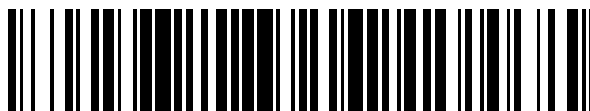


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 313**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/34** (2006.01)

**A61K 31/425** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2008 E 08832210 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2203433**

54 Título: **5-(4-(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi)bencil)tiiazolidin-2,4-diona para uso en el tratamiento de la diabetes**

30 Prioridad:

**14.09.2007 US 972639 P**

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

**15.03.2013**

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.;  
GADWOOD, ROBERT, C. y  
PARKER, TIM**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 398 313 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**

5-(4-(2-(3-Metoxifenil)-2-oxoetoxi)bencil)tiazolindin-2,4-diona para uso en el tratamiento de la diabetes

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye análogos selectivos de tiazolidindiona para uso en el tratamiento y en la prevención de la diabetes.

**Antecedentes de la invención**

Durante las últimas décadas, los científicos han postulado que PPAR $\gamma$  es el sitio de acción generalmente aceptado para los compuestos de tiazolidindiona sensibilizantes de 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 ligandos que regulan la expresión genética. Los PPAR se han relacionado con enfermedades autoinmunes y con otras enfermedades, es decir diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y gastrointestinal y enfermedad de Alzheimer.

15 PPAR $\gamma$  es un regulador clave de la diferenciación de los adipocitos y del metabolismo de los lípidos. PPAR $\gamma$  también se encuentra en otros tipos de células que incluyen fibroblastos, miocitos, células de mama, precursores de la médula ósea humana y macrófagos/monocitos. Además, PPAR $\gamma$  se ha presentado en células espumosas de macrófagos en las placas ateroscleróticas.

20 Las tiazolidindionas, desarrolladas originalmente para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, presentan por lo general alta afinidad como ligandos al PPAR $\gamma$ . El descubrimiento de que las tiazolidindionas podrían mediar sus efectos terapéuticos a través de interacciones directas con el PPAR $\gamma$  ayudó a establecer el concepto de que el PPAR $\gamma$  es un regulador clave de la glucosa y de la homeostasis de los lípidos. Sin embargo, los compuestos que implican la activación del PPAR $\gamma$  también desencadenan la reabsorción de sodio y de otros efectos secundarios desagradables. El documento EP 0 549 365 A1 describe compuestos de tiazolidina que proporcionan actividades antidiabéticas. Current Medical Research and Opinions, Vol. 19, N° 6, 2003, 532-539 informa sobre los efectos de la Pioglitazona en el control metabólico y en la presión sanguínea de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. J. Med. Chem. 1996, 39, 5053-5063 informa sobre la síntesis y la actividad biológica de los metabolitos del agente antidiabético, antihiper glucémico Pioglitazona. Drug Res. 40 (I) N° 1 (1990), 37-42 informa sobre la síntesis y la actividad hipoglucémica de las 5-[4-(piridil alcoxi)bencil]-2,4-tiazolidindionas. El documento EP 0 008 203 A1 sugiere derivados de tiazolidina que tienen actividades hipolipídemicas e hipoglucémicas con baja toxicidad.

**Sumario de la invención**

30 En general, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene una unión y una activación reducida del factor de transcripción nuclear PPAR $\gamma$ . Los compuestos que presentan actividad de PPAR $\gamma$  inducen la transcripción de los genes que favorecen la reabsorción de sodio. El compuesto de la presente invención tiene una unión o una actividad reducida del factor de transcripción nuclear de PPAR $\gamma$ , no aumenta la reabsorción de sodio y por lo tanto es más útil en el tratamiento de la diabetes. De forma ventajosa, el compuesto que tiene menor actividad de PPAR $\gamma$  presenta menos efectos secundarios que los compuestos que tienen mayores niveles de actividad de PPAR $\gamma$ . De forma más específica, al carecer de actividad de unión y de activación de PPAR $\gamma$ , el compuesto es particularmente útil para el tratamiento de las enfermedades diabéticas, tanto como agente único como en combinación con otras clases de agentes antihipertensivos. Ya que la hipertensión, la diabetes y las enfermedades inflamatorias son un factor de riesgo principal en la diabetes y en la prediabetes, estos compuestos también son útiles para el tratamiento y la

40 prevención de diabetes y de otras enfermedades inflamatorias.

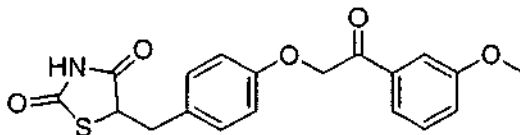
45 Se cree comúnmente que los compuestos sensibilizantes de insulina eficaces deben tener una alta actividad del PPAR $\gamma$  y, a la inversa, que los compuestos que tienen actividad reducida del PPAR $\gamma$  producirían una menor actividad sensibilizante de insulina. Al contrario de esta creencia, los compuestos de tiazolidindiona de la presente invención son eficaces exclusivamente en el tratamiento de hipertensión, diabetes y enfermedades inflamatorias y poseen una interacción reducida con el PPAR $\gamma$ .

50 Sin desear quedar limitado por la teoría, se cree que la inflamación metabólica es una causa central de las numerosas enfermedades clave que incluyen hipertensión, diabetes y enfermedades inflamatorias. Se cree adicionalmente que las tiazolidindionas de la presente invención funcionan para prevenir la hipertensión, la diabetes y las enfermedades inflamatorias mediante un mecanismo mitocondrial. Además, ya que los efectos secundarios que limitan la dosis debido a la interacción del PPAR $\gamma$  son reducidos en los compuestos de la presente invención; especialmente los isómeros estereoselectivos, los compuestos de fórmula I son altamente útiles para el tratamiento de hipertensión, diabetes y enfermedades inflamatorias.

55 Adicionalmente, ya que los análogos de tiazolidindiona de la presente invención funcionan mediante un mecanismo mitocondrial, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o en la prevención de todos los estados de enfermedad en los que la inflamación metabólica es la base de la patología.

Además, ya que los efectos secundarios que limitan la dosis debido a la interacción del PPAR $\gamma$  son reducidos en los compuestos de la presente invención, especialmente los isómeros estereoselectivos, los compuestos de fórmula I cuando se usan en combinación con un agonista glucocorticoide se pueden usar para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

- 5 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que son útiles para el tratamiento de la diabetes, que comprenden el compuesto



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente un diurético, estatina, bloqueador del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la renina, un bloqueador beta adrenérgico, un agonista glucocorticoide o cualquier combinación de los mismos. Una materia objeto de la presente invención es también un compuesto seleccionado entre 5-(4-(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi)bencil)tiazolidin-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La presente invención se refiere adicionalmente a la composición farmacéutica o al compuesto que se han mencionado anteriormente para su uso en el tratamiento de la diabetes, que comprende un compuesto de fórmulas I o II, en la que el compuesto tiene una actividad del PPAR $\gamma$  de un 50 % o menor en relación con la actividad de la rosiglitazona cuando se dosifica para producir niveles de circulación superiores a 3  $\mu$ M o que tiene una actividad del PPAR $\gamma$  de 10 veces menor que la pioglitazona a la misma dosificación.

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para tratar hipertensión, diabetes y enfermedades inflamatorias que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas I o II. Las composiciones de varios procedimientos alternativos comprenden adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

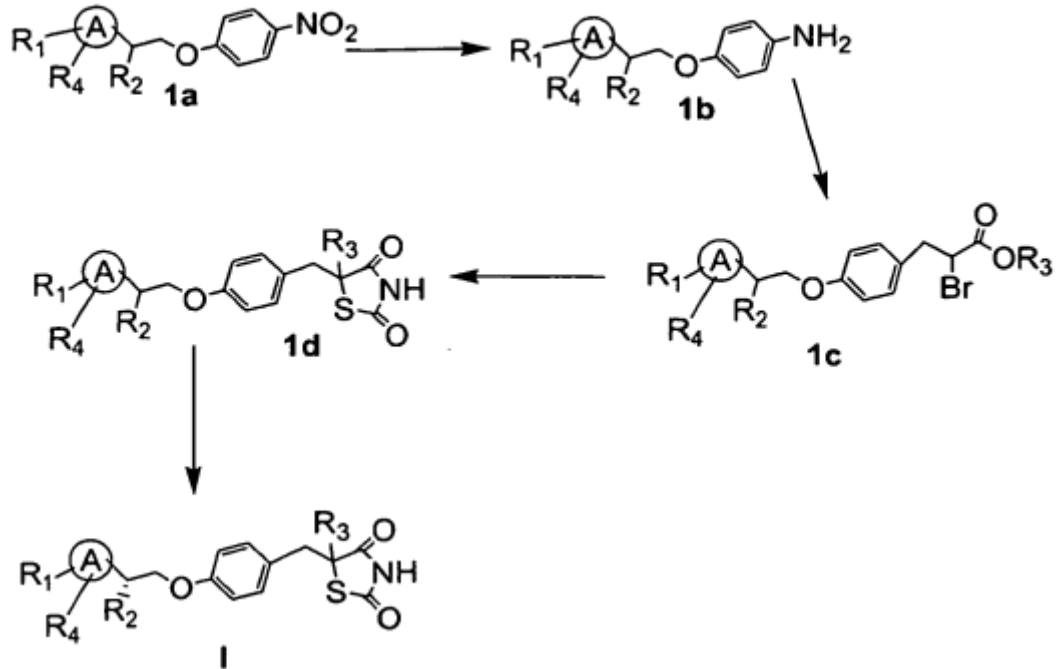
25 Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para tratar hipertensión, diabetes y enfermedades inflamatorias que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II en el que dicho compuesto tiene una pureza de aproximadamente un 70 % de e.e. o superior. Por ejemplo, el procedimiento para tratar hipertensión, diabetes y enfermedades inflamatorias que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en el que el compuesto tiene una pureza de aproximadamente un 80 % de e.e. o superior (por ejemplo, un 90 % de e.e. o superior, un 95 % e.e. de e.e. o superior, un 97 % e.e. de e.e. o superior o un 99 % de e.e. o superior).

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender uno o más agentes antihipertensivos u otros fármacos adicionales. De este modo, al menos un diurético, tal como hidroclorotiazida, clorotaladona, clorotiazida o las combinaciones de los mismos y uno o más agentes que limitan la actividad del sistema renina-angiotensina tales como los inhibidores de enzimas que conciertan la angiotensina, es decir inhibidores de ACE, por ejemplo ramipril, captopril, enalapril o similares, y/o bloqueadores del receptor de la angiotensina II, es decir los ARB, por ejemplo candesartán, losartán, olmesartán o similares; y/o inhibidores de la renina, o (bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico y bloqueadores del canal de calcio, por ejemplo, amlodipino.

40 Otro aspecto de la presente invención proporciona una combinación del compuesto de la presente invención con uno o más agentes antihipertensivos que incluyen diuréticos (por ejemplo hidroclorotiazida, clorotalidona, clorotiazida), inhibidores de la enzima que convierte los angiotensivos, por ejemplo, inhibidores de ACE, por ejemplo, ramiprilo, captoprilo, enalaprilo, combinaciones de los mismos o similares; bloqueadores del receptor de la angiotensina II, es decir, los ARB, por ejemplo, losartán, olmesartán, telmisartán, combinaciones de los mismos o similares; inhibidores de la renina; bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico, estatinas o combinaciones de los mismos.

El compuesto se puede sintetizar fácilmente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o conocidos mediante procedimientos conocidos. Las rutas de síntesis a modo de ejemplo se proporcionan a continuación en el Esquema 1 a continuación.

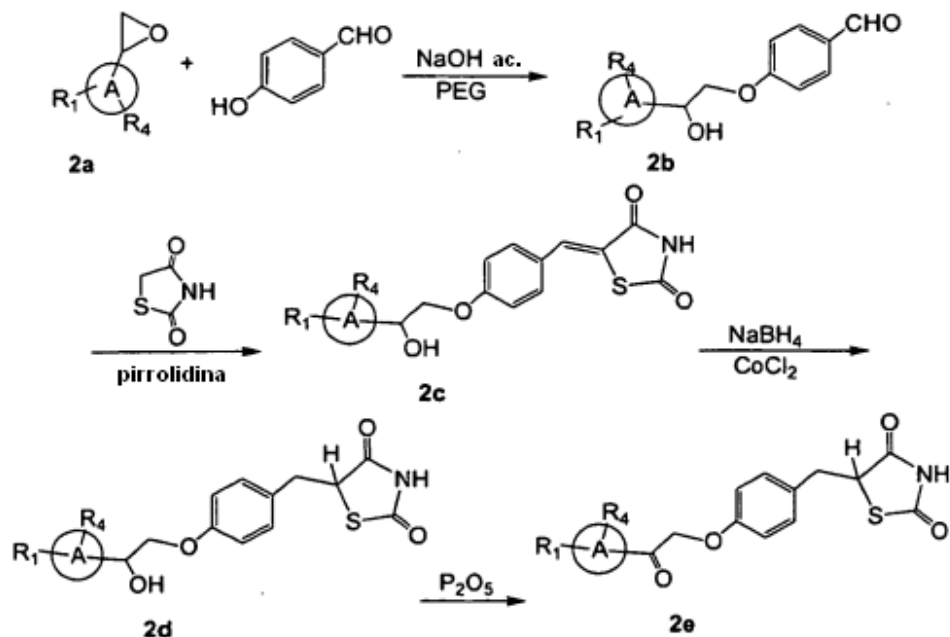
Esquema 1 :



Con respecto 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 alfa-bromo ácido 1c. El éster del alfa-bromo ácido 1c se cicla con tiourea para producir la tiazolindiona racémica 1d. Los compuestos de fórmula II se pueden separar de la mezcla racémica usando cualquier procedimiento adecuado tal como HPLC.

En el Esquema 2 que sigue a continuación,  $R_2$  es un grupo oxo,  $R_3$  es hidrógeno.

Esquema 2 :



Con respecto 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 los alcoholes regioisoméricos 2b que se separaron 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 con cobalto con borohidruro sódico produce el compuesto 2d, que se oxida, por ejemplo, con pentóxido de fósforo en presencia de dimetilsulfóxido, para dar la cetona 2e.

#### **IV. Usos, Formulaciones y Administración**

Como se ha analizado anteriormente, la presente invención proporciona un compuesto que es útil como tratamiento para la enfermedad diabética.

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en el que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos que se han descrito en el presente documento y comprenden opcionalmente un medio de soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones comprenden adicionalmente de forma opcional uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en la forma libre para el tratamiento o, cuando sea apropiado, en forma de un derivado o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. De acuerdo con la presente invención, un derivado o un profármaco farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres o cualquier otro aducto o derivado que después de la administración a un paciente que lo necesita es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se ha descrito de otro modo en el presente documento, o un metabolito o resto del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico razonable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o sal de un éster no tóxica de un compuesto de la presente invención que, después de la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito o resto inhibitoriamente activo del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, y col. describe sales farmacéuticamente aceptables al detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporadas en el presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente activas de los compuestos de la presente invención incluyen las que se obtienen a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado 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 de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, 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 que se obtienen de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y  $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$ . La presente invención también concibe la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos desvelados en el presente documento. Los productos solubles en agua o en aceite o dispersables se pueden obtener por dicha cuaternización. Las sales representativas de metal alcalino o alcalinotérreo incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un medio de soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como sea apropiado para la forma de dosificación deseada en particular. 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 en las técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en la que cualquier medio de soporte convencional sea incompatible con los compuestos de la presente invención, tal como mediante la producción de un efecto biológico indeseable o interactuando de otro modo de una forma perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso

se contempla como dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, 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 para supositorio; 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; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la hipertensión, la diabetes y las enfermedades inflamatorias que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas I o II, preferentemente a un mamífero que lo necesita.

De acuerdo con la presente invención una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de la hipertensión, la diabetes y las enfermedades inflamatorias.

Las composiciones farmacéuticas, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaces para tratar o disminuir la gravedad de la hipertensión, la diabetes y las enfermedades inflamatorias.

La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de las especies, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente en particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad separada físicamente de un agente apropiado para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso de la dosificación diaria total de los compuestos y de las composiciones de la presente invención las decidirá el médico asistente dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel de dosis específica eficaz para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno a tratar y de la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico usado; la composición específica usada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración y tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico usado y factores similares conocidos en las artes médicas. La expresión "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, por ejemplo, un mamífero y más específicamente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a los seres humanos y a otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (como en forma de polvos, pomadas o gotas), por vía bucal, en forma de una pulverización oral o nasal o similares, dependiendo de la gravedad de la infección a tratar. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral o por vía 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 de sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. Como alternativa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral a niveles de dosificación de entre 10 mg/kg y aproximadamente 120 mg/kg.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que se pueden usar están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se usan de forma convencional aceites fijos, estériles como un medio disolvente o de suspensión. Con este fin se puede usar cualquier aceite suave no volátil incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como el ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril o en otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir con el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto después depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción lenta de una forma de compuesto administrado por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo compuesto el en un vehículo de aceite. Las formas inyectables de liberación prolongada se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero usado en particular, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan inmovilizando el compuesto en liposomas o en microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio 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 sólida para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable, inerte tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardadores de 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 monostearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

También se pueden usar las composiciones sólidas de un tipo similar en forma de cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras que usan excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y también pueden ser de una composición mediante la que solamente liberen el principio o los principios activos o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma lenta. Los ejemplos de las composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden usar las composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de 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 sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos para el control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es la práctica habitual, otras sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes para formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y también pueden ser de una composición

mediante la que solamente el principio o los principios activos o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una de una forma lenta. Los ejemplos de las composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

5 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, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según sea necesario. También se contemplan dentro del alcance de la presente invención formulación oftálmica, gotas óticas y gotas oculares. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar el reparto controlado de un compuesto en el organismo. Dichas formas de dosificación se preparan por disolución o distribuyendo el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa se puede controlar proporcionando una membrana para el control de la tasa o distribuyendo el compuesto en una matriz polimérica o gel.

15 Como se ha descrito por lo general anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles como tratamientos para hipertensión, diabetes y enfermedades inflamatorias.

La actividad, o de forma más importante, la actividad reducida del PPAR $\gamma$  de un compuesto usado en la presente invención como tratamiento de hipertensión, diabetes y enfermedades inflamatorias se puede ensayar en el presente documento de acuerdo con los procedimientos descritos por lo general en la técnica y en los ejemplos.

20 También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden usar en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar simultáneamente con, antes de o posteriormente a, uno u otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados más. La combinación de terapias en particular (agentes terapéuticos o procedimientos) a usar en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos y del efecto terapéutico deseado a conseguir. También se apreciará que las terapias usadas puedan conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar de forma simultánea con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir diferentes efectos (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o para prevenir una enfermedad o una afección en particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o el trastorno que se está tratando".

30 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 comprende el agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas actualmente variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad presente normalmente en una composición que comprende dicho agente como el único agente terapéuticamente activo.

35 Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden incorporar en las composiciones para el recubrimiento de un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres.

40 Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para el recubrimiento de un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito por lo general anteriormente y en clases y subclases en el presente documento y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito por lo general anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables recubiertos se describen en las Patentes de los Estados Unidos de América N° 6.099.562; N° 5.886.026 y N° 5.304.121, cada una de las cuales se incorpora por referencia. Los recubrimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etileno vinilo y las mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar cubiertos opcionalmente de forma adicional con un acabado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o las combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada a la composición.

De acuerdo con otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de la hipertensión, la diabetes y las enfermedades inflamatorias.

55 Otro aspecto de la presente invención se refiere al tratamiento de hipertensión, diabetes y enfermedades inflamatorias en una muestra biológica o en un paciente (por ejemplo, in vitro o in vivo), cuyo procedimiento comprende administrar al paciente o poner en contacto dicha muestra biológica con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas I o II. El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido a partir

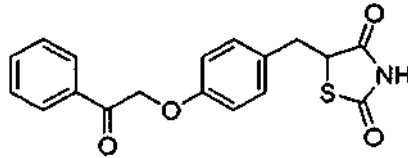


de un mamífero o de extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

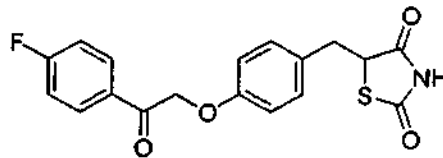
5 Para que la presente invención descrita en el presente documento se pueda entender más completamente, se establecen los siguientes ejemplos. Se debería entender que estos ejemplos son sólo para fines ilustrativos y no se deben interpretar de ninguna manera como limitantes de la presente invención.

**V. Ejemplos**

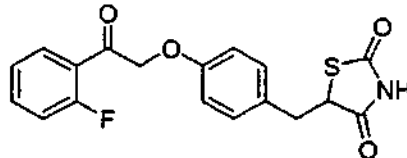
**Ejemplo 1: 5-[4-(2-oxo-2-feniletoksi)encil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona (comparación)**



10 **Ejemplo 2: 5-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoksi]encil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona (comparación)**

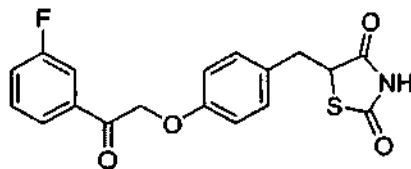


**Ejemplo 3: 5-[4-[2-(2-fluorofenil)-2-oxoetoksi]encil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona. (comparación)**



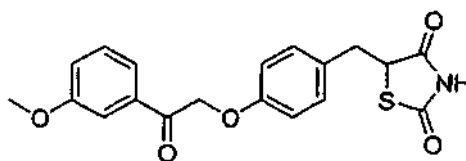
15

**Ejemplo 4: 5-[4-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetoksi]encil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona (comparación)**



**Ejemplo 5: Preparación de 5-[4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoksi]encil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona.**

20



**Etapa 1: 2-(3-metoxifenil)oxirano**

A una solución de 3-vinilanisol (5,0 g, 37,0 mmol) y ácido acético (2,1 ml, 37,0 mmol) en dioxano (33 ml) y H<sub>2</sub>O (78 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (7,30 g, 41,0 mmol) en tres porciones. La reacción se dejó calentar hasta T.A. y después se añadió NaOH 2 M (50 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. La mezcla de reacción se repartió después entre agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 5,60 g (100 %) del compuesto del título en forma de un aceite ligeramente teñido.

**Etapa 2: 4-[2-hidroxi-2g3-metoxifenil]etoxi]benzaldehído**

A una solución en agitación de 2-(3-metoxifenil)oxirano (5,60 g, 37,0 mmol) en tolueno (65 ml) se añadió 4-hidroxibenzaldehído (6,80 g, 5,60 mmol), NaOH 1 M (65 ml) y PEG4000 (polietilenglicol, 0,85 g) y la mezcla en agitación se calentó a 78 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite resultante de color marrón claro se cromatografió, eluyendo con EtOAc al 30-40 %/hexanos. Las fracciones que contenían el punto de R<sub>f</sub> más alto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,86 g (18 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente. Las fracciones que contenían el punto de R<sub>f</sub> más bajo se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,90 g (9 %) del regioisómero forma de un aceite casi incoloro.

**Etapa 3: 5-{4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

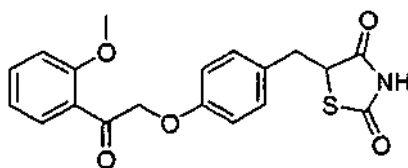
A una solución en agitación de 4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]benzaldehído (1,76 g, 6,46 mmol) en EtOH absoluto (50 ml) se añadió 2,4-tiazolidindiona (0,83 g, 7,11 mmol) y piperidina (0,70 ml, 7,11 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo. La reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y esta solución se lavó con agua (el pH se ajustó a 5-6 ca. con HOAc) y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice. Después de la cromatografía con EtOAc al 20-30 %/DCM, las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,38 g (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI-) para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S m/z 370,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Etapa 4: 5-{4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

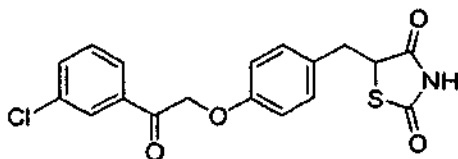
5-{4-[2-Hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (1,15 g, 3,10 mmol) se disolvió en THF (15 ml). Se añadió H<sub>2</sub>O (15 ml) y suficiente THF para dar una solución transparente. Se añadió un pequeño cristal de cloruro de cobalto, seguido de 2,2'-bipiridina (109 mg, 0,70 mmol). Se añadió NaBH<sub>4</sub> en porciones hasta que se mantuvo el color azul. El color se disipó gradualmente, pero se regeneró de forma repetida mediante pequeñas adiciones de borohidruro y de HOAc. Cuando HPLC indicó que la reacción era completa, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se añadió HOAc hasta que el pH de la fase acuosa fue 6 ca., y después la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se cromatografió en una pequeña columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,82 g (74 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI-) para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S m/z 372,0 (M-H)<sup>-</sup>.

**Etapa 5: Preparación de 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

A una solución en agitación de 5-{4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,62 g, 1,7 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DMSO (0,5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió pentóxido de fósforo (0,52 g, 1,8 mmol) seguido de trietilamina (1,2 ml, 8,3 mmol). Se permitió que la reacción se calentara lentamente a TA. Después de 2 horas se añadió agua y las fases se separaron. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7 ca. con NaOH 2 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido resultante de color blanco se cromatografió en una pequeña columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 %/DCM. Las partes que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,33 g (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI+) para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S m/z 372,0 (M+H)<sup>+</sup>. MS (ESI-) para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S m/z 370,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 6: 5-{4-[2-(2-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (comparación).**

**Ejemplo 7: 5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (comparación).**



**Ejemplo 8: 5-{4-[2-(2-clorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (comparación).**

**Ejemplo 9: 5-{4-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (comparación).**

## 5 Ejemplo 10: Ensayos

### Ensayos para Medir la Activación Reducida del Receptor PPAR $\gamma$

Mientras que se cree que la activación del receptor PPAR $\gamma$  es por lo general un criterio de selección para seleccionar las moléculas que pueden tener farmacología sensibilizante a los antidiabéticos y a la insulina, la presente invención encuentra que la activación de este receptor debería ser un criterio negativo de selección. Las moléculas serán elegidas a partir de este espacio químico porque tienen una activación del PPAR $\gamma$  reducida, no solamente selectiva. Los compuestos óptimos tienen al menos una potencia reducida 10 veces en comparación con la pioglitazona y menos de un 50 % de la activación total producida por la rosiglitazona en ensayos llevados a cabo in vitro para la transactivación del receptor PPAR $\gamma$ . Los ensayos se llevan a cabo mediante una primera evaluación de las interacciones directas de las moléculas con el dominio de unión al ligando del PPAR $\gamma$ . Esto se puede llevar a cabo con un kit de interacción comercial que mide la interacción directa por fluorescencia usando rosiglitazona como un control positivo. Se pueden llevar a cabo ensayos adicionales de una forma similar a la descrita en Lehmann y col. [Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA: An Antidiabetic Thiazolidinedione is a High Affinity Ligand for Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) J. Biol. Chem. (1995) 270: 12953] pero usará luciferasa como indicador al igual que en Vosper y col. [Vosper, H., Khouli, GA, Palmer, CN (2003): The peroxisome proliferators activated receptor  $\delta$  is required for the differentiation of THP-1 monocytic cells by phorbol ester. Nuclear Receptor 1:9]. Los compuestos de reserva se disolverán en DMSO y se añadirán a los cultivos celulares a concentraciones finales de 0,1 a 100  $\mu$ M y la activación relativa se calculará como la inducción del gen indicador (luciferasa) como corregida por la expresión del plásmido de control (que codifica la galactosidasa). La pioglitazona y la rosiglitazona se usarán como compuestos de referencia como se ha descrito anteriormente.

Además de mostrar la activación reducida del receptor del PPAR $\gamma$  in vitro, los compuestos no producirán activación significativa del receptor en animales. Los compuestos dosificados para un efecto total sobre las acciones de sensibilización a la insulina in vivo (véase a continuación) no presentaron aumentos de la activación del PPAR $\gamma$  en el hígado como medido por la expresión de un P2, un biomarcador de 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] en contraste con pioglitazona y rosiglitazona, que incrementan una expresión de P2 en estas condiciones.

Se miden la farmacología sensibilizante a la insulina y la antidiabética en los ratones KKA<sup>Y</sup> como se informó anteriormente [Hofmann, C., Lomez, 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 carboxi metilcelulosa sódica al 1 %, y tween 20 al 0,01 % y se dosifican diariamente mediante sonda oral. Después de 4 días de tratamiento una vez al día, muestras de sangre del tratamiento se toman del seno retro-orbital y se analizan glucosa, triglicéridos e insulina como se describe en Hofmann y col. Las dosis de los compuestos que producen al menos un 80 % de la reducción máxima de glucosa, triglicéridos e insulina no aumentarán de forma significativa la expresión de un P2 en el hígado de estos ratones.

### Medida de la Activación del Receptor PPAR $\gamma$

Se midió la capacidad de varios compuestos ejemplares de la presente invención para unirse al PPAR $\gamma$  usando un ensayo de unión comercial (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) que mide la capacidad de los compuestos de ensayo para unirse con el complejo PPAR-LBD/Fluormone PPAR Green. Estos ensayos se llevaron a cabo en tres ocasiones con cada ensayo usando cuatro pocillos separados (cuadruplicado) a cada concentración del compuesto de ensayo. Los datos son la media y SEM de los valores obtenidos en los tres experimentos. Se usó rosiglitazona como el control positivo de cada experimento. Los compuestos se añadieron a las concentraciones mostradas, que varían de 0,1 a 100 micromolar.

**Glucosa, Insulina y Triglicéridos en Ratones Diabéticos KKA<sup>Y</sup> Tratados con Compuestos Ejemplares de la Presente Invención.**

5 Se miden la farmacología sensibilizante a la insulina y la antidiabética en los ratones KKA<sup>Y</sup> como se informó 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 carboxi metilcelulosa sódica al 1 %, y tween 20 al 0,01 % y se dosifican diariamente mediante sonda oral. Después de 4 días de tratamiento una vez al día, se toman muestras de sangre del seno retro-orbital y se analizan glucosa, triglicéridos e insulina como se describe en Hofmann y col. Las dosis de los compuestos que producen al menos un 80 % de la reducción máxima de glucosa, triglicéridos e insulina no aumentarán de forma significativa la expresión de un P2 en el hígado de estos ratones.

10 Los compuestos se formularon por suspensión y se dosificaron por vía oral a ratones KKAy a 93 mg/kg durante 4 días. Los compuestos primero se disolvieron en DMSO y después se colocaron en una suspensión acuosa que contenía DMSO al 7-10 %, metilcarboxicelulosa sódica al 1 % y Tween 20 al 0,01 %. Al quinto día, los ratones se mantuvieron en ayunas y se obtuvieron muestras de sangre aproximadamente 18 horas después de la última dosis. Los parámetros se midieron por métodos de ensayo estándar. Los datos son la media y SEM N = 6-12 ratones.

Tabla B Resultados del Ensayo

	Ratón KKAy			% de Rosiglitazona que se une a PPAR $\gamma$ (100 uM frente a 10 uM)	
	<u>Glucosa</u>	<u>Insulina</u>	<u>TG</u>	<u>Glucosa</u>	
	(Media/SD)	(Media/SD)	(Media/SD)	(Media/SD)	
<b>Vehículo A</b>	<b>518</b>	<b>24</b>	<b>284</b>		
	59	5	36		
Ej. 1	0,71 0,03	0,13 0,02	0,56 0,05		36,5 2,4
Ej. 2	0,61 0,02	0,10 0,02	0,45 0,02		63,7 12,2
Ej. 3	0,64 0,02	0,20 0,07	0,62 0,04		97,9 4,0
Ej. 4	0,62 0,05	0,24 0,05	0,46 0,07		64,8 17,5
Ej. 5	0,56 0,05	0,22 0,03	0,41 0,06		13,2 0,6
Ej. 6	0,75 0,04	1,20 0,27	0,80 0,11		76,2 5,6
Ej. 7	0,54 0,03	0,59 0,33	0,43 0,04		74,4 1,4
Ej. 8	1,05 0,03	0,47 0,04	0,97 0,10		-
Ej. 9	1,00 0,03	0,76 0,21	0,90 0,06		37,2 5,0

15 Los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3, 4 y 5 presentaron un nivel de insulina en plasma de menos de aproximadamente 5 ng/ml y el ejemplo 6 presentó un nivel de insulina en plasma entre aproximadamente 15 y 20 ng/ml; los ejemplos 1, 2, 3, 4, y 5 presentaron un nivel de triglicéridos en plasma de entre aproximadamente 100 y 200 mg/dl y el ejemplo 6 presentó un nivel de triglicéridos en plasma de entre aproximadamente 300 y 400 mg/dl; los ejemplos 1, 2, 3, 4, y 5 presentaron un nivel de glucosa en plasma de entre aproximadamente 350 y 425 mg/dl y el ejemplo 6 presentó un nivel de glucosa en plasma de entre aproximadamente 450 y 525 mg/dl.

20 Los compuestos para la conservación del PPAR $\gamma$  de la presente invención ahora serán más eficaces para el tratamiento de las enfermedades causadas por inflamación metabólica tales como diabetes y síndrome metabólico limitando los efectos secundarios atribuibles a la activación directa y parcial de los factores de transcripción nuclear.

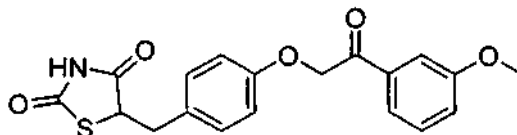
25 Ya que los compuestos de la presente invención presentan una activación reducida del PPAR $\gamma$ , se anticipa que estos compuestos son adecuados para su uso en combinación con otros compuestos que tienen actividad antidiabética, tales como metformina, inhibidores DDP-4 u otros agentes antidiabéticos que funcionan diferenciando mecanismos para aumentar las acciones o las secreciones de GLP1 o de insulina. Específicamente, debido a la interacción reducida del PPAR $\gamma$ , estos compuestos también serán útiles para el tratamiento de la dislipidemia asociada con las enfermedades inflamatorias metabólicas que combinan particularmente bien con las estatinas para

la reducción de lípidos tales como atorvastatina o similares. También se anticipa que la combinación de un compuesto de fórmula I y de otros compuestos antidiabéticos será más eficaz en el tratamiento de la diabetes que las combinaciones con los compuestos que activan el PPAR ya que evitará los efectos secundarios asociados con la activación del PPAR $\gamma$  que pueden incluir expansión del volumen, edema y pérdida ósea.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un diurético, estatina, bloqueador del receptor de angiotensina II, un inhibidor de renina, un bloqueador beta adrenérgico, un agonista glucocorticoide o cualquier combinación de los mismos.
3. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en el tratamiento de la diabetes.
- 10 4. Un compuesto seleccionado de 5-(4-(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi)bencil)thiazolidin-2,4-diona.