

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 944**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2007 E 07752982 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2001468**

54 Título: **Análogos de tiazolidindiona**

30 Prioridad:

16.03.2006 US 782894 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2013

73 Titular/es:

**METABOLIC SOLUTIONS DEVELOPMENT
COMPANY LLC (100.0%)
161 East Michigan Avenue, 4th Floor
Kalamazoo, MI 49007 , US**

72 Inventor/es:

**COLCA, GERARD R. y
KLETZIEN, ROLF F.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 397 944 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

Análogos de tiazolidindiona

Campo técnico de la invención

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un análogo de tiazolidindiona selectivo para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por inflamación metabólica.

Antecedentes de la invención

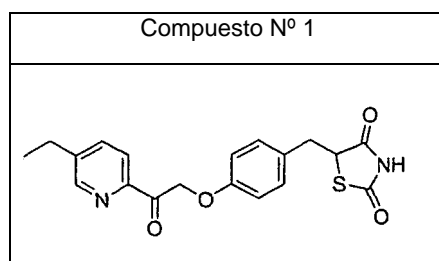
Durante las últimas décadas, los científicos han postulado que PPAR γ es el sitio de acción aceptado generalmente para los compuestos de tiazolidindiona sensibilizadores a la insulina.

10 Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares, que son factores de transcripción activados por ligando que regulan la expresión génica. Los PPAR se han implicado en enfermedades autoinmunitarias y otras enfermedades, por ejemplo, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y gastrointestinales y enfermedad de Alzheimer.

15 El PPAR γ es un regulador clave de la diferenciación de los adipocitos y el metabolismo de los lípidos. El PPAR γ también se encuentra en otros tipos celulares incluyendo fibroblastos, miocitos, células mamarias, precursores de médula ósea humana y macrófagos/monocitos. Además, se ha demostrado la presencia de PPAR γ en macrófagos espumosos en placas ateroscleróticas.

20 Las tiazolidindionas, creadas originalmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2, generalmente presentan alta afinidad como ligandos de PPAR γ . El descubrimiento de que las tiazolidindionas podrían mediar sus efectos terapéuticos mediante interacciones directas con PPAR γ ayudó a establecer el concepto de que el PPAR γ es un regulador clave de la homeostasis de la glucosa y los lípidos. Sin embargo, los compuestos que implican la activación de PPAR γ también inducen la reabsorción de sodio y otros efectos secundarios indeseados. "American Journal of Physiology - Renal Physiology, vol. 290, nº 3, marzo de 2006, páginas F600-F605" describe el uso de pioglitazona para el tratamiento de la inflamación en pacientes con nefropatía diabética avanzada. "Neurobiology of Aging, vol. 25, julio de 2004, páginas S211-S212" describe el uso de pioglitazona para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. "Journal of Neuroinflammation, vol. 1, nº 1, 20 de abril de 2004, página 3" describe el uso de pioglitazona para el tratamiento de la esclerosis múltiple. "Biochemical Pharmacology, vol. 70, nº 2, 15 de julio de 2005, páginas 177-188" sugiere que la actividad antiinflamatoria de los compuestos de TZD está mediada por una ruta diferente de la ruta de PPAR γ , particularmente la ruta mitocondrial. "Expert Opinion On Investigational Drugs, vol. 13, nº 3, marzo de 2004, páginas 215-228" introduce compuestos de TZD, tales como troglitazona, rosiglitazona o pioglitazona como agonistas de PPAR γ y analiza las posibles aplicaciones farmacéuticas de estos compuestos basándose en su capacidad de activar PPAR γ .

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye el Compuesto N° 1



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de la enfermedad de Alzheimer.

Breve descripción de las figuras

35 La FIG. 1 es una representación gráfica de los datos de la Tabla B. Este gráfico ilustra la afinidad de los compuestos ejemplares 1-3 para unirse a PPAR γ .

La FIG. 2 es una representación gráfica de la concentración de pioglitazona y el compuesto 1 a lo largo del tiempo; y una espectroscopía de masas que ilustra el metabolismo *in vivo* de los dos compuestos en ratas.

Descripción detallada de la invención

40 Como se usan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

II. Composiciones farmacéuticas

5 Comúnmente se cree que los compuestos sensibilizadores a la insulina eficaces tienen que tener una alta actividad sobre PPAR γ y, a la inversa, que los compuestos con una actividad reducida sobre PPAR γ producirían una actividad reducida de sensibilización a la insulina. En contra de esta creencia tradicional, los análogos de tiazolidindiona de la presente invención son excepcionalmente eficaces en el tratamiento de enfermedades mediadas por una inflamación metabólica (por ejemplo, diabetes, obesidad central, dislipidemia o similares) u otros trastornos descritos en el presente documento y poseen una interacción reducida con PPAR γ .

10 Sin deseo de quedar ligado a teoría alguna, se cree que los efectos terapéuticos de los análogos de tiazolidindiona de la presente invención se deben a su prevención selectiva de la inflamación producida a nivel de las mitocondrias a diferencia de los compuestos tradicionales que actúan por activación selectiva directa de un factor de transcripción nuclear. Como los análogos de tiazolidindiona de la presente invención funcionan a través de un mecanismo mitocondrial, son útiles en el tratamiento y reducción de la gravedad de la enfermedad de Alzheimer.

En la Tabla A se muestran el Compuesto N $^{\circ}$ 1 y los compuestos comparativos N $^{\circ}$ 2 - 13

Tabla A: Compuesto N $^{\circ}$ 1 y Compuestos Comparativos N $^{\circ}$ 2 a N $^{\circ}$ 13

Compuesto N $^{\circ}$ 1	Compuesto N $^{\circ}$ 2	Compuesto N $^{\circ}$ 3
Compuesto N $^{\circ}$ 4	Compuesto N $^{\circ}$ 5	Compuesto N $^{\circ}$ 6
Compuesto N $^{\circ}$ 7	Compuesto N $^{\circ}$ 8	Compuesto N $^{\circ}$ 9
Compuesto N $^{\circ}$ 10	Compuesto N $^{\circ}$ 11	Compuesto N $^{\circ}$ 12
Compuesto N $^{\circ}$ 13		

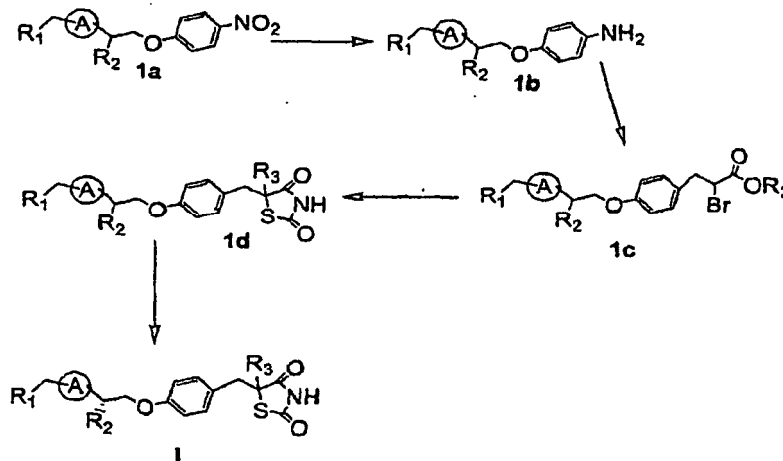
15 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto N $^{\circ}$ 1, en la que el compuesto tiene una actividad sobre PPAR γ del 50 % o menos con respecto a la actividad de la rosiglitazona cuando se dosifica para producir niveles circulantes mayores de 3 mM o que tiene una actividad sobre PPAR γ 10 veces menor que la pioglitazona a la misma dosificación.

20

IV. Esquemas de síntesis generales

El Compuesto N° 1 puede sintetizarse fácilmente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o conocidos, por procedimientos conocidos. En los Esquemas 1 y 2 mostrados a continuación, se proporcionan rutas sintéticas ejemplares para producir el compuesto N° 1.

Esquema 1:

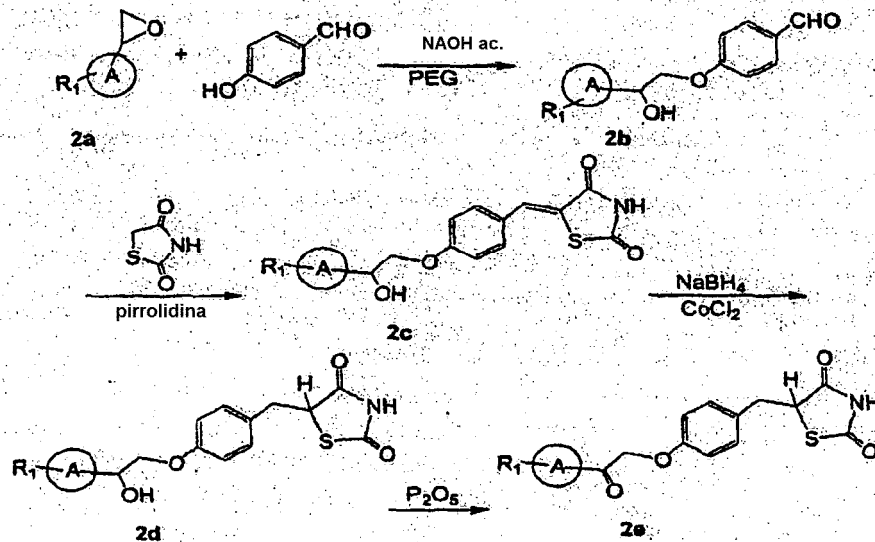


5

En referencia al esquema 1, el material de partida 1a se reduce para formar la anilina 1b. La anilina 1b se diazotiza en presencia de ácido bromhídrico, éster del ácido acrílico y un catalizador, tal como óxido cuproso, para producir el éster del ácido alfa-bromo 1c. El éster del ácido alfa-bromo 1c se cicla con tiourea produciendo la tiazolidindiona racémica 1d. El compuesto N° 1 puede separarse de la mezcla racémica usando cualquier proceso adecuado, tal como HPLC.

10 En el Esquema 2 mostrado a continuación, R₀ es un grupo oxo y R es hidrógeno.

Esquema 2:



15 En referencia al Esquema 2, el material de partida 2a se hace reaccionar con 4-hidroxibenzaldehído en condiciones básicas (por ejemplo, NaOH ac.) para dar una mezcla de alcoholes regioisoméricos 2b que se separan por cromatografía. Los alcoholes regioisoméricos 2b se hacen reaccionar con 2,4-tiazolidindiona usando pirrolidina como base para dar el compuesto 2c. La reducción catalizada por cobalto con borohidruro sódico proporciona el compuesto 2d, que se oxida, por ejemplo, con pentóxido de fósforo, para dar la cetona 2e.

V. Usuarios, formulaciones y administración

Como se ha analizado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como tratamientos para una enfermedad mediada por una inflamación metabólica.

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, comprendiendo estas composiciones cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y comprendiendo opcionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 5 También se entenderá que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento o, cuando sea apropiado, en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo. De acuerdo con la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco incluye, pero sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres o cualquier otro aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesite, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe en el presente documento, o un metabolito o resto del mismo.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que, dentro del alcance de un criterio médico razonable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin efectos indeseados tales como toxicidad, irritación, respuestas alérgicas y similares, y están proporcionadas con una relación razonable de beneficios/riesgos. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un resto o metabolito del mismo con actividad inhibidora.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado en el presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Son ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y no tóxicas sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros procedimientos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. La presente invención también contempla la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos desvelados en el presente documento. Mediante dicha cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando es apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina y se forman usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

20 Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden además un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Excepto en caso de que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como por la producción de cualquier efecto biológico indeseable o la interacción de otra forma de manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes

no tóxicos compatibles tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, saporíferos y aromatizantes, conservantes y antioxidantes, que también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

5 De acuerdo con la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad mediada por una inflamación metabólica.

Las composiciones farmacéuticas, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad mediada por una enfermedad mediada por inflamación metabólica.

10 La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención preferentemente se formulan en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y conseguir uniformidad en la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Sin embargo, se entenderá
15 que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por médico a cargo del caso dentro del alcance de un criterio médico razonable. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la
20 velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o al mismo tiempo que el compuesto específico empleado y factores similares conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, por ejemplo, un mamífero y, más específicamente, un ser humano.

25 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como por medio de polvos, pomadas o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una
30 o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol
35 etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos y
40 aromatizantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes humectantes o de dispersión y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y aceptable para la vía parenteral, por ejemplo, tal como una solución en
45 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer, solución de cloruro sódico isotónica y U.S.P. Además, como disolvente o medio de suspensión convencionalmente se emplean aceites fijos estériles. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como el ácido oleico.

50 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto administrado por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de
55 una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto entonces depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un compuesto administrado por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas inyectables de depósito se fabrican formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como

polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación entre compuesto y polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito dejando atrapado el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferentemente son supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes para retrasar la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonítica y i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificadores y también pueden ser de una composición tal que liberen el principio o principios activos únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos para controlar la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación sólidas también pueden comprender, como ocurre en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la preparación de comprimidos y otros adyuvantes para la fabricación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificadores y también pueden ser de una composición tal que liberen el principio o principios activos únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante necesario o tampón que pueda requerirse. También se contemplan dentro del alcance de la presente invención formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se preparan disolviendo o distribuyendo el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Como se ha descrito de forma general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como tratamientos para una enfermedad mediada por inflamación metabólica.

La actividad, o lo que es más importante, la actividad reducida sobre PPAR γ de un compuesto utilizado en la presente invención como tratamiento de enfermedades mediadas por una inflamación metabólica puede ensayarse de acuerdo con métodos descritos en la técnica de forma general y en los ejemplos del presente documento.

También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden emplearse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse conjuntamente con, antes de o después de uno o más productos terapéuticos o procedimientos médicos deseados distintos. La combinación particular de terapias (productos terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de algún efecto adverso). Como se usan en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular se consideran "apropiados para la enfermedad, o afección, que se está tratando".

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprendiera ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas en la presente invención variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad presente normalmente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente en general, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para aplicar dicho dispositivo implantable como un recubrimiento. En otro aspecto adicional, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente en general, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En las Patentes de Estados Unidos 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121 se describen recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos. Los recubrimientos normalmente son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polidimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno-acetato de vinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos opcionalmente pueden cubrirse adicionalmente con una capa de revestimiento adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada a la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto N° 1 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer' en una muestra biológica o un paciente (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), comprendiendo dicho procedimiento administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con una composición farmacéutica que comprende un compuesto N° 1. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido a partir de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. Para que la invención descrita en el presente documento pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos solo se proporcionan con fines ilustrativos y no deben considerarse limitantes de la presente invención de forma alguna.

VI. Ejemplos

Ejemplo 1: Formulación de Composiciones Farmacéuticas

Una composición farmacéutica que incluye el compuesto N° 1 puede producirse, por ejemplo, formando comprimidos

- a. entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg del compuesto N° 1, por ejemplo, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, o entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 60 mg;
- b. carboximetilcelulosa o carmelosa;
- c. esterato de magnesio,
- d. hidroxipropil celulosa; y
- e. lactosa monohidrato.

50 Ejemplo 2a: Ensayos para Medir la Activación Reducida del Receptor PPAR γ

Aunque en general se cree que la activación del receptor PPAR γ es un criterio de selección para seleccionar moléculas que pueden tener una farmacología antidiabética y sensibilizadora a la insulina, la presente invención descubre que la activación de este receptor sería un criterio de selección negativo. Se elegirán moléculas de este espacio químico porque tienen una activación reducida, no selectiva, de PPAR γ . Los compuestos óptimos tendrán una potencia reducida al menos 10 veces en comparación con la pioglitazona y menos de un 50 % de la activación completa producida por la rosiglitazona en ensayos realizados *in vitro* para la transactivación del receptor PPAR γ . Estos ensayos se realizarán evaluando en primer lugar las interacciones directas de las moléculas con el dominio de unión al ligando de PPAR γ . Esto se hará con un kit de interacción comercial que mide la interacción directa por fluorescencia usando

rosiglitazona como control positivo. Otros ensayos se realizarán de una manera similar a la descrita por Lehmann et al. [Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA: An Antidiabetic thiazolidindiona is a High Affinity Ligand for Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) J. Biol. Chem.(1995) 270: 12953] pero usarán luciferasa como indicador, como en Vosper et al. [Vosper, H., Khoudoli, GA, Palmer, CN (2003) The peroxisome proliferators activated receptor d is required for the differentiation of THP-1 monocytic cells by phorbol ester. Nuclear Receptor 1:9]. Se disolverán soluciones madre de compuestos en DMSO y se añadirán a los cultivos celulares a concentraciones finales de 0,1 a 100 mM y la activación relativa se calculará como inducción del gen indicador (luciferasa) corregida por la expresión del plásmido de control (codificante de galactosidasa). Como compuestos de referencia se usarán pioglitazona y rosiglitazona como se ha descrito anteriormente.

Además de mostrar una activación reducida del receptor PPAR γ *in vitro*, los compuestos no producirán una activación significativa del receptor en animales. Los compuestos administrados para conseguir un efecto completo para las acciones sensibilizadoras a la insulina *in vivo* (véase más adelante) no aumentarán la activación de PPAR γ en el hígado, como se mide por la expresión de aP2, un biomarcador para la adipogénesis ectópica en el hígado [Matsusue K, Haluzik M, Lambert G, Yim S-H, Oksana Gavrilova O, Ward JM, Brewer B, Reitman ML, Gonzalez FJ. (2003) Liver-specific disruption of PPAR in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. J. Clin. Invest.; 111: 737] a diferencia de la pioglitazona y la rosiglitazona, que aumentan la expresión de aP2 en estas condiciones.

Las farmacologías sensibilizadora a la insulina y antidiabética se miden en el ratón KKA^Y como se ha notificado anteriormente [Hofmann, C., Lornez, K., y Colca, J.R. (1991). Glucose transport deficiency corrected by treatment with the oral anti-hyperglycemic agent Pioglitazone. Endocrinology, 129:1915-1925.] Los compuestos se formulan en carboximetilcelulosa sódica al 1 % y tween 20 al 0,01 % y se administran diariamente por sonda oral. Después de 4 días de tratamiento una vez al día, se extraen muestras de sangre de tratamiento a partir del seno retroorbital y se analiza la glucosa, los triglicéridos y la insulina como se describe en Hofmann et al. Las dosis de compuestos que producen al menos un 80 % de la reducción máxima de glucosa, triglicéridos e insulina no aumentarán significativamente la expresión de aP2 en el hígado de esos ratones.

Ejemplo 2b: Medición de la Activación del Receptor PPAR γ

La capacidad del compuesto N^o 1 y de varios compuestos comparativos, mostrados en la Tabla A, para unirse a PPAR γ se midió usando un ensayo de unión comercial (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) que mide la capacidad de los compuestos de ensayo para unirse al complejo PPAR-LBD/Fluormone PPAR Green. Estos ensayos se realizaron en tres ocasiones usando cada ensayo cuatro pocillos distintos (por cuadruplicado) a cada concentración de compuesto ensayado. Los datos son las medias y ETM de los valores obtenidos a partir de los tres experimentos. En cada experimento se usó rosiglitazona como control positivo. Los compuestos se añadieron a las concentraciones mostradas, que varían de 0,1 a 100 micromolar. En la Tabla B, "-" indica que no se dispone de datos.

Tabla B: Activación de PPAR γ .

Compuesto (μ M)	0,01 μ M	0,03 μ M	0,1 μ M	0,3 μ M	1 μ M	3 μ M	10 μ M	50 μ M	100 μ M
Rosiglitazona	230 (13)	208 (15)	169 (15)	138 (5)	-	93 (2)	83 (2)	76 (4)	74 (5)
Compuesto 1	-	-	227 (1)	232 (8)	223 (12)	228 (6)	207 (13)	174 (28)	170 (35)
Compuesto 2	-	-	231 (15)	233 (15)	238 (12)	236 (13)	223 (11)	162 (8)	136 (11)
Compuesto 3	-	-	226 (17)	221 (10)	203 (15)	185 (17)	134 (1)	88 (6)	77 (7)
Compuesto 4	-	-	236 (13)	230 (14)	234 (11)	224 (15)	200 (8)	122 (21)	91 (11)
Compuesto 5	-	-	235 (8)	230 (10)	228 (9)	226 (8)	212 (11)	132 (12)	106 (7)
Compuesto 6	-	-	246 (7)	246 (9)	233 (11)	223 (7)	198 (10)	126 (17)	99 (12)
Compuesto 7	-	-	249 (9)	246 (5)	248 (13)	237 (7)	210 (9)	144 (15)	105 (10)
Compuesto 8	-	-	237 (6)	243 (5)	239 (5)	241 (10)	233 (7)	199 (15)	186 (16)

35

(Continuación)

Compuesto (μM)	0,01 μM	0,03 μM	0,1 μM	0,3 μM	1 μM	3 μM	10 μM	50 μM	100 μM
Compuesto 9	-	-	237 (5)	237 (4)	239 (13)	233 (9)	234 (12)	189 (19)	164 (20)
Compuesto 10	-	-	245 (2)	239 (2)	240 (2)	234 (3)	219 (5)	126 (3)	93 (3)
Compuesto 11	-	-	230 (12)	227 (9)	232 (12)	229 (10)	165 (10)	128 (30)	78 (3)
Compuesto 12	-	-	243 (3)	222 (4)	198 (6)	155 (8)	112 (12)	80 (2)	85 (3)
Compuesto 13	-	-	244 (9)	243 (10)	229 (20)	230 (13)	204 (12)	148 (23)	108 (5)

5 Haciendo referencia a la FIG. 1 y a la Tabla B, los compuestos 1 y 2 mostraron una unión particularmente deficiente a PPAR γ . También se observó especificidad estereoquímica para la activación de PPAR γ en la disparidad entre la unión a PPAR γ de estereoisómeros, compuesto 2 y compuesto 3, como se ha mostrado anteriormente en la Tabla B. Obsérvese que los estereoisómeros 2 y 3 difieren en gran medida en su capacidad de unirse al dominio de unión al ligando de PPAR γ .

10 **Ejemplo 3a: Glucosa, Insulina y Triglicéridos en Ratones KKAy Diabéticos Tratados con el Compuesto N° 1 y varios Compuestos Comparativos**

15 Las farmacologías sensibilizadora a la insulina y antidiabética se miden en el ratón KKA^Y como se ha notificado anteriormente [Hofmann, C., Lornez, K., y Colca, J.R. (1991). Glucose transport deficiency corrected by treatment with the oral anti-hyperglycemic agent Pioglitazone. *Endocrinology*, 129:1915-1925.]. Los compuestos se formulan en carboximetilcelulosa sódica al 1 % y tween 20 al 0,01 % y se administran diariamente por sonda oral. Después de 4 días de tratamiento una vez al día, se extraen muestras de sangre del seno retroorbital y se analizan la glucosa, los triglicéridos y la insulina como se describe en Hofmann et al. Las dosis de compuestos que producen al menos un 80 % de la reducción máxima de glucosa, triglicéridos e insulina no aumentarán significativamente la expresión de aP2 en el hígado de esos ratones.

20 **Ejemplo 3b: Glucosa, Insulina y Triglicéridos en Ratones KKAy Diabéticos Tratados con el Compuesto N° 1 y varios Compuestos Comparativos**

25 Los compuestos se formularon por suspensión y se administraron por vía oral a ratones KKAy a 93 mg/kg durante 4 días. Los compuestos primero se disolvieron en DMSO y después se pusieron en una suspensión acuosa que contenía DMSO al 7-10 %, metilcarboxilcelulosa sódica al 1 % y Tween 20 al 0,01 %. El quinto día, los ratones se dejaron en ayunas y se obtuvieron muestras de sangre aproximadamente 18 horas después de la última dosis. Los parámetros se midieron por métodos de ensayo convencionales. Los datos son medias y ETM N=6-12 ratones.

Tabla C: Glucosa, Insulina y Triglicéridos en Ratones KKAy Diabéticos Tratados con Compuesto Ejemplar

Compuesto	Glucosa (mg/dl)	Insulina (ng/ml)	Triglicéridos (ms/dl)
Vehículo	696 +/- 19	13,5 +/- 2,3	344 +/- 29
1	402 +/- 25*	7,6 +/- 1,9*	115 +/- 18*
2	428 +/- 17*	5,7 +/- 1,6*	187 +/- 29*
3	388 +/- 38*	7,2 +/- 1,9*	148 +/- 23*
6	694 +/- 63	11,1 +/- 1,6	298 +/- 49
7	631 +/- 7	16,3 +/- 1,2	374 +/- 15
8	756 +/- 31	12,8 +/- 2,6	465 +/- 64
9	740 +/- 37	14,8 +/- 2,5	354 +/- 43
11	662 +/- 40	18,9 +/- 1,6	476 +/- 106

Haciendo referencia a la Tabla C anterior, se observa que aunque los compuestos 6 y 7 se unen mejor a PPAR γ , no

son tan eficaces como los compuestos 1 y 2 para reducir los niveles de glucosa, insulina y triglicéridos.

Una observación clave con respecto a la estereoquímica es que, a diferencia de lo declarado en la bibliografía, el grupo R₂ es más crítico para reducir la actividad de PPAR_γ que el grupo R₃ de fórmula I. Además, a diferencia de la predicción por el dogma actual en este campo, la unión al dominio de unión al ligando de PPAR_γ no es un pre-requisito para la actividad antidiabética. De esta manera, aunque los compuestos estereoisoméricos 2 y 3 difieren en gran medida en su capacidad para unirse a PPAR_γ (véanse las Tablas B y C), tienen actividad antidiabética equivalente (véase la Tabla C).

Por lo tanto, los compuestos moderadores de PPAR_γ serán más eficaces para el tratamiento de enfermedades producidas por inflamación metabólica tales como diabetes y síndrome metabólico al limitar los efectos secundarios atribuibles a la activación directa y parcial de factores de transcripción nuclear.

Ejemplo 3c: Glucosa, Insulina y aP2 en Ratones KKAy diabéticos Tratados con el Compuesto 1 o Rosiglitazona

A ratones KKAy se les administraron durante 7 días 20 mg de rosiglitazona (control positivo) y 100 mg/kg de compuesto 1 en suspensión (metilcarboximetil celulosa sódica al 1 %/Tween 80 al 0,01 %). El 8º día, se midieron los niveles de glucosa e insulina en ayunas, véase la Tabla D. Se aisló el hígado y se usó para medir el ARNm hepático para aP2, un biomarcador para la activación de PPAR_γ *in vivo*. De forma coherente con la baja unión del compuesto 1 y el compuesto 2, que es un metabolito del compuesto 1, hubo poca activación de PPAR_γ en comparación con el control positivo. Los datos son medias y (ETM) para 8 ratones/grupo.

Tabla D: Glucosa, insulina y aP2 en ratones KKAy diabéticos tratados con el compuesto 1 o rosiglitazona.

	Control	Rosiglitazona	Compuesto 1
Glucosa (mg/dl)	409 (85)	320 (98)	291 (69)
Insulina (ng/ml)	21,5 (6,7)	3,4 (1,6)	1,9 (0,6)
aP2 (expresión relativa en hígado)	1,1 (0,1)	21,9 (5,4)	5,7 (1,8)

Como los compuestos de la presente invención producen una activación reducida de PPAR_γ, se prevé que estos compuestos sean adecuados para su uso en combinación con otros compuestos que tienen actividad antidiabética, tal como metformina, inhibidores de DDP-4 u otros agentes antidiabéticos que actúan por diferentes mecanismos para aumentar las acciones o secreciones de GLP1 o insulina. Debido específicamente a la interacción reducida con PPAR_γ, estos compuestos también serán útiles para tratar la dislipidemia asociada con enfermedades inflamatorias metabólicas al combinarse particularmente bien con estatinas reductoras de lípidos tales como atorvastatina o similares. También se prevé que la combinación de un compuesto de fórmula I y otros compuestos antidiabéticos sea más eficaz en el tratamiento de la diabetes que combinaciones con compuestos activadores de PPAR, ya que evitarán los efectos secundarios asociados con la activación de PPAR_γ que pueden incluir expansión de volumen, edema y pérdida ósea.

Ejemplo 4: Metabolismo del Compuesto 1 en Ratas

Haciendo referencia a la FIG. 2, la administración del compuesto 1 genera, *in vivo*, un metabolito primario que es el compuesto 2 de la Tabla A. Se administraron compuesto 1 y clorhidrato de pioglitazona a ratas Sprague Dawley normales y se usó HPLC/espectroscopía de masas para evaluar los metabolitos de alcohol. Mientras que la pioglitazona se metabolizó dando los dos estereoisómeros (compuestos 2 y 3), el compuesto 1 se metabolizó selectivamente dando el compuesto 2 (véase la FIG. 2), también un compuesto modulador de PPAR_γ (Tabla B). Los metabolitos se midieron por HPLC/EM quiral.

Ejemplo 5: Datos físicos para el Compuesto 1 y Varios Compuestos Comparativos

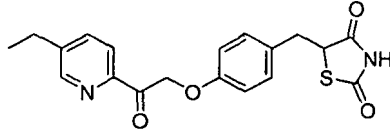
Se midieron los datos físicos de varios compuestos de la Tabla A usando espectroscopía de masas y HPLC y se registran en la Tabla E. Condiciones de HPLC: Agilent 1100 C 18; Disolvente A = agua (TFA al 0,1 %); Disolvente B Acetonitrilo (TFA al 0,07 %); Gradiente 10 minutos de 95 % de A a 95 % de B; 5 minutos de reposo y después recirculación; detección UV a 214 y 250 nm.

Tabla E:

Compuesto N°	Tiempo de retención* (minutos)	Espectro de masas
1	7,63	EN +371,1 m/z (M+1) EN - 369,1 (M-1)
2	5,13	EN +373,1 m/z (M+1) EN - 371,1 (M-1)
3	5,14	EN +373,0 m/z (M+1) EN - 371,1 (M-1)
4	5,84	EN +371,2 m/z (M+1) EN - 369,2 (M-1)
5	5,51	EN +387,3 m/z (M+1) EN - 385,3 (M-1)
6	5,77	EN +371,2 m/z (M+1) EN - 369,2 (M-1)
7	5,82	EN +371,2 m/z (M+1) EN - 369,2 (M-1)
8	5,52	EN +387,3 m/z (M+1) EN - 385,3 (M-1)
9	5,52	EN +387,2 m/z (M+1) EN - 385,2 (M-1)
10	8,02	EN +385,1 m/z (M+1) EN - 383,1 (M-1)
11	6,015	EN +427,0 m/z (M+1) EN - 425,1 (M-1)
12	5,77	EN +429,1 m/z (M+1) EN - 427,1 (M-1)
13	5,29	EN +399,1 m/z (M+1) EN - 397,1 (M-1)

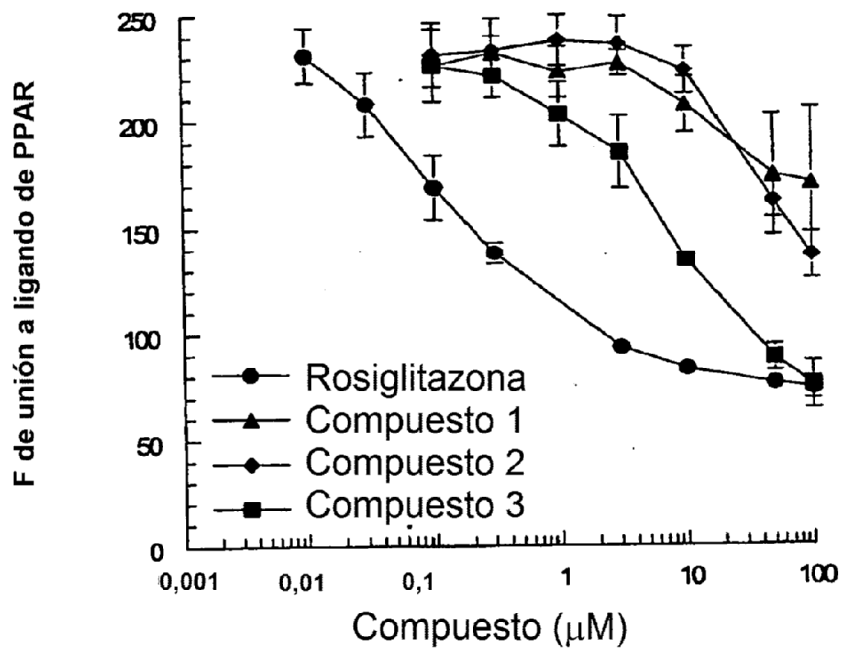
REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que incluye el compuesto N° 1

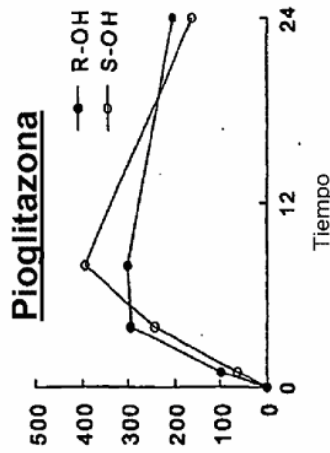


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de la enfermedad de Alzheimer.

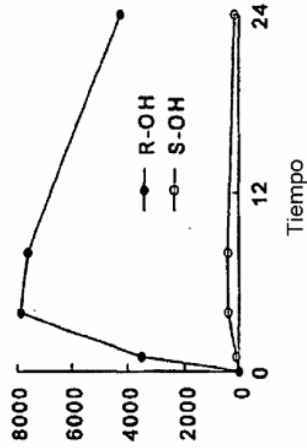
FIGURA 1



Horas transcurridas desde la dosificación oral en ratas



Compuesto 1



La dosificación con el compuesto 1 produce el compuesto 2

