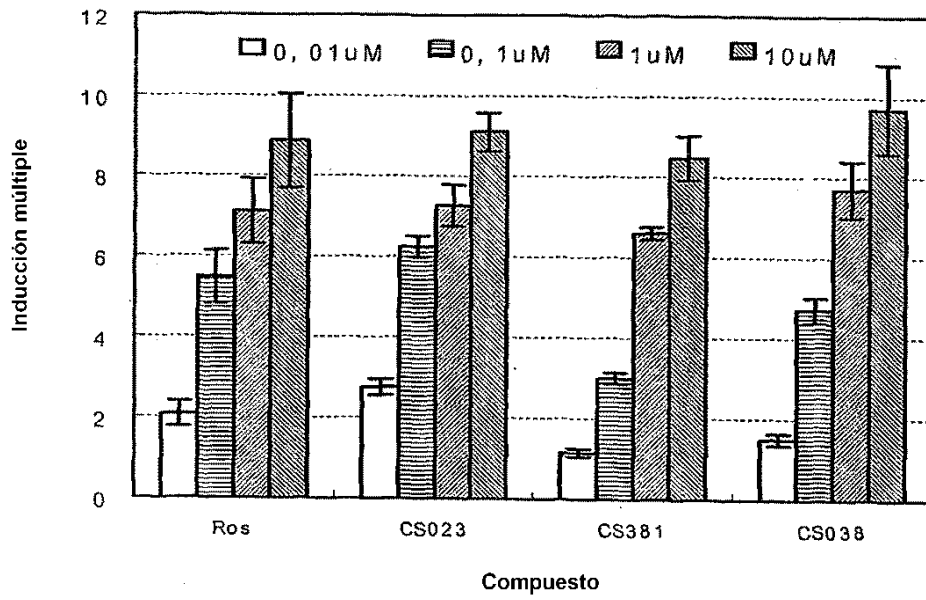


FIG.3

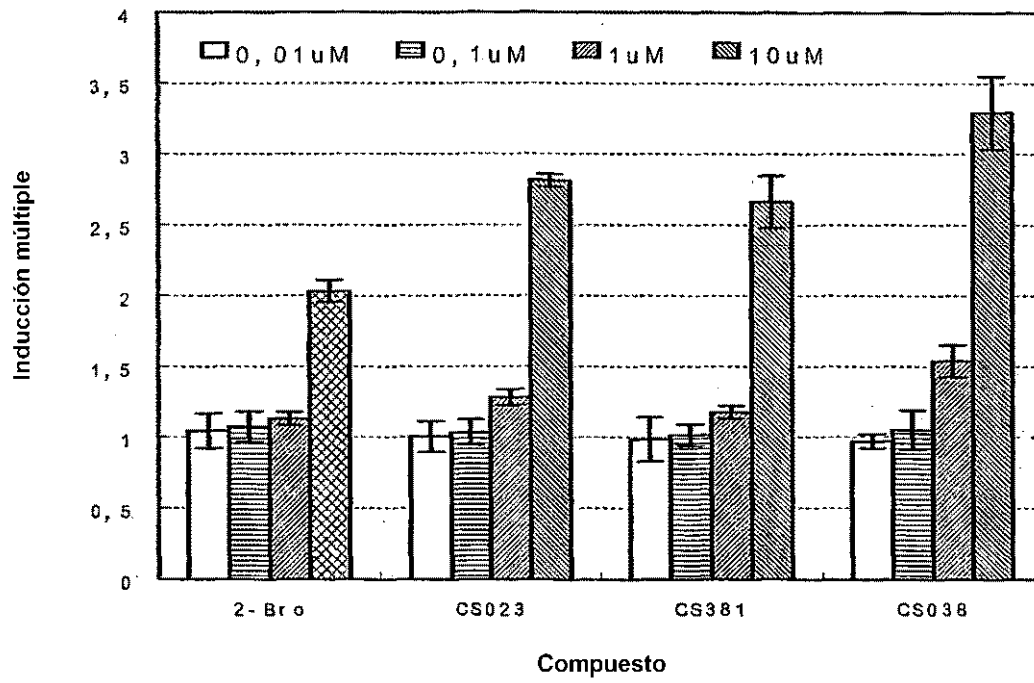


FIG.4

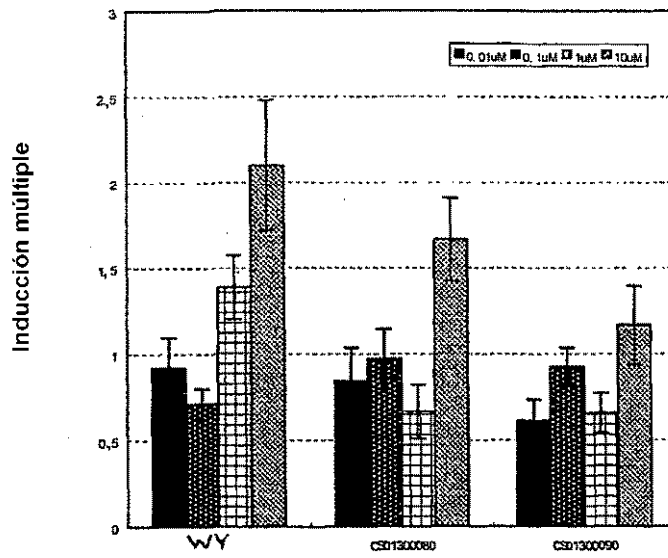


FIG.5

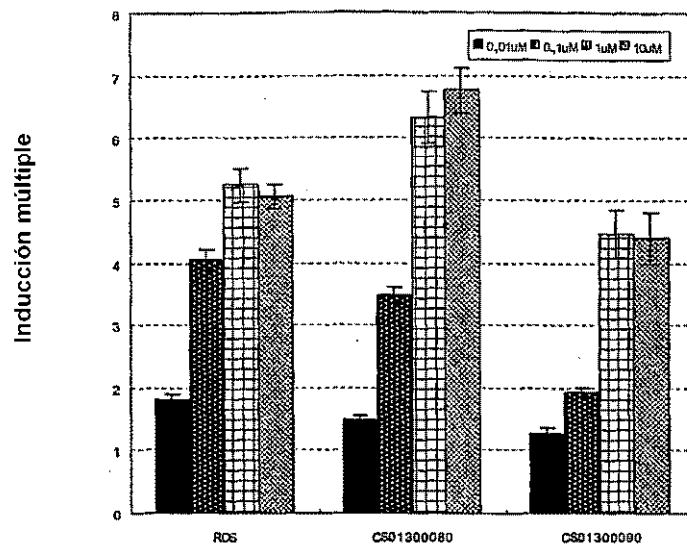


FIG.6

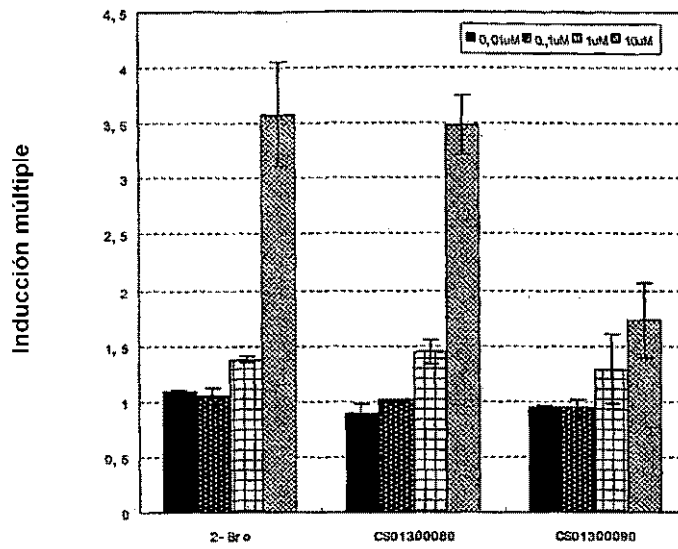


FIG.7

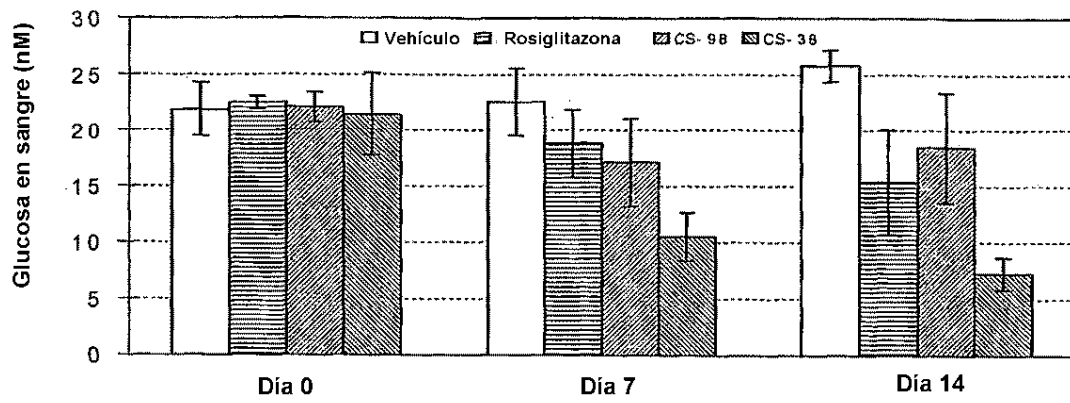


FIG.8

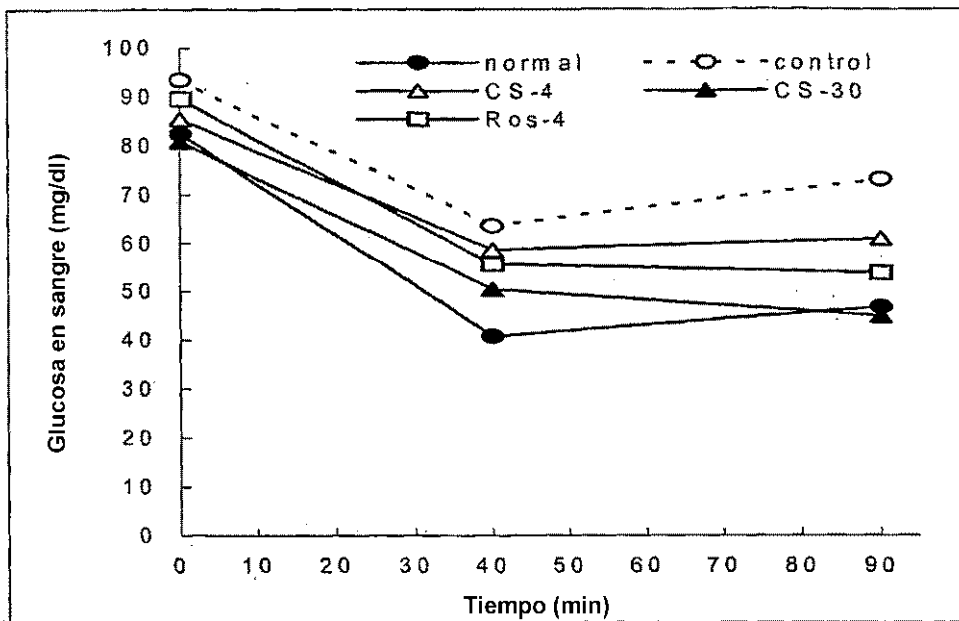


FIG.9

