

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 726**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

C07D 277/24 (2006.01)

C07D 263/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2007** **E 07750819 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013** **EP 2004185**

54 Título: **Nuevos difeniléteres heterocíclicos**

30 Prioridad:

21.02.2006 US 359657

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

31.10.2013

73 Titular/es:

BEXEL PHARMACEUTICALS INC (100.0%)
32990 ALVARADO NILES ROAD SUITE 910
UNION CITY, CA 94587, US

72 Inventor/es:

SINGH, VINOD KUMAR;
JAYAKUMAR, SURENDRADOSS;
NEOGI, PARTHA;
NAG, BISHWAJIT;
DEY, DEBENDRANATH;
NAG, ABHIJEET y
BHATTACHARYA, BIRENDRA KUMAR

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 427 726 T3

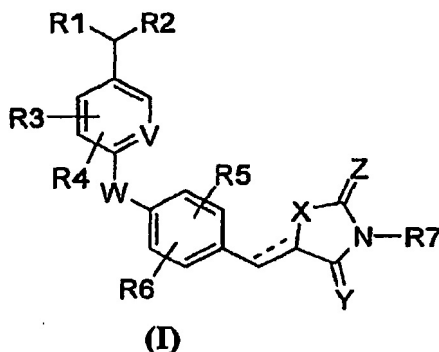
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos difeniléteres heterocíclicos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos de la fórmula general (I), formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen cualquiera de estos por separado o en combinación. La presente invención proporciona más particularmente nuevos compuestos de la fórmula general (I), donde de R₁ a R₇, W, X, Y, Z y V son como se define en el presente documento:



15 Antecedentes de la invención

Las causas de la diabetes de tipos I y II todavía no están claras, aunque tanto la genética como el medioambiente parecen ser factores. El tipo I es una enfermedad inmunitaria autónoma y el paciente debe tomar insulina para sobrevivir. La diabetes de tipo II es una forma más frecuente y es trastorno metabólico resultado de la incapacidad del cuerpo para producir suficiente cantidad de insulina o para usar adecuadamente la insulina producida. La secreción de insulina y la resistencia a la insulina se consideran los principales defectos, aunque los factores genéticos precisos implicados en el mecanismo siguen sin conocerse.

Normalmente, los pacientes con diabetes tienen uno o más de los defectos siguientes:

- 25 Menos producción de insulina por el páncreas;
- Hipersecreción de glucosa por el hígado;
- 30 Independiente de la captación de glucosa por los músculos esqueléticos;
- Defectos en los transportadores de glucosa, desensibilización de los receptores de insulina; y
- Defectos en la degradación metabólica de los polisacáridos.

35 Aparte de la administración parenteral o subcutánea de insulina, se usan aproximadamente cuatro clases de agentes hipoglucemiantes orales, es decir sulfonilurea, biguanidas, inhibidores de la alfa glucosidasa y tiazolidindionas.

40 Cada uno de los agentes actuales disponibles para usar en el tratamiento de la diabetes tiene ciertas desventajas. De acuerdo con lo anterior, existe un interés continuo en la identificación y desarrollo de nuevos agentes que se pueden administrar por vía oral, para uso en el tratamiento de la diabetes.

45 La clase de las tiazolidindionas indicada anteriormente ha aumentado su uso extendido en los últimos años para el tratamiento de la diabetes de tipo II, que exhibe una utilidad particular como sensibilizantes de la insulina para combatir la "resistencia a la insulina", una afección en la cual el paciente es menos respondedor a los efectos de la insulina. Existe una necesidad continua de sensibilizantes de la insulina no tóxicos y más ampliamente eficaces.

50 Se supone que la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS, también denominada NOS2), cuya expresión es regulada por IKK β -NF- κ B, es una de las candidatas que participan en la resistencia a la insulina implicada en la inflamación. Cada vez hay más pruebas que indican la existencia de un estrecho vínculo entre la iNOS y la resistencia a la insulina. Aunque inicialmente la iNOS se identificó en macrófagos, ahora se sabe que se expresa ampliamente en muchos tejidos, incluidos los órganos sensibles a la insulina tales como músculo esquelético, tejido adiposo e hígado, en roedores y seres humanos normales (Fujimoto et al Diabetes, 2005, 54, 1340). La expresión de iNOS se regula por

aumento mediante la mayoría de, si no todos, los inductores de la resistencia a la insulina, incluidas citoquinas proinflamatorias, obesidad, ácidos grasos libres, hiperglucemia, endotoxinas y tensión oxidativa. De hecho, se observó una elevada expresión de iNOS en músculo esquelético de ratones alimentados con dietas ricas en grasa, en corazón de ratas Zucker grasas diabéticas y en músculo esquelético en plaquetas de pacientes con diabetes de tipo II. Las modificaciones de la proteína nitrosativa, tales como la nitración de la tirosina a menudo asociada con la expresión de iNOS, estaban elevadas en plasma, músculo esquelético, vasculatura y retina de pacientes y en modelos de roedores con diabetes relacionada con obesidad o de tipo II. Además, la inducción de iNOS tuvo como resultado una captación atenuada de glucosa estimulada por insulina en células de músculo esquelético en cultivo.

Recientes avances en la comprensión científica de los mediadores implicados en enfermedades inflamatorias agudas y crónicas y en cáncer han conducido a nuevas estrategias en la búsqueda de terapéuticas eficaces. Los enfoques tradicionales incluyen la intervención directa en la diana, tal como el uso de anticuerpos específicos, antagonistas de receptores o inhibidores enzimáticos. Recientes descubrimientos en la aclaración de los mecanismos reguladores implicados en la transcripción y la traducción de diversos mediadores han conducido a un aumento del interés en los enfoques terapéuticos dirigidos al nivel de la transcripción génica.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también está dirigida al tratamiento de enfermedades inmunológicas o inflamación, principalmente enfermedades mediadas por citoquinas o por la ciclooxigenasa. Los principales elementos del sistema inmunitario son los macrófagos o las células presentadoras de antígeno, linfocitos T y linfocitos B. El papel de otras células inmunitarias como las células NK, los basófilos, los mastocitos y las células dendríticas, se conoce pero su papel en los trastornos inmunológicos primarios es incierto. Los macrófagos son importantes mediadores de la inflamación y proporcionan la "ayuda" necesaria para la estimulación y la proliferación de los linfocitos T. Es más importante que los macrófagos sintetizan IL 1, IL 12 y TNF- α , todos los cuales son potentes moléculas proinflamatorias y también proporcionan ayuda a los linfocitos T. Además, la activación de los macrófagos tiene como resultado la inducción de enzimas, tales como la ciclooxigenasa II (COX-2), la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la producción de radicales libres capaces de dañar las células normales. Muchos factores activan los macrófagos, incluyendo productos bacterianos, superantígenos y e interferón gamma (IFN γ). Se cree que las fosfotirosina quinasas (PTK) y otras quinasas celulares no definidas están implicadas en la activación del proceso.

Las citoquinas son moléculas secretadas por las células inmunitarias que son importantes en la medicación de las respuestas inmunitarias. La producción de citoquinas puede conducir a la secreción de otras citoquinas, la función celular alterada, la división o la diferenciación celular. La inflamación es la respuesta normal del cuerpo a lesiones o infecciones. No obstante, en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, los procesos inflamatorios patológicos pueden conducir a morbilidad y mortalidad. La citoquina factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) desempeña un papel central en la respuesta inflamatoria y se ha dirigido como punto de intervención en la enfermedad inflamatoria. El TNF- α es una hormona polipeptídica liberada por los macrófagos activados y otras células. A concentraciones bajas, el TNF- α participa en la respuesta inflamatoria protectora mediante activación de leucocitos y estimulación de su migración a sitios de inflamación extravasculares (Moser et al., J Clin Invest, 83:444-55, 1989). A concentraciones más altas, el TNF- α puede actuar como un potente pirógeno e inducir la producción de otras citoquinas proinflamatorias (Haworth et al., Eur J Immunol, 21:2575-79, 1991; Brennan et al., Lancet, 2:244-7, 1989). El TNF- α también estimula la síntesis de proteínas de fase aguda. En la artritis reumatoide, una enfermedad progresiva y crónica que afecta a aproximadamente un 1% de la población adulta de EE.UU. el TNF- α participa en la cascada de citoquinas que conduce a daños y destrucción de las articulaciones (Arend et al., Arthritis Rheum, 38:151-60, 1995). Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. ha aprobado los inhibidores del TNF- α , incluyendo los receptores solubles del TNF (etanercept) (Goldenberg, Clin Ther, 21:75-87, 1999) y el anticuerpo anti-TNF- α (infliximab) (Luong et al., Ann Pharmacother, 34:743-60, 2000), como agentes para el tratamiento de la artritis reumatoide. El documento US 2005/0288344 divulga derivados de difeniléter para tratar la diabetes. El documento US 2005/0075293 divulga feniléter dipéptido para tratar la diabetes. Los documentos US 2003/0181494 y US 2002/0032225 divulgan análogos heterocíclicos de compuestos de difeniletileno para tratar la diabetes.

Niveles elevados de TNF- α también se han implicado en muchos otros trastornos y enfermedades, incluidos caquexia, síndrome del shock térmico, osteoartritis, enfermedad intestinal inflamatoria tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa etc.

Por tanto, se puede ver que los inhibidores del TNF- α son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades. Aunque se han realizado esfuerzos previos para proporcionar compuestos para inhibir el TNF- α , la IL-1, la IL-6, la COX-2 u otros agentes considerados responsables de la respuesta inmunitaria, la inflamación o las enfermedades inflamatorias, por ejemplo artritis, todavía existe la necesidad de nuevos y mejores compuestos para tratar de forma eficaz e inhibir estas enfermedades.

El TNF- α tiene una función significativa en la mejora de la resistencia a la insulina. Acelera la lipólisis e incrementa los niveles de ácidos grasos en la circulación. Regula por disminución la síntesis del receptor de insulina, el sustrato 1 del receptor de la insulina (IRS-1) y el transportador de glucosa (GLUT-4). Aumenta la fosforilación del IRS-1 serina-treonina y la actividad de la fosfotirosina fosfatasa (PTPasa). Inhibe la autofosforilación del receptor de

insulina, la fosforilación de la tirosina del IRS-1, la síntesis de PPAR- γ y el transporte de glucosa estimulado por la insulina.

Con el objetivo de desarrollar nuevos compuestos para disminuir la glucosa en sangre, los ácidos grasos libres, el colesterol y los niveles de triglicéridos en la diabetes de tipo II y para tratar enfermedades autoinmunitarias tales como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide, los inventores han descubierto que el compuesto 5-[4-(4-(2-amino-2-metoxycarboniletil)fenoxi)bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sal clorhidrato, divulgado en la patente de EE.UU. de asignación común nº 6.794.401, se metaboliza en ácido {4-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético, que está dentro del alcance de la fórmula (I).

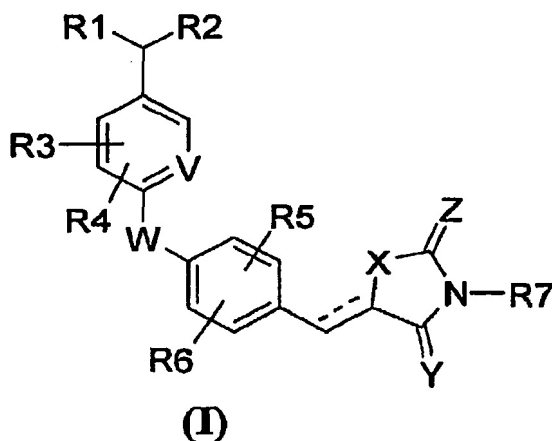
Por tanto, un objeto de la presente invención proporciona nuevos compuestos heterocíclicos de la fórmula general (I), formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, además de composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen cualquiera de estos por separado o en combinación.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de trastornos asociados con la resistencia a la insulina, tales como el síndrome del ovario poliquístico, así como la hiperlipidemias, la arteriopatía coronaria y la enfermedad vascular periférica, y para el tratamiento de la inflamación y enfermedades inmunológicas, en particular las mediadas por citoquinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β y ciclooxigenasa tal como la COX-2. La mediación de citoquinas como el TNF α proporciona también procedimientos de uso de dichos compuestos para el tratamiento del cáncer.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar dichos compuestos y composiciones que tienen actividades potenciadas, sin un efecto tóxico o con un efecto tóxico reducido.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos de la fórmula general (I)



Sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus hidratos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, donde ---- representa un enlace opcional; **V** representa CH o N; **Y** es O; **W** representa O o NR₈; **R₈** se selecciona de hidrógeno o grupos (C₁-C₆) lineales o ramificados, sustituidos o insustituidos; **X** es S o CR₉, donde **R₉** es hidrógeno o **R₉** junto con Z forma un sistema anular aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S o N; **Z** representa O, S o junto con R₉ forma un sistema anular aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S o N; **R₁** es COR₁₀ y R₂ es hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal, ramificado, insustituido; **R₁₀** representa -OR₁₁ o NR₁₂R₁₃; donde **R₁₁** representa hidrógeno o un grupo sustituido o insustituido seleccionado de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o un contraion; R₁₂ y R₁₃ pueden ser iguales o diferentes y representan de forma independiente H o grupos alquilo, alquenilo o arilo sustituidos o insustituidos; o R₁₂ y R₁₃ juntos forman un anillo heteroalifático o heteroaromático; **R₃**, **R₄**, **R₅** y **R₆** se seleccionan de hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, formilo, amino, grupos alquilo o alcoxi (C₁-C₆) lineales o ramificados, sustituidos o insustituidos, ácido carboxílico y sus derivados; grupos alcoxi (C₁-C₆) sustituidos o insustituidos; un grupo tiol, tioalquilo, sulfonamida sustituida o insustituida, sulfonilmetilo; **R₇** representa hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo, -CH₂COOR, arilo sustituidos o insustituidos, o un contraion; donde R representa H o un grupo alquilo (C₁-C₆).

Una subclase concreta incluye los compuestos donde **R₃** es hidrógeno o halógeno; **R₄** y **R₆** son hidrógeno; **R₅** es hidrógeno, halógeno, haloalquilo o alcoxi; y **R₇** es hidrógeno, -CH₂COOR o un contraion.

Otra subclase útil de compuestos de la fórmula (I) incluye aquéllas donde **V** es CH; **X** es S; **Y**, **Z** y **W** son O; R₁₀ es -

OR₁₁; R₁₁ es hidrógeno o un contraion; R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno y R₇ es hidrógeno o un contraion.

Una clase útil de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) incluye las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato, besilato, sales de sodio, potasio, calcio y magnesio.

En la invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la fórmula (I) suficientes para reducir en un sujeto los niveles en plasma de glucosa, ácidos grasos, colesterol o triglicéridos y un vehículo, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.

Además se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la fórmula (I) suficientes para tratar la obesidad, las enfermedades autoinmunitarias, la inflamación, enfermedades inmunológicas, diabetes o trastornos asociados con la resistencia a la insulina en un sujeto.

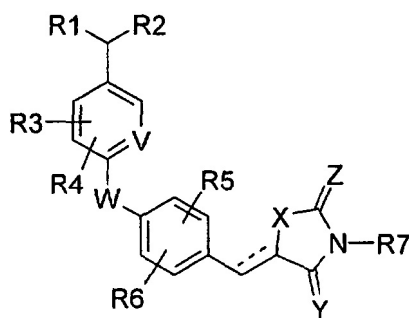
Las composiciones farmacéuticas son preferibles para uso oral en forma de un comprimido, cápsula, polvo, jarabe, aerosol o suspensión.

Los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar para tratar diabetes, obesidad, enfermedades autoinmunitarias, inflamación y enfermedad inmunológica, incluyendo el tratamiento del cáncer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de fórmula (I) a un paciente que lo necesite.

Los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar para reducir los niveles de glucosa, ácidos grasos libres, colesterol y triglicéridos en plasma, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de fórmula (I) a un paciente que lo necesite.

Los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar para tratar los trastornos asociados con la resistencia a la insulina, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de fórmula (I) a un paciente que lo necesite.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I)



(I)

y formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de fórmula, para usar en (a) la reducción de los niveles de glucosa en plasma, (b) la reducción de los niveles de ácidos grasos libres en plasma, (c) la reducción de los niveles de colesterol en plasma, (d) la reducción de los niveles de triglicéridos en plasma, (e) el tratamiento de la inflamación, (f) el tratamiento de la diabetes, (g) el tratamiento de la obesidad o (h) el tratamiento de trastornos asociados con la resistencia a la insulina, donde ---- representa un enlace opcional; Y representa O o S; X es CR₉, O o S; R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, formilo, -COR₁₀ o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal, ramificado, insustituido o un grupo alcoxi (C₁-C₆) sustituido o insustituido y R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, W, Z y V son como se ha definido anteriormente.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 es un gráfico de los resultados de la captación de glucosa basal en adipositos 3T3-L1 de los compuestos 1 y 2 de la invención.

La Fig. 2 muestra la citotoxicidad relativa de los compuestos 1 y 2 en comparación con troglitazona (TZD).

La Fig. 3 muestra imágenes microscópicas de fibroblastos teñidos en comparación con la adipogénesis relativa inducida por rosiglitazona y los compuestos 1 y 2.

La Fig. 4 muestra el efecto hipoglucemiante en sangre y el efecto sobre el peso corporal del tratamiento oral de ratones diabéticos con el compuesto 2.

La Fig. 5 muestra la tolerancia a la glucosa en ratones diabéticos con la administración oral del compuesto 2.

La Fig. 6 muestra el efecto de disminución de los niveles de colesterol en suero del compuesto 1 en ratones diabéticos.

La Fig. 7 muestra los efectos de inhibición del TNF α en células de sangre periférica humana por los compuestos 1 y 2.

La Fig. 8 muestra la inhibición de la producción de NO inducida por LPS (mediante la medición de la concentración de nitrato) en macrófagos de ratón por los compuestos 1 y 2.

Descripción detallada de la invención

El término estereoisómero incluye isómeros que difieren entre sí de un modo en que los átomos están dispuestos en el espacio, pero cuyas fórmulas químicas y estructuras son, de otro modo, idénticas. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diaestereómeros.

El término tautómero incluye formas isoméricas fácilmente interconvertibles de un compuesto en equilibrio. El tautomerismo enol-ceto es un ejemplo.

El término polimorfo incluye formas cristalográficamente distintas de compuestos con estructuras químicamente idénticas.

El término solvatos farmacéuticamente aceptables incluye combinaciones de moléculas disolventes con moléculas o iones del compuesto soluto.

El término sustituido significa que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un sustituyente, incluidos alquilo, alcoxi, alquilendioxi, amino, amidino, arilo, aralquilo (p. ej., bencilo), ariloxi (p. ej., fenoxi), aralcoxi (p. ej., benciloxi), carboalcoxi (p. ej., aciloxi), carboxialquilo (p. ej., ésteres), carboxamido, aminocarbonilo, ciano, carbonilo, halógeno, hidroxilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo y tio. Además, el sustituyente puede estar sustituido.

El término derivado hace referencia a un compuesto obtenido de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), forma tautomérica, estereoisómero, polimorfo, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante un sencillo procedimiento químico que convierte uno o más grupos funcionales, tal como mediante oxidación, hidrogenación, alquilación, esterificación y halogenación.

Grupos adecuados representados por **R**₈ se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo (C₁-C₆) lineales o ramificados, sustituidos o insustituidos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo; **X** representa CR₉, o S donde R₉ es hidrógeno o R₉ junto con Z forma un sistema anular aromático o heteromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S o N; **Z** representa O, S o junto con R₉ forma un sistema anular aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S o N; **R**₁ es COR₁₀ y R₂ es hidrógeno o grupos alquilo (C₁-C₆) lineales o ramificados insustituidos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo; **R**₁₀ representa -OR₁₁ o NR₁₂R₁₃; donde **R**₁₁ representa hidrógeno, grupos alquilo (C₁-C₆) sustituidos o insustituidos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo; grupos alqueno (C₂-C₂₀) tales como etenilo, propenilo y butenilo que pueden estar sustituidos; grupos arilo, incluidos sistemas anulares mono, bi o tricíclicos de 5 a 14 miembros, tales como fenilo y naftilo que pueden estar sustituidos, grupos aralquilo tales como bencilo, fenilo, etilo y fenilpropilo, grupos heteroarilo, incluyendo sistemas anulares mono, bi o tricíclicos de 5 a 14 miembros, tales como piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo y tetrahydroisoquinolinilo, que pueden estar sustituidos; o un contraion tal como sodio, potasio o magnesio; R₁₂ y R₁₃ pueden ser iguales o diferentes y representan, de forma independiente, H, grupos alquilo (C₁-C₆) sustituidos o insustituidos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo; grupos alqueno (C₂-C₂₀) tales como etenilo, propenilo y butenilo, que pueden estar sustituidos; grupos arilo tales como fenilo y naftilo que pueden estar sustituidos; o R₁₂ y R₁₃ juntos forman un anillo alifático o heteroaromático, tal como un anillo morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o acetidinilo; **R**₃, **R**₄, **R**₅ y **R**₆, se seleccionan de hidrógeno, halógenos tales como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxilo,

nitro, ciano, formilo, amino, grupos alquilalcoxi (C₁-C₆) lineales o ramificados, sustituidos o insustituidos tales como metilo, metoxi, etilo, etoxi, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo; grupos haloalquilo (C₁-C₆) tales como clorometilo, cloroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, diclorometilo, dicloroetilo, triclorometilo, y difluorometilo, que pueden estar sustituidos; ácido carboxílico y sus derivados, que pueden ser grupos alcoxi (C₁-C₆) sustituidos, sustituidos o insustituidos, tales como metoxi, etoxi, propoxi y butoxi; tiol, grupos tioalquilo que pueden ser grupo sulfonamida y sulfonilmetilo sustituidos, sustituidos o insustituidos; **R₇** representa hidrógeno, grupos alquilo (C₁-C₆) sustituidos o insustituidos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo; grupos alquenilo (C₂-C₂₀) tales como etenilo, propenilo y butenilo que pueden estar sustituidos; grupos arilo, incluyendo sistemas anulares mono, bi o tricíclicos de 5 a 14 miembros, tales como fenilo y naftilo, que pueden estar sustituidos, -CH₂COOR, o un contraion; donde R representa H o grupos alquilo (C₁-C₆) que pueden estar sustituidos.

Cuando los grupos **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, and **R₇** están sustituidos, los sustituyentes se pueden seleccionar de grupos halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, azido, amina, hidrazina, alquilo, arilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, haloacilo, aciloxiacilo, heterocíclico, heteroarilo, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alcóxicarboniloxialquilo, ariloxicarboniloxialquilo, cicloalcóxicarboniloxialquilo, alcánoloxialquilo, cicloalcánoloxialquilalsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio, ariltio, sulfamoilo, alcóxialquilo o ácidos carboxílicos y sus derivados.

Una subclase concreta incluye los compuestos donde **R₃** es hidrógeno o halógeno; **R₄** y **R₆** son hidrógeno; **R₅** es hidrógeno, halógeno, haloalquilo o alcoxi; y **R₇** es hidrógeno, -CH₂COOR o un contraion.

Otra subclase útil de compuestos de la fórmula (I) incluye aquéllas donde **V** es CH; **X** es S; **Y**, **Z** y **W** son O; **R₁₀** es -OR₁₁; **R₁₁** es hidrógeno o un contraion; **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅** y **R₆** son hidrógeno y **R₇** es hidrógeno o un contraion.

Los compuestos de la presente invención son eficaces en la disminución de los niveles de glucosa en sangre, insulina en suero, ácidos grasos libres, colesterol y triglicéridos, y son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes de tipo II. Los compuestos de la presente invención son eficaces en el tratamiento de obesidad, inflamación, enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide. Sorprendentemente, estos compuestos aumentan los niveles de leptina y no producen toxicidad hepática.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos asociados con la resistencia a la insulina, tales como el síndrome del ovario poliquístico, así como la hiperlipidemias, la arteriopatía coronaria y la enfermedad vascular periférica, y para el tratamiento de la inflamación y enfermedades inmunológicas, en particular las mediadas por citoquinas tales como TNF-α, IL-1, IL-6, IL-1β y ciclooxigenasa tal como la COX-2, incluido el tratamiento del cáncer. Los compuestos de esta clase también son útiles para el tratamiento de las complicaciones de la diabetes, retinopatía, neuropatía y nefropatía.

La expresión sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de la presente invención incluye sales de adición de bases tales como sales de metales alcalinos como sales de Li, Na y K, sales de metales alcalino térreos como sales de Ca y Mg, sales de bases orgánicas tales como sales de lisina, arginina, guanidina, dietanolamina y colina, amonio o amonio sustituido. Las sales pueden incluir sales de adición de ácido que son sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, bencenosulfonatos, ascorbates, glicerofosfatos y cetoglutaratos. Una clase preferida de sales incluye las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato, besilato, de sodio, potasio, calcio y magnesio. Los solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser hidratos o comprender otros disolventes de cristalización tales como alcoholes. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, derivados, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos solos o en combinación con los vehículos y/o diluyentes empleados farmacéuticamente para el tratamiento de obesidad, enfermedades autoinmunitarias, inflamación, enfermedades inmunológicas, diabetes o trastornos asociados con la resistencia a la insulina en un sujeto.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en las formas de uso habitual, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones, aerosoles y suspensiones, pueden contener agentes saborizantes, edulcorantes etc. en un vehículo o diluyente sólido o líquido adecuados o en medios estériles para formar soluciones o suspensiones inyectables. Dichas composiciones normalmente contienen de 1 a 20%, preferentemente de 1 a 10%, en peso del compuesto activo, siendo el resto de la composición vehículos, diluyentes, o disolventes. Las composiciones preferidas para administración oral están en forma de un comprimido, cápsula, polvo, jarabe, aerosol o suspensión.

Las expresiones “**(diluyente, excipiente o disolvente) farmacéuticamente aceptable**” incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción. El uso de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto cuando alguno de los medios o agentes convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. En las composiciones también pueden incorporarse ingredientes activos suplementarios.

La expresión “**cantidad terapéuticamente eficaz**” o “**cantidad eficaz**” se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, cuando se administra a un mamífero, incluidos seres humanos, que necesite dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará en función del sujeto y la afección que se esté tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el compuesto concreto de Fórmula I escogido, el régimen de dosificación a seguir, el momento de la administración, el modo de la administración, todos los cuales puede determinar fácilmente el experto en la técnica.

El término “**tratamiento**” o “**tratar**” significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, incluyendo:

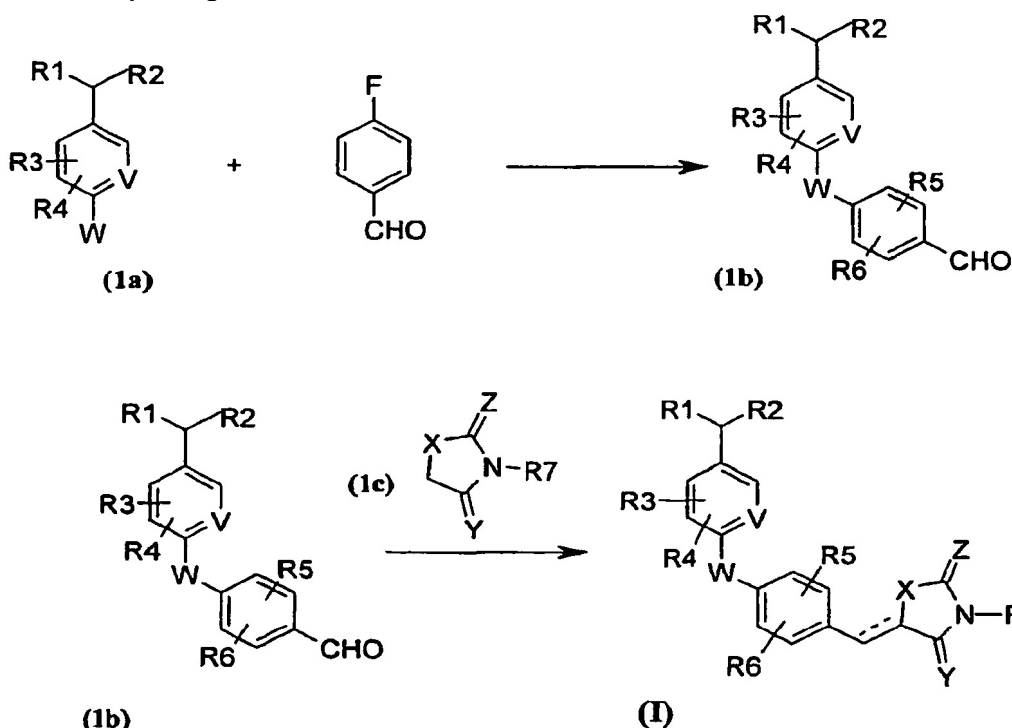
- a) prevenir la enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
- b) inhibir la enfermedad, es decir ralentizar o detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
- c) aliviar la enfermedad, es decir causar la regresión de los síntomas clínicos.

Compuestos útiles de acuerdo con la presente invención incluyen:

1. Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
2. Sal disódica del ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
3. Ácido {4-[4-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
4. Ácido {4-[4-(3-carboximetil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
5. Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-fenil}-acético;
6. Ácido {4-[4-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
7. Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-fenil}-acético;
8. Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-fenoxi]-fenil}-acético;
9. Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-3-fluoro-fenoxi]-fenil}-acético;
10. Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
11. Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-fenil}-acético;
12. Ácido {4-[4-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-fenil}-acético;
13. Ácido {4-[4-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
14. Ácido {4-[4-(3-carboximetil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
15. Ácido {4-[4-(3-carboximetil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-3-fluoro-fenoxi]-fenil}-acético;
16. Ácido {6-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-piridin-3-il}-acético;
17. Ácido {6-[4-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-piridin-3-il}-acético;
18. Ácido {6-[4-(3-carboximetil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-piridin-3-il}-acético;
19. Ácido {6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-fenoxi]-piridin-3-il}-acético;
20. Ácido {6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-piridin-3-il}-acético;
21. Ácido {4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-fenil}-acético;
22. Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-2-fluoro-fenil}-acético;
23. Ácido 2-{4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-N,N-dimetilacetamida;
24. Ácido 2-{4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-N,N-acetamida;
25. 5-{4-[4-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-fenoxi]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona;
26. 5-{4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenoxi]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona;
27. Ácido 2-{4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-butírico;
28. Ácido (4-{[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenil]-metil-amino}-fenil)-acético; y
29. 5-{4-[4-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-fenoxi]-3-trifluorometil-bencil}-tiazolidin-2,4-diona.

De acuerdo con otra característica de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I).

Esquema general



Las reacciones descritas en los procedimientos indicados anteriormente se realizan, preferentemente, usando los procedimientos descritos en el presente documento:

Etapa I:

La reacción del compuesto de fórmula (1a) con 4-fluorobenzaldehído para producir un compuesto de la fórmula (1b) se puede llevar a cabo en presencia de disolventes tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o MDE o se puede usar una mezcla de disolventes. La reacción se puede realizar en una atmósfera inerte. La reacción se puede efectuar en presencia de una base tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , terc-butoxido potásico, NaH o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción puede variar de 60°C a 100 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 80 °C a 100 °C. La duración de la reacción puede variar de 1 a 24 horas, preferentemente de 15 a 20 horas.

Etapa II:

La reacción del compuesto de la fórmula (1b) con un compuesto de fórmula (1c) se lleva a cabo en presencia de una base y en presencia de un disolvente tal como tolueno, metoxietanol o mezclas de los mismos, para dar un compuesto de fórmula (I). La temperatura de la reacción puede variar de 60 °C a 180 °C. También se puede usar un catalizador adecuado, tal como acetato o benzoato de piperidinio, acetato sódico o mezclas de catalizadores. El agua producida en la reacción se puede eliminar usando un separador de agua Dean Stark o usando agentes de absorción de agua como tamices moleculares.

Etapa III:

En otra realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) reduciendo la penúltima etapa de fórmula (I), donde --- representa un enlace. La etapa de reducción no se requiere cuando ----- no representa ningún enlace y todos los demás símbolos son como se ha definido anteriormente. La reducción del compuesto de fórmula (I) para producir el compuesto general de fórmula (I) se puede llevar a cabo en presencia de hidrógeno gaseoso y un catalizador tal como Pd/C, Rh/C, Pt/C, o níquel Raney. También se pueden usar mezclas de catalizadores. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de disolventes tales como metanol, diclorometano, dioxanos, ácido acético o acetato de etilo. También se pueden usar mezclas de disolventes. Se puede usar una presión entre la presión atmosférica a 100 psi. El catalizador puede ser 5-10 % de Pd/C y la cantidad de catalizador usada puede variar de 50 – 300 % peso/peso.

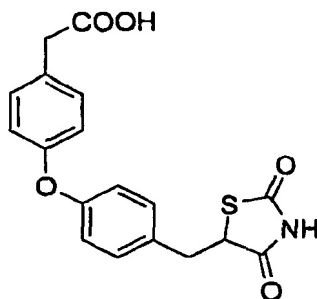
Se aprecia que en cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente, cualquier grupo funcional reactivo en la molécula sustrato se puede proteger de acuerdo con la práctica química convencional. Grupos protectores adecuados en cualquiera de estas reacciones son aquéllos usados convencionalmente en la técnica y los

procedimientos de formación y eliminación de dichos grupos protectores son los procedimientos convencionales adecuados para la molécula que se está protegiendo.

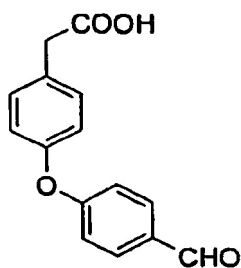
La invención se explica con detalle en el ejemplo que se proporciona a continuación.

Ejemplo

Síntesis de ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético (Compuesto 1)

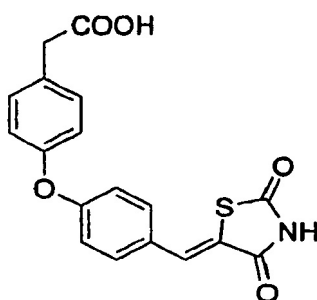


Etapa I: Síntesis de ácido [4-(4-formilfenoxi)fenil]acético



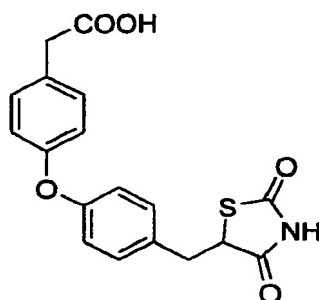
A una suspensión de ácido 4-hidroxifenilacético (5,8 g, 38,2 mmoles) en DMF seco (50 ml) en argón se añadió K_2CO_3 (15,8 g, 114,5 mmoles) y 4-fluorobenzaldehído (23,7 g, 190,8 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a $78 \pm 2^\circ C$ durante 18 horas en argón (Nota: la mezcla de reacción se hace muy viscosa poco después de la adición de 4-fluorobenzaldehído, que lentamente se licua de nuevo). Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se vertió en agua (250 ml) y se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml); la capa orgánica se desechó y la capa acuosa resultante se acidificó con HCl (~ 6M) hasta un pH 2,0. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporaron a presión reducida para dar una mezcla que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando hexano-acetato de etilo (7;3) que contiene 1% de ácido acético como eluyente, para dar un sólido amarillo claro (2,5 g, 25,6 %), RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm: 12,34 (a, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d solapado, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d solapado, J = 8,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H).

Etapa II: Síntesis de ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)fenoxi]fenil}-acético



El aldehído de la etapa I (2,22 g, 8,67 mmoles) se disolvió en tolueno (30 ml) y ácido benzoico (0,16 g, 1,30 mmoles), piperidina (0,096 g, 1,13 mM) y 2,4-tiazolidindiona (1,22 g, 10,40 mmoles) se añadieron secuencialmente al mismo. El agua se eliminó azeotrópicamente de la mezcla de reacción anterior durante aproximadamente 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El sólido amarillo claro, que se separó, se llevó a ebullición en acetato de etilo (50 ml) durante 5 minutos, se enfrió y se filtró. Este procedimiento se repitió una vez más para dar el producto, 2,63 g, 85,4 %. RMN ¹H (MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,42 (a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (J = 8,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H).

Etapa III: Síntesis de ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)fenoxi]fenil}-acético



El paladio sobre carbono (10%, 0,5 g), formiato amónico (3,55 g, 56,34 mmol) y el material de la etapa II (1,0 g, 2,82 mmol) se añadieron secuencialmente al ácido acético (10 ml) en atmósfera inerte y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 horas. Dado que la reacción seguía incompleta tras 15 horas, se volvió a añadir paladio sobre carbono (10%, 0,5 g) y formiato amónico (3,55 g, 56,34 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 15 horas adicionales. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite®. El lecho se lavó exhaustivamente con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se evaporó el disolvente. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de hexanos:acetato de etilo (3:2) que contiene ácido acético (1%) dio el compuesto deseado. Rendimiento: 0,52 g, 52 %. p.f. 166°C. RMN de ¹H (MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,28 (a, 1H), 12,05 (br, 1H), 7,26 (d solapado, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (d solapado, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d solapado, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (J = 8,8 Hz, 2H), 4,90 (dd, J = 9,6 and 4,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,36 (dd, 14,4 y 4,8 Hz, 1H) y 3,11 (dd, 14,4 y 9,2 Hz, 1H); EM m/z 356 [M - 1]. La sal disódica, Compuesto 2, se prepara mezclando el compuesto 1 con dos equivalentes de NaCl en solución y liofilizando la mezcla.

Pruebas biológicas

Captación de glucosa

En referencia a la Fig. 1, los fibroblastos 3T3-L1 se diferenciaron en adipocitos mediante un cóctel que contiene insulina, dexametasona e IBMX durante cuatro días. Los adipocitos completamente diferenciados se trataron con los compuestos (concentraciones 1,0 μM) o 0,1% de DMSO durante 72 horas y después se llevó a cabo captación de glucosa durante 10 minutos sin ninguna adición de insulina. La captación basal se inició mediante la adición de ¹⁴C-2-desoxiglucosa radioactiva y, tras 10 minutos, se lavó con PBS frío mezclado con glucosa fría. Al final, las células se solubilizaron con 0,1% de SDS y se contaron en un contador de centelleo de Beckman. Los compuestos 1 y 2 indujeron captación de glucosa sobre los niveles basales.

Citotoxicidad

En referencia a la Fig. 2, las células hepáticas humanas (HepG2) son capaces de metabolizar la sustancia farmacológica como se ha indicado anteriormente. La troglitazona, la primera tiazolidindiona comercializada se retiró del mercado por la hepatotoxicidad grave. Para descubrir el efecto citotóxico de esta clase de nuevos compuestos de tiazolidindiona (TZD) se incubaron en células HepG2 durante 24 horas y, después, la viabilidad se midió mediante reacciones colorimétricas con MTS. Los compuestos 1 y 2 no mostraron ninguna toxicidad, incluso a concentraciones de 100 μM.

Adipogénesis

Todos los agonistas conocidos del PPAR-γ (tanto TZD como no TZD) inducen diferenciación en las células fibroblastos. El potencial adipogénico de estos compuestos se correlaciona con su afinidad por este receptor. En referencia a la Fig. 3, para comprobar si los compuestos 1 y 2 tienen alguna afinidad por estos receptores, los fibroblastos 3T3-L1 se trataron con DMSO control o con rosiglitazona (todos a concentraciones de 10 μM) como control positivo o estos dos compuestos durante varios días a diferentes concentraciones. A los 11 días, los

adipocitos diferenciados se tiñeron con Oil-red-O (Sigma) y se lavaron exhaustivamente para eliminar la tinción que no se ha unido. Los adipocitos diferenciados teñidos se visualizaron con un microscopio de alta resolución. El agonista de PPAR- γ indujo fuertemente la adipogénesis en este sistema celular, mientras que los compuestos 1 y 2 permanecieron sin modificar, es decir son no adipogénicos y probablemente no lo hacen.

Disminución de la glucosa en sangre y peso corporal

En referencia a la Fig. 4, ratones db/db macho diabéticos de diez semanas de edad (modelo espontáneo) fueron tratados por vía oral con el compuesto 1 a una dosis de 50 mg/kg de peso corporal y la glucosa en sangre se monitorizó mediante un glucómetro táctil todos los días por la mañana antes de la dosis siguiente.

Tolerancia a la glucosa

En referencia a la figura 5, los ratones db/db (6-8 semanas de edad) fueron tratados con el compuesto 2 (50 mg/kg una vez al día durante 14 días. El día 14, los animales ayunaron durante la noche y se les administró el compuesto 2 con una sonda un a hora antes de la exposición a la glucosa oral (2 g/kg de PC). Los niveles de glucosa en sangre se monitorizaron antes de la dosis, a 30, 60, 90, 120, 180 y 210 minutos y mostraron mejoría de la tolerancia a la glucosa.

Colesterol en suero

En referencia a la figura 6, los ratones db/db (6-8 semanas de edad) fueron tratados con el compuesto 2 (50 mg/kg una vez al día durante 14 días. Al final del estudio se midieron los niveles de colesterol en suero mediante un procedimiento colorimétrico.

Inhibición de TNF α

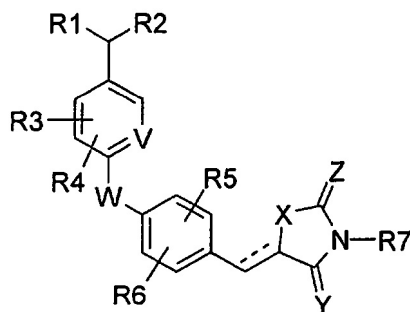
Los compuestos 1 y 2 inhiben las principales citoquinas proinflamatorias en células mononucleares de sangre periférica humana aisladas de voluntarios. En referencia a la Fig. 7, se cultivaron células PBMC humanas y se incubaron con los compuestos 1 y 2 a una concentración de 10 μ M. Las células 1×10^6 /ml) fueron expuestas a lipopolisacáridos (LPS) a una concentración de (100 ng/ml) durante 20 horas. El TNF se midió mediante ELISA.

Inhibición de la producción de NO inducida por LPS

Los macrófagos de ratón (RAW 264,7) se sembraron en placas de 6 pocillos (2 millones de células/pocillo) y se incubaron a 37 °C con LPS (200 ng/ml + IFN- γ 10 U/ml) durante 18 horas. Los niveles de nitrito se midieron mediante el reactivo de Griess. Los resultados se muestran en la Fig. 8. Todos los compuestos se analizaron a concentraciones de 30 μ M.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

5

y formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde ---- representa un enlace opcional; **V** representa CH o N; **Y** es O; **W** representa O o NR₈; **R₈** se selecciona de hidrógeno o grupos alquilo (C₁-C₆) lineales, ramificados, sustituidos o insustituidos; **X** es S o CR₉, donde **R₉** es hidrógeno o **R₉** junto con Z forma un sistema anular aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S o N; **Z** representa O, S o junto con **R₉** forma un sistema anular aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S o N; **R₁** es COR₁₀ y **R₂** es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) lineal, ramificado, insustituido; **R₁₀** representa -OR₁₁ o NR₁₂R₁₃; donde **R₁₁** representa hidrógeno, un grupo sustituido o insustituido seleccionado de alquilo, alqueno, arilo, aralquilo, heteroarilo o un contraion; **R₁₂** y **R₁₃** pueden ser iguales o diferentes y representan de forma independiente H o grupos alquilo, alqueno o arilo sustituidos o insustituidos; o **R₁₂** y **R₁₃** juntos forman un anillo heterocíclico o heteroaromático; **R₃**, **R₄**, **R₅** y **R₆** se seleccionan de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, amino, grupos alquilo o alcoxi (C₁-C₆) lineales o ramificados, sustituidos o insustituidos; grupos haloalquilo; ácidos carboxílicos y sus derivados; grupo sulfonamida, sulfonilmetilo insustituido; **R₇** representa hidrógeno, grupos alquilo, alqueno, -CH₂COOR, arilo sustituidos o insustituidos, o un contraion; donde R representa H o un grupo alquilo (C₁-C₆).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde **R₃** es hidrógeno o halo; **R₄** y **R₆** son hidrógeno; **R₅** es hidrógeno, halo, haloalquilo o alcoxi; y **R₇** es hidrógeno, -CH₂COOR o un contraion.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde **V** es CH; **X** es S; **Y**, **Z** y **W** son O; **R₁₀** es -OR₁₁; **R₁₁** es hidrógeno o un contraion; **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅** y **R₆** son hidrógeno y **R₇** es hidrógeno o un contraion.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionado de:

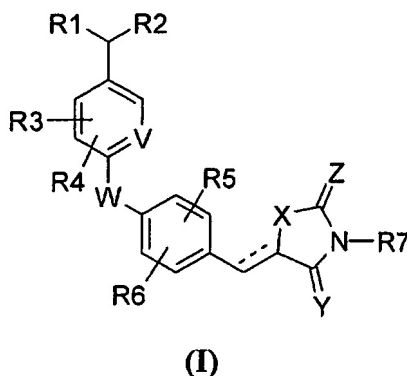
- Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
 Sal disódica del ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(3-carboximetil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[2-coro-4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-3-fluoro-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(3-carboximetil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {4-[4-(3-carboximetil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-3-fluoro-fenoxi]-fenil}-acético;
 Ácido {6-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-piridin-3-il}-acético;
 Ácido {6-[4-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-piridin-3-il}-acético;

- Ácido {6-[4-(3-carboximetil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-piridin-3-il}-acético;
 Ácido {6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-fenoxi]-piridin-3-il}-acético;
 20. Ácido {6-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-piridin-3-il}-acético;
 Ácido {4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-2-trifluorometil-fenoxi]-fenil}-acético;
 5. Ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-2-fluoro-fenil}-acético;
 Ácido 2-{4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-N,N-dimetilacetamida;
 Ácido 2-{4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-N,N-acetamida;
 5-{4-[4-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-fenoxi]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona;
 5-{4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenoxi]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona;
 10. Ácido 2-{4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-butírico;
 Ácido (4-{[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenil]-metil-amino}-fenil)-acético; o
 5-{4-[4-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-fenoxi]-3-trifluorometil-bencil}-tiazolidin-2,4-diona.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 4 es ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético.
 15.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 4 que es la sal disódica del ácido {4-[4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-fenoxi]-fenil}-acético.
20. 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal clorhidrato, bromhidrato, sulfato, besilato, de sodio, potasio, calcio y magnesio.
25. 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o un a mezcla de compuestos, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 suficientes para reducir en un sujeto los niveles en plasma de glucosa, ácidos grasos, colesterol o triglicéridos y un vehículo, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.
30. 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una mezcla de compuestos, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 suficientes para tratar la obesidad, las enfermedades autoinmunitarias, la inflamación, enfermedades inmunológicas, diabetes o trastornos asociados con la resistencia a la insulina en un sujeto.
35. 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 en forma de un comprimido, cápsula, polvo, jarabe, aerosol o suspensión.
40. 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 en forma de un comprimido, cápsula, polvo, jarabe, aerosol o suspensión.
45. 12. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4 para usar en la reducción de los niveles de glucosa en plasma.
13. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4 para usar en la reducción de los niveles de ácidos grasos libres en plasma.
14. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4 para usar en la reducción de los niveles de colesterol en plasma.
50. 15. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4 para usar en la reducción de los niveles de triglicéridos en plasma.
16. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4 para usar en el tratamiento de la diabetes.
55. 17. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4 para usar en el tratamiento de la obesidad.
18. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 4 para usar en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.
60. 19. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 4 para usar en el tratamiento del cáncer
20. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4 para usar en el tratamiento de la inflamación.
65. 21. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 4 para usar en el tratamiento de enfermedades inmunológicas.

22. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4 para usar en el tratamiento de trastornos asociadas con la resistencia de la insulina.

23. Un compuesto de la fórmula (I)

5



y formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de fórmula, para usar en (a) la reducción de los niveles de glucosa en plasma, (b) la reducción de los niveles de ácidos grasos libres en plasma, (c) la reducción de los niveles de colesterol en plasma, (d) la reducción de los niveles de triglicéridos en plasma, (e) el tratamiento de la inflamación, (f) el tratamiento de la diabetes, (g) el tratamiento de la obesidad o (h) el tratamiento de trastornos asociados con la resistencia a la insulina, donde ---- representa un enlace opcional; **Y** representa O o S; **X** es CR₉, O o S; **R₁** y **R₂** pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, formilo, -COR₁₀ o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal, ramificado, insustituido o un grupo alcoxi (C₁-C₆) sustituido o insustituido y **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₇**, **R₉**, **R₁₀**, **W**, **Z** y **V** son como se ha definido anteriormente en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

10

15

Fig. 1 Los compuestos 1 y 2 inducen captación de glucosa basal

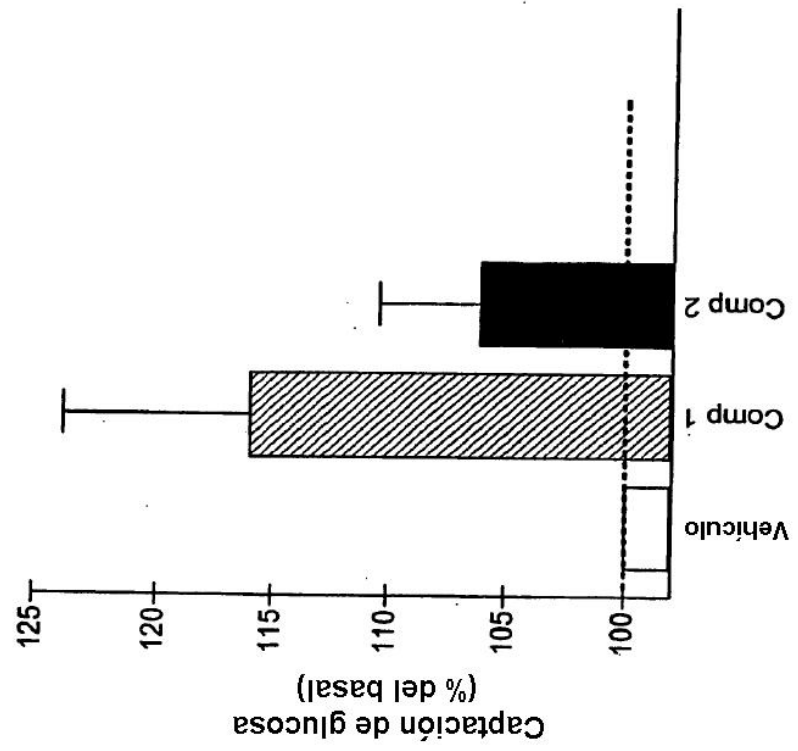


Fig. 2. Los compuestos 1 y 2 son citotóxicos

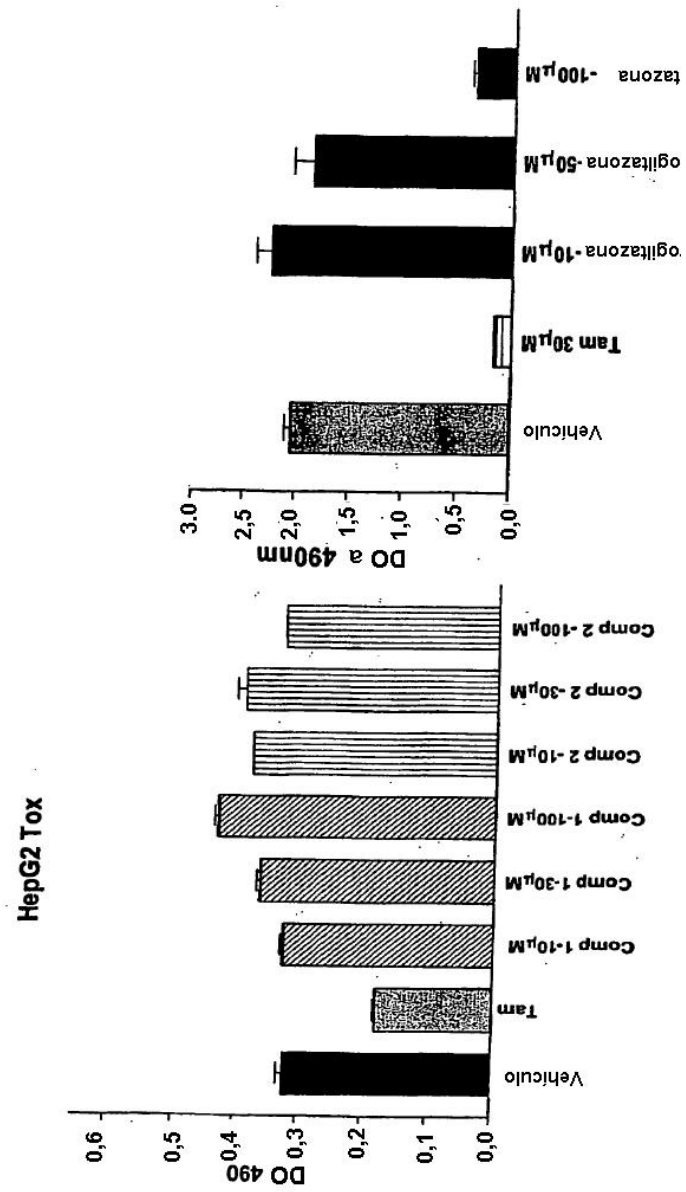


Fig. 3. Los compuestos 1 y 2 no son adipogénicos

5 días de tratamiento y después tinción con Oil Red O, Compuestos 1 y 2

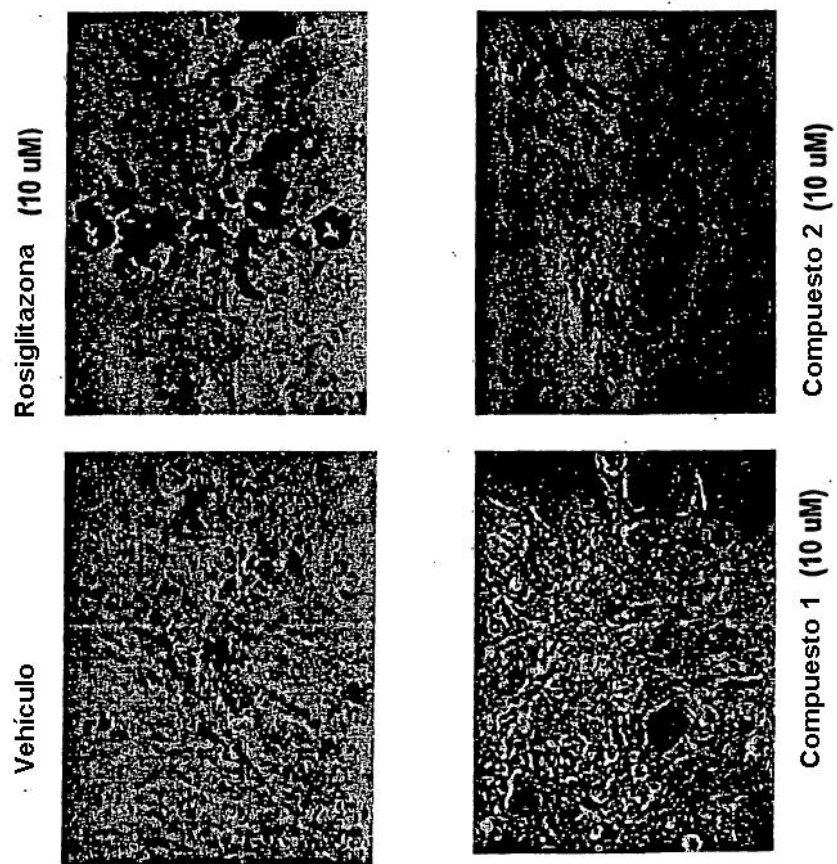


Fig. 4 Efecto hipoglucemiante del compuesto 2

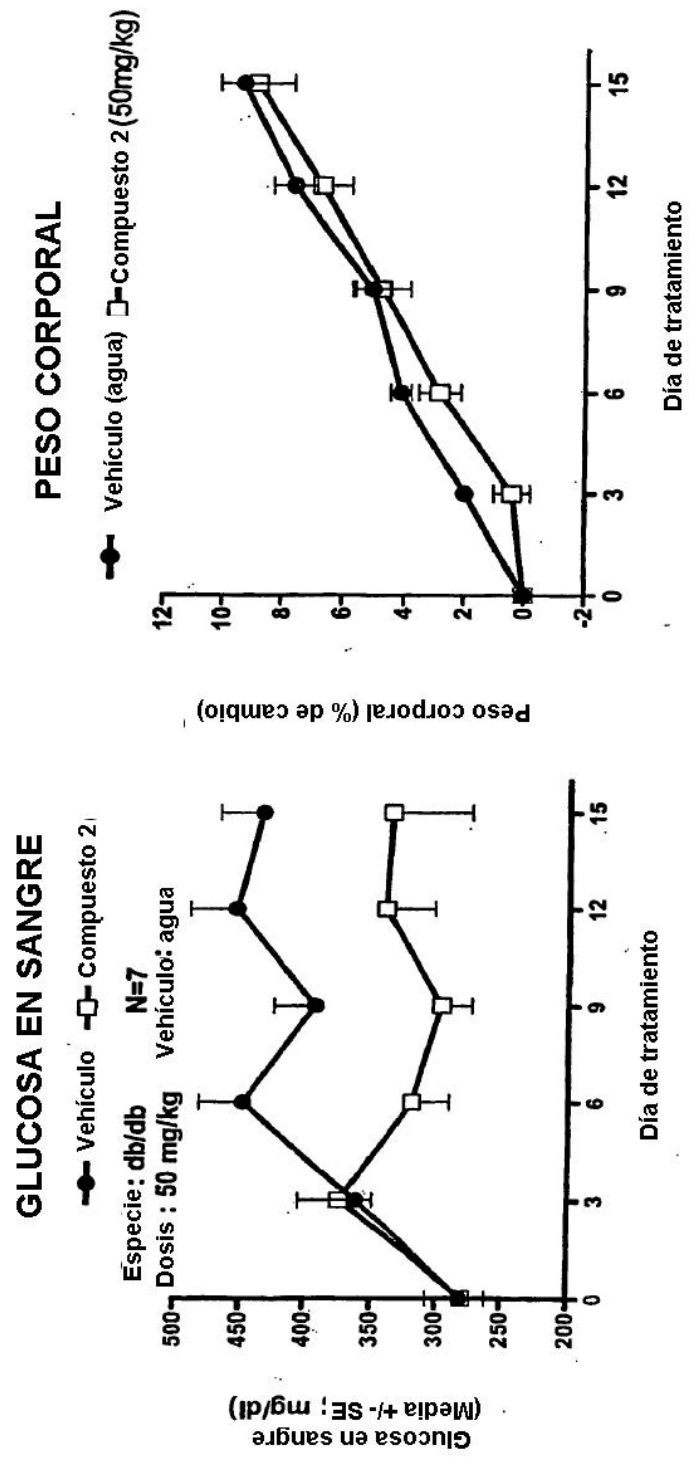


Fig. 5 El compuesto 2 mejora la tolerancia a la glucosa oral

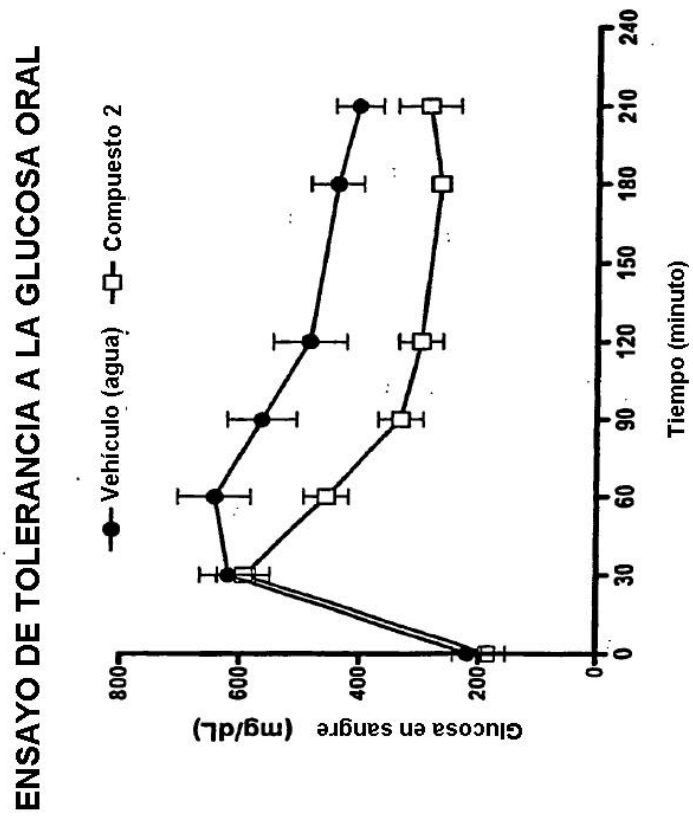


Fig. 6. El compuesto 1 disminuye el colesterol total

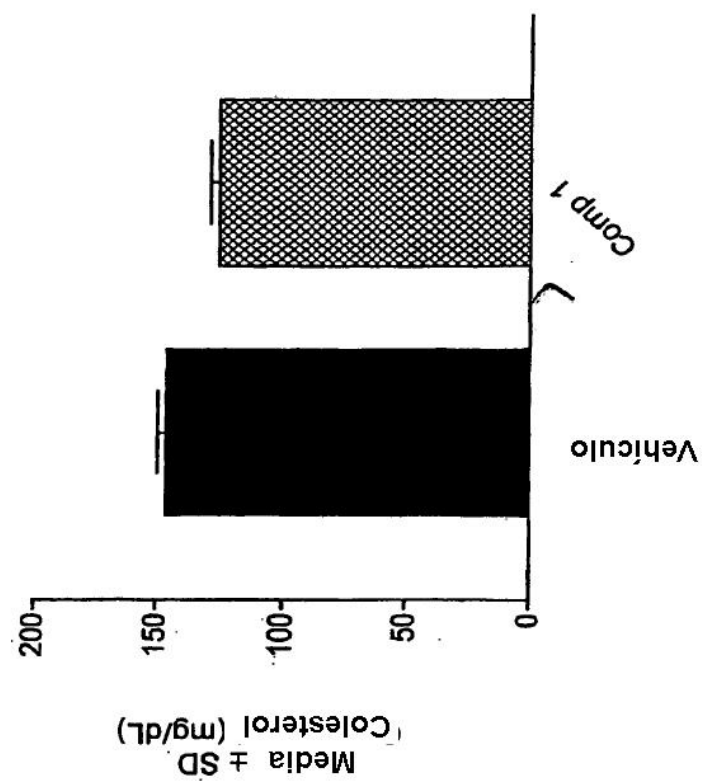


Fig. 7. Los compuestos 1 y 2 inhiben los niveles de TNF α

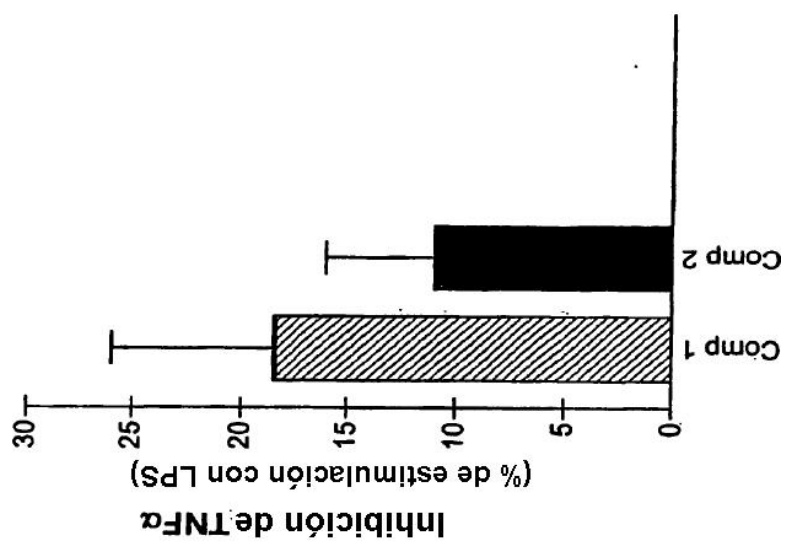


Fig. 8 Los compuestos 1 y 2 inhiben la producción de NO inducida por LPS

