

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 618**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 295/08 (2006.01)

C07C 323/16 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2006 E 10188181 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2298742**

54 Título: **Ácidos fenoxiacéticos como activadores de PPAR-delta**

30 Prioridad:

30.06.2005 EP 05105937

22.12.2005 EP 05112755

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

20.03.2014

73 Titular/es:

HIGH POINT PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
4170 Mendenhall Oaks Parkway
High Point, NC 27265, US

72 Inventor/es:

EBDRUP, SÖREN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 449 618 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

Ácidos fenoxiacéticos como activadores de PPAR-delta

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a ácidos fenoxi-acéticos novedosos, a productos farmacéuticos que comprenden los mismos, y a procedimientos de uso de los mismos. Los ácidos fenoxi-acéticos son activadores de receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR)-δ.

Antecedentes de la invención

10 La arteriopatía coronaria (CAD) es la principal causa de muerte en pacientes con diabetes de tipo 2 y pacientes con síndrome metabólico (es decir, pacientes que entran en la categoría del "cuarteto mortal" de deficiencia de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y/u obesidad).

15 Los fibratos hipolipidémicos y las tiazolidindionas antidiabéticas muestran por separado actividades de disminución de triglicéridos de efectividad moderada, aunque no son suficientemente potentes ni eficaces como para ser una monoterapia de elección para la dislipidemia observada con frecuencia en pacientes con diabetes de tipo 2 o en pacientes con síndrome metabólico. Las tiazolidindionas disminuyen también potencialmente los niveles de glucosa circulante de modelos animales y seres humanos con diabetes de tipo 2. Sin embargo, la clase de compuestos fibratos no tiene efectos beneficiosos sobre la glucemia. Los estudios sobre las acciones moleculares de estos compuestos indican que las tiazolidindionas y los fibratos ejercen su acción mediante la activación de distintos factores de transcripción de la familia de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR), lo que tiene como resultado el aumento y la disminución de la expresión de enzimas y apolipoproteínas específicas, respectivamente, ambos agentes clave en la regulación del contenido de triglicéridos en el plasma.

20 Inicialmente se informó que la activación de PPAR-δ no estaba involucrada en la modulación de niveles de glucosa o triglicéridos. (Berger et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 6718-6725). Más tarde se mostró que la activación de PPAR-δ conduce a mayores niveles de colesterol HDL en ratones db/db (Leibowitz et al. FEBS Letters 2000, 473, 333-336). Además, cuando se administró un agonista de PPAR-δ a macacos de la India resistentes a la insulina, de edad mediana y obesos se produjo un aumento notable dependiente de la dosis en el colesterol HDL en suero mientras se redujeron los niveles de triglicéridos LDL pequeños y densos en ayunas e insulina en ayunas (Oliver et al. PNAS 2001, 98, 5306-5311). El mismo documento también mostró que la activación de PPAR-δ aumentó el casete A1 de unión a ATP transportador inverso de colesterol e indujo el eflujo de colesterol específico de apolipoproteína A1 inducida. La participación de PPAR-δ en la oxidación de ácidos grasos en los músculos fue justificada además en ratones knock-out para PPAR-α. Muoio et al. (J. Biol. Chem. 2002, 277, 26089-26097) mostraron que niveles elevados de PPAR-δ en el músculo esquelético pueden compensar la deficiencia en PPAR-α. Además de los efectos sobre la homeostasis del colesterol, se observó que el tratamiento con PPARδ disminuye la glucosa y la insulina plasmáticas y mejora la sensibilidad a la insulina en ratones ob/ob y db/db diabéticos y en ratones con resistencia a la insulina inducida por una dieta alta en grasas (PNAS 2003, 100, 15924-15929; PNAS 2006, 103, 3444-3449). En conjunto, estas observaciones sugieren que la activación de PPAR-δ es útil en el tratamiento y la prevención de diabetes de tipo 2, enfermedades y trastornos cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, hipertrigliceridemia, y dislipidemia mixta (WO 01/00603).

40 Se ha presentado de una serie de compuestos PPAR-δ como útiles en el tratamiento de la hiperglucemia, hiperlipidemia e hipercolesterolemia (WO 02/59098, WO 01/603, WO 01/25181, WO 02/14291, WO 01/79197, WO 99/4815, WO 97/28149, WO 98/27974, WO 97/28115, WO 97/27857, WO 97/28137, y WO 97/27847). WO 2004093879, WO 2004092117, WO 2004080947, WO 2004080943, WO 2004073606, WO 2004063166, WO 2004063165, WO 2003072100, WO 2004060871, WO 2004005253, WO 2003097607, WO 2003035603, WO 2004000315, WO 2004000762, WO 2003074495, WO 2002070011, WO 2003084916, US 20040209936, WO 2003074050, WO 2003074051, WO 2003074052, JP 2003171275, WO 2003033493, WO 2003016291, WO 45 2002076957, WO 2002046154, WO 2002014291, WO 2001079197, WO 2003024395, WO 2002059098, WO 2002062774, WO 2002050048, WO 2002028434, WO 2001000603, WO 2001060807, WO 9728149, WO 2001034200, WO 9904815, WO 200125226, WO 2005097098; WO 2005097762; WO 2005097763.

50 La reducción de la glucosa como un enfoque único no soluciona las complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes de tipo 2 y el síndrome metabólico. Los nuevos tratamientos de la diabetes de tipo 2 y el síndrome metabólico deben por tanto perseguir el objetivo de la reducción de la hipertrigliceridemia manifiesta asociada a estos síndromes así como la reducción de la hiperglucemia. Esto indica que la investigación de compuestos que muestren grados diversos de activación de PPAR-δ debe conducir al descubrimiento de fármacos eficaces que reduzcan los triglicéridos y/o el colesterol y/o la glucosa que tengan un gran potencial en el tratamiento de enfermedades como diabetes de tipo 2, dislipidemia, síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico, es decir, deficiencia de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y/u obesidad), enfermedades cardiovasculares (incluyendo aterosclerosis) e hipercolesterolemia.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona ácidos fenoxi-acéticos novedosos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles como activadores de PPAR-δ.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas novedosas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento novedoso para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

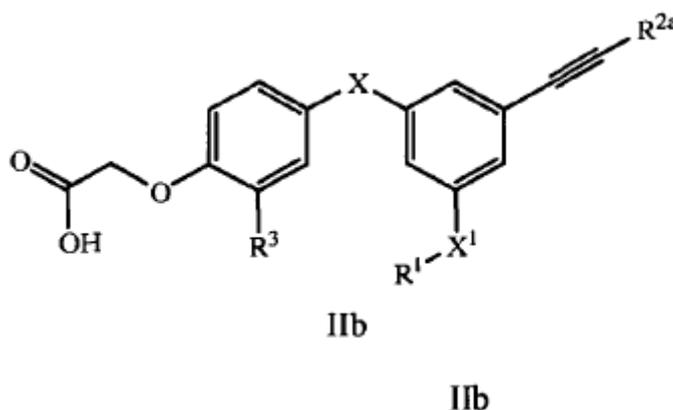
15 En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento novedoso de tratamiento de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad está seleccionada entre dislipidemia, síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico, por ejemplo, hipertensión, deficiencia de tolerancia a la glucosa (IGT), resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, y obesidad), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis, arteriopatía coronaria, e isquemia miocárdica), hiperglucemia, hiperlipidemia, e hipercolesterolemia.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento novedoso para el tratamiento de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad está seleccionada entre diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, disminución de la apoptosis en células de mamífero (por ejemplo, células beta de islotes de Langerhans), enfermedades renales (por ejemplo, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, y nefrosclerosis hipertensiva), mejora de las funciones cognitivas en demencia, tratamiento de complicaciones diabéticas, soriasis, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), prevención y tratamiento de pérdida ósea (por ejemplo, osteoporosis), y disminución de los biomarcadores de aterosclerosis (por ejemplo, proteína C reactiva (CRP), TNF-α, e IL-6).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos novedosos para su uso en terapia.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos novedosos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

Estos y otros objetos, que se harán evidentes durante la siguiente descripción detallada, han sido logrados a través del descubrimiento de los inventores de que los compuestos de fórmula IIb:

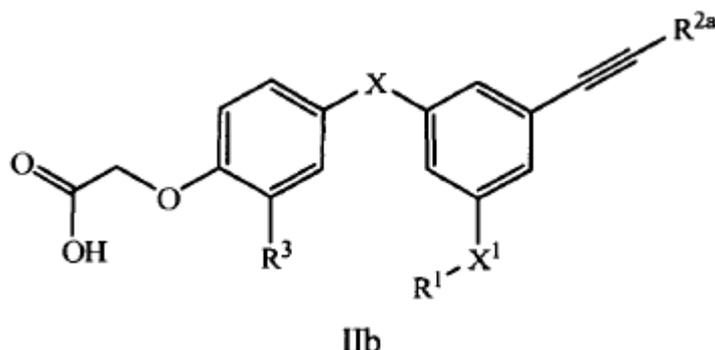


o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son activadores de PPAR-δ.

35

Descripción de la invención

En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que:

- 5 X es SCH₂;
X¹ es O o S;
- R¹ es H, alquilo C₁₋₈, heteroarilo o cicloalquilo C₃₋₁₀, en el que cada grupo R¹ está sustituido con 0-4 R^{1a};
- R^{1a}, en cada aparición, está seleccionado entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1b}; alquínilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{1b}; arilo sustituido con 0-2 R^{1b}, heteroarilo sustituido con 0-2 R^{1b}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^{1b} y un heterociclo sustituido con 0-2 R^{1b};
- 10 R^{1b}, en cada aparición, está seleccionado entre OH sustituido con 0-1 R^{1c}; SH sustituido con 0-1 R^{1c}; Cl; F; NH₂ sustituido con 0-2 R^{1c}; -CN; NO₂; metanosulfonilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^{1c}; alquénilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^{1c}; arilo sustituido con 0-2 R^{1c}; heteroarilo sustituido con 0-2 R^{1c}; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{1c}; y un heterociclo sustituido con 0-2 R^{1c};
- 15 R^{1c}, en cada aparición, está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄ y alquénilo C₂₋₄; arilo sustituido con 0-2 R^{1d}, heteroarilo sustituido con 0-2 R^{1d}, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{1d} y heterociclo sustituido con 0-2 R^{1d};
- R^{1d}, en cada aparición, está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄; y alquénilo C₂₋₄;
- 20 R^{2a} está seleccionado entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{2b}, arilo sustituido con 0-2 R^{2b} y heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2b};
- R^{2b}, en cada aparición, está seleccionado entre OH sustituido con 0-1 R^{2c}, SH sustituido con 0-1 R^{2c}, Cl, F, NH₂ sustituido con 0-2 R^{2c}, -CN, NO₂, metanosulfonilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^{2c}, alquénilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^{2c}, arilo sustituido con 0-2 R^{2c}, heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2c}, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{2c} y un heterociclo sustituido con 0-2 R^{2c};
- 25 R^{2c}, en cada aparición, está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄, alquénilo C₂₋₄, arilo sustituido con 0-2 R^{2d}, y heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2d};
- R^{2d}, en cada aparición, está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄ y alquénilo C₂₋₄; y
- R³ está seleccionado entre Cl, F, CH₃ y CH₂CH₃.
- 30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que R¹ es alquilo C₁₋₆.
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que R^{2a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con un heterociclo.
- 35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que R^{2a} es alquilo C₁₋₄ sustituido con morfolinilo.
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que R³ está seleccionado entre Cl y CH₃.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que X¹ es O.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que X¹ es S.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que: R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{1a}; en la que R^{1a} es arilo sustituido con 0-1 R^{1b}; y en la que R^{1b} está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂ y alquilo C₁₋₄.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que: R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{1a}; en la que R^{1a} está sustituido con 0-1 R^{1b}; y en la que R^{1b} está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂ y alquilo C₁₋₄.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que: R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{1a}; en la que R^{1a} está seleccionado entre heterociclilo sustituido con 0-1 R^{1b}; y en la que R^{1b} está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{1a}, en la que R^{1a} es cicloalquilo C₅₋₆ sustituido con 0-2 R^{1b}; y en la que R^{1b} está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂ y alquilo C₁₋₄.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que R^{2a} es arilo sustituido con R^{2b}; en la que R^{2b} está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂ y alquilo C₁₋₄.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que R^{2a} es alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{2b}; en la que R^{2b} está seleccionado entre arilo sustituido con R^{2c}; y en la que R^{2c} está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂ y alquilo C₁₋₄.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de fórmula IIb, en la que R^{2a} es alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{2b}; en la que R^{2b} está seleccionado entre heteroarilo sustituido con R^{2c}; y en la que R^{2c} está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂ y alquilo C₁₋₄.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso seleccionado entre:

ácido {2-cloro-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-pent-1-inil-fenilsulfanil]fenoxi}acético;

25 ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencil-sulfanil-fenoxi]acético;

ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético; y

ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-etoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencil-sulfanil-fenoxi]acético;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso seleccionado entre:

30 ácido {4-[3-ciclohexilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

ácido {4-[3-isobutoxi-5-feniletinil-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica con un compuesto novedoso, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

40 En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en un método novedoso para el tratamiento de la diabetes tipo 2, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

45 En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en un método novedoso para el tratamiento de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que la enfermedad está seleccionada entre dislipidemia, síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico, por ejemplo, hipertensión, deficiencia de la tolerancia a la glucosa (IGT), resistencia a la insulina,

hipertrigliceridemia, y obesidad), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, incluyendo reducción de la mortalidad, arteriopatías coronarias, cardiopatías coronarias, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, infarto coronario, ataque isquémico transitorio (TIA), y accidente cerebrovascular), hiperglucemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, y hiperinsulinemia.

5 En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en un método novedoso para el tratamiento de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad está seleccionada entre diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina, disminución de la apoptosis en células de mamífero (por ejemplo, células beta de islotes de Langerhans), enfermedades renales (por ejemplo, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, y nefroesclerosis hipertensiva), mejora de las funciones cognitivas en demencia, tratamiento de complicaciones diabéticas, soriasis, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), prevención y tratamiento de pérdida ósea (por ejemplo, osteoporosis), y disminución de los biomarcadores de aterosclerosis (por ejemplo, proteína C reactiva (CRP), TNF- α , y IL-6).

15 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento novedoso para la preparación de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas seleccionadas entre agentes antiobesidad, agentes que regulan el apetito, antidiabéticos, agentes antihipertensores, agentes para el tratamiento de complicaciones que resultan de o están asociadas a la diabetes, y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos que resultan de o están asociados a la obesidad.

Las sustancias adicionales adecuadas pueden ser seleccionadas de agonistas de CART (transcripción regulada por cocaína y anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión al factor liberador de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas β 3, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina) inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas de 5-HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, compuestos de liberación de hormona de crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína desacoplante 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de RXR (receptor de retinoide X) o agonistas de TR β .

Los agentes antiobesidad adecuados incluyen leptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, mazindol, y fentermina.

35 Los antidiabéticos adecuados incluyen insulina, agentes hipoglucemiantes activos por vía oral y derivados de GLP-1 (péptido 1 similar a glucagón) (véase el documento WO 98/08871).

Los agentes hipoglucemiantes activos por vía oral incluyen preferentemente sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón (véase el documento WO99/01423), agonistas de GLP-1, abridores de canales de potasio (véase los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861), inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos (por ejemplo, agentes antihiperlipidémicos y agentes antilipidémicos), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de RXR, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , y tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona y rosiglitazona).

45 Los agentes a administrar en combinación con los compuestos de la presente invención también incluyen sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, y glicazida), biguanidas (por ejemplo, metformina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida y senaglinida), inhibidores de glucosidasa- α (por ejemplo, miglitol y acarbosa), un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β (por ejemplo, las sulfonilureas anteriores y repaglinida), y nateglinida.

50 Los agentes antihiperlipidémicos o antilipidémicos incluyen apolipoproteína A-I Milano, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, tesaglitazar, muraglitazar, EML-4156, LY-518674, LY-519818, MK-767, torcetrapib, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, acipimox, ezetimibe, probucol, dextrotiroxina y ácido nicotínico.

55 En otra realización los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente (por ejemplo, en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, o insulina y lovastatina).

Los ejemplos de agentes antihipertensores incluyen bloqueantes β (por ejemplo, alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol, y metoprolol), inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) (por ejemplo, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril), bloqueantes de canales de calcio (por ejemplo, nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo), y bloqueantes α (por ejemplo, doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina).

Debe entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o más de los compuestos mencionados y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales se considera dentro del alcance de la presente invención.

Se prefiere que los compuestos de la presente invención tengan una solubilidad en agua de al menos 0,1 mg/l, determinada a 25 °C y pH 7,0. Más preferentemente, la solubilidad es de al menos 0,5 mg/l. Aún más preferentemente, la solubilidad es de al menos 1 mg/l. Aún más preferentemente, la solubilidad es de al menos 2 mg/l. Además, la solubilidad es preferentemente por lo menos de 10 mg/l. Aún más preferentemente, la solubilidad es por lo menos de 50 mg/l. Aún más preferentemente, la solubilidad es por lo menos de 200 mg/l.

Se prefiere que los compuestos de la presente invención tengan un valor de Cl_{50} menor que 5 μ m según lo determinado por el ensayo de transactivación transitoria de PPAR. Más preferentemente, el valor de Cl_{50} es menor que 1 μ m. Aún más preferentemente el valor de Cl_{50} es menor que 500 nM. Aún más preferentemente el valor de Cl_{50} es menor que 100 nM. Más preferentemente el valor de Cl_{50} es menor que 50 nM. Aún más preferentemente el valor de Cl_{50} es menor que 25 nM. Aún más preferentemente, el valor de Cl_{50} es menor que 10 nM. Incluso aún más preferentemente, el valor de Cl_{50} es menor que 5 nM.

Se prefiere que los compuestos de la presente invención tengan un peso molecular menor que 1000 g/mol. Más preferentemente, el peso molecular es menor que 750 g/mol. Aún más preferentemente el peso molecular es menor que 600 g/mol. Aún más preferentemente, el peso molecular es menor que 550 g/mol. Más preferentemente el peso molecular es menor que 500 g/mol. Aún más preferentemente el peso molecular es menor que 400 g/mol.

Se prefiere que los compuestos de la presente invención estén ionizados a pH 7,4.

Se prefiere que los compuestos de la presente invención tengan solamente un grupo ácido carboxílico ionizado a un pH de 5,5-9. Más preferentemente, los compuestos tienen un solo grupo de ácido carboxílico ionizado a un pH de 6-8. Aún más preferentemente los compuestos tienen un solo grupo ácido carboxílico ionizado a un pH de 6,5-7,5. Aún más preferentemente, los compuestos tienen un solo grupo de ácido carboxílico ionizado a pH 7,4.

Se prefiere que los compuestos de la presente invención sean zwitteriónicos con un grupo amina ionizado y un grupo de ácido carboxílico ionizado a un pH de 5,5-9. Más preferentemente, los compuestos son zwitteriónicos con un grupo amina ionizado y un grupo ácido carboxílico ionizado a un pH de 6-8. Aún más preferentemente, los compuestos son zwitteriónicos con un grupo amina ionizado y un grupo ácido carboxílico ionizado a un pH de 6,5-7,5. Aún más preferentemente, los compuestos son zwitteriónicos con un grupo amina ionizado y un grupo ácido carboxílico ionizado a pH 7,4.

35 **Composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales como las desveladas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, que incluyen cápsulas, comprimidos, aerosoles, disoluciones, suspensiones y aplicaciones tópicas.

Las composiciones típicas incluyen un compuesto de la presente invención, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, asociado a un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o diluyente o estar diluido con un vehículo, o encerrado dentro de un vehículo, que puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel, u otro envase. En la preparación de las composiciones, pueden utilizarse las técnicas convencionales para la preparación de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, el compuesto activo generalmente se mezcla con un vehículo, o se diluye con un vehículo, o se encierra dentro de un vehículo que puede estar en la forma de una ampolla, cápsula, sobre, papel, u otro envase. Cuando el vehículo sirve como diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido, o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede ser adsorbido en un recipiente sólido granulado, por ejemplo, en una bolsita. Algunos ejemplos de vehículos adecuados son agua, disoluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico o alquil éteres inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Del mismo modo, el vehículo o diluyente pueden incluir cualquier material de liberación retardada conocido en la técnica, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las formulaciones de la invención pueden formularse con el fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida, o retardada principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizar y mezclar, si se desea, con agentes auxiliares, emulsionantes, sal para influir en la presión osmótica, tampones y/o sustancias colorantes y similares, que no reaccionan negativamente con los compuestos activos.

La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte efectivamente el compuesto activo al sitio de acción adecuado o deseado, como ruta oral, nasal, pulmonar, transdérmica o parenteral, por ejemplo, rectal, de absorción lenta, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, disolución oftálmica o un pomada, prefiriéndose la vía oral.

Si se utiliza un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede estar en forma de comprimidos, estar ubicada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o puede estar en forma de una pastilla o comprimido para disolución oral. Si se utiliza un vehículo líquido, la preparación puede ser estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido estéril inyectable como una suspensión o disolución líquida acuosa o no acuosa.

Para la administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de fórmula I disuelto o suspendido en un vehículo líquido, en particular un vehículo acuoso, para aplicación de aerosol. El vehículo puede contener aditivos como agentes solubilizantes, por ejemplo, propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o conservantes como parabenos.

Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, preferentemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

Los comprimidos, grageas, o cápsulas que tienen talco y/o un vehículo o un aglutinante de carbohidrato o similares son particularmente adecuados para la aplicación oral. Los vehículos preferidos para comprimidos, grageas, o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz, y/o almidón de patata. Puede utilizarse un jarabe o elixir en casos en que puede emplearse un vehículo edulcorado.

Si se desea, la composición farmacéutica de la invención puede comprender un compuesto de la presente invención en combinación con sustancias farmacológicamente activas adicionales como las descritas anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden administrarse a un mamífero, especialmente un ser humano en necesidad de este tratamiento, prevención, eliminación, alivio o mejora de enfermedades relacionadas con la regulación del azúcar en la sangre. Los mamíferos también incluyen animales, tanto animales domésticos, por ejemplo, animales de compañía, y animales no domésticos como los silvestres.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Una dosificación oral típica está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrada en una o más dosis como 1 a 3 dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, sexo, edad, peso y condición general del sujeto tratado, la naturaleza y gravedad de la condición tratada y cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma farmacéutica unitaria típica para la administración oral una o más veces al día tal como 1 a 3 veces por día puede contener de 0,05 a aproximadamente 1.000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, y más preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

45 **Definiciones**

Todas las referencias descritas en la presente memoria se incorporan en su totalidad por referencia.

“Sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por el sustituyente designado. Sólo se pretende abarcar los compuestos farmacéuticamente estables.

50 Cuando se proporcionan ejemplos de las definiciones, esto no significa que la definición esté limitada a los ejemplos especificados.

La presente invención incluye todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos presentes. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Cuando se listan O o S como un sustituyente, oxo y sulfo, respectivamente, se pretende que un átomo de carbono sea reemplazado por el O o S. Por ejemplo, si un alquilo fuera sustituido por O, se formaría entonces un éter. Preferentemente no se forman uniones heteroátomo-heteroátomo tales como O-O, O-S, O-N, S-S, y S-N.

5 “Alquilo” incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen el número designado de átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, 2-metil-butilo, y 2-etil-butilo.

“Alquenilo” incluye grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada que tienen el número designado de átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y 2-metil-butenilo.

10 “Alquinilo” incluye grupos alquinilo de cadena lineal y ramificada que tienen el número designado de átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y 2-metil-butinilo.

15 “Ariilo” incluye fenilo, naftilo, fluoreno, antraceno, fenantrenilo, azuleno, y un anillo carbocíclico bicíclico parcialmente saturado. El anillo carbocíclico bicíclico parcialmente saturado consta de 8, 9, 10, 11, o 12 átomos de carbono, preferentemente de 8, 9, o 10 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos carbocíclicos bicíclicos parcialmente saturados incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, 1,2,4a,5,8,8a-hexahidronaftilo, y 1,3a-dihidropentaleno. Un grupo ariilo preferido es fenilo.

20 “Cicloalquilo” significa un anillo que tiene el número de átomos de carbono designado y que tiene solamente enlaces simples entre los átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen entre otros a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopentilo y ciclohexilo.

25 “Heteroarilo” significa un anillo mono-, bi-, o tricíclico que consiste en átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, en el que el heteroátomo está seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, y azufre. Si está presente azufre, entonces puede ser mono- o di-oxidado. Si está presente nitrógeno, entonces puede ser N, NH, o N sustituido. El heterociclo puede estar unido por medio de un átomo de carbono o de nitrógeno, a menos que la unión al átomo de nitrógeno de lugar a un nitrógeno cuaternario. Si el heteroarilo es bicíclico, entonces uno o ambos anillos pueden tener un heteroátomo(s) presente(s). Si el heteroarilo es tricíclico, entonces uno, dos o los tres anillos pueden tener un heteroátomo(s) presente(s). Si el heterociclo es monocíclico, entonces este anillo es aromático (por ejemplo, completamente insaturado). Si el heteroarilo es bicíclico o tricíclico, entonces al menos un anillo es aromático.

30 Los ejemplos de “heteroarilo” son pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo), furanilo (por ejemplo, furan-2-ilo, furan-3-ilo), tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo, tien-3-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo), isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo), 1,2,3-triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo), 1,2,4-triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo), 1,2,3-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo), 1,2,4-oxa-diazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo), 1,2,5-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,5-oxa-diazol-3-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo), 1,3,4-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo), 1,2,3-tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo), 1,2,4-tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo), 1,2,5-tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo), 1,3,4-tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), piranilo (por ejemplo, piran-2-ilo), piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-2-ilo, piridazin-3-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo), pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tiadiazinilo, azepinilo, azecinilo, indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), isoindolilo, benzofuranilo (por ejemplo, benzo[b]furan-2-ilo, benzo[b]furan-3-ilo, benzo[b]furan-5-ilo, benzo[c]furan-2-ilo, benzo[c]furan-3-ilo, benzo[c]furan-5-ilo), benzotienilo (por ejemplo, benzo[b]tien-2-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, benzo[b]tien-5-ilo, benzo[c]tien-2-ilo, benzo[c]tien-3-ilo, benzo[c]tien-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, indazol-5-ilo), indolizínilo (por ejemplo, indolizin-1-ilo, indolizin-3-ilo), benzopiranilo (por ejemplo, benzo[b]piran-3-ilo, benzo[b]piran-6-ilo, benzo[c]piran-1-ilo, benzo[c]piran-7-ilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotiazolilo (por ejemplo, benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-5-ilo), bencisotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazinilo, benzotriazolilo, naftiridinilo (por ejemplo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,7-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-2-ilo), ftalazinilo (por ejemplo, ftalazin-1-ilo, ftalazin-5-ilo), pteridinilo, purinilo (por ejemplo, purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo, purin-8-ilo, purin-9-ilo), quinazolinilo (por ejemplo, quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, quinazolin-6-ilo), cinolinilo, quinolinilo (por ejemplo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-6-ilo), isoquinolinilo (por ejemplo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo), quinoxalinilo (por ejemplo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo), pirrolpiridinilo (por ejemplo, pirrol[2,3-b]piridinilo, pirrol[2,3-c]piridinilo, pirrol[3,2-c]piridinilo), furopiridinilo (por ejemplo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-c]piridinilo), tienopiridinilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo), imidazopiridinilo (por ejemplo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazopirimidinilo (por ejemplo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[3,4-a]pirimidinilo), pirazolopiridinilo (por ejemplo, pirazol[3,4-b]piridinilo, pirazol[3,4-c]piridinilo, pirazolo[1,5-

a)piridinilo), pirazolopirimidinilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo), tiazolpiridinilo (por ejemplo, tiazolo[3,2-d]piridinilo), tiazolopirimidinilo (por ejemplo, tiazolo[5,4-d]pirimidinilo), imidazotiazolilo (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazolilo), triazolpiridinilo (por ejemplo, triazolo[4,5-b]piridinilo), triazolopirimidinilo (por ejemplo, 8 azapurinilo), carbazolilo (por ejemplo, carbazol-2-ilo, carbazol-3-ilo, carbazol-9-ilo), fenoxazinilo (por ejemplo, fenoxazin-10-ilo), fenazinilo (por ejemplo, fenazin-5-ilo), acridinilo (por ejemplo, acridin-9-ilo, acridin-10-ilo), fenotiazinilo (por ejemplo, fenotiazin-10-ilo), carbolinilo (por ejemplo, pirido[3,4-b]indol-1-ilo, pirido[3,4-b]indol-3-ilo), fenantrolinilo (por ejemplo, fenantrolin-5-ilo), pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolinilo (por ejemplo, 4,5-dihidroimidazol-2-ilo, 4,5-dihidroimidazol-1-ilo), indolinilo (por ejemplo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzo-[b]furan-2-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furan-4-ilo), dihidrobenzotienilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzo-[b]tien-2-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b]tien-5-ilo), 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]furan-5-ilo), dihidrobenzopiranilo (por ejemplo, 3,4-dihidrobenzo[b]piran-3-ilo, 3,4-dihidrobenzo[b]piran-6-ilo, 3,4-dihidrobenzo[c]piran-1-ilo, dihidrobenzo[c]piran-7-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo), isoxazolinilo, oxazepinilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-6-ilo), tetrahidrobencimidazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobencimidazol-5-ilo), tetrahidroimidazo[4,5-c]piridilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]pirid-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]pirid-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]pirid-6-ilo), tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidroquinoxalinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo), espiro [isoquinolin-3, 1'-ciclohexano]-1-ilo, espiro[piperidin-4,1'-benzo[c]tiofen]-1-ilo, espiro[piperidin-4,1'-benzo[c]furan]-1-ilo, espiro [piperidin-4,3'-benzo[b]furan]-1-ilo, espiro[piperidin-4,3'-cumarina]-1-ilo. Un heteroarilo preferido es piridinilo.

Otros ejemplos de "heteroarilo" son furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, pteridinilo y purinilo.

"Heterociclilo" o "heterociclo" (heterociclo) significa un anillo mono-, bi-, o tricíclico que consiste en átomos de carbono y de uno a 4 heteroátomos, en el que el heteroátomo se selecciona de oxígeno, nitrógeno, y azufre. Si está presente un azufre, entonces puede ser S, S(O), o S(O)₂. Si está presente nitrógeno, entonces puede ser N, NH, N sustituido, o N-óxido. El heterociclo es un anillo saturado o parcialmente saturado. De 0-2 grupos CH₂ del heterociclo pueden estar sustituidos por C(O). El heterociclo puede unirse a través de un átomo de carbono o nitrógeno, a menos que la unión al átomo de nitrógeno de lugar a un nitrógeno cuaternario. Si el heterociclo es bicíclico, entonces uno o ambos anillos pueden tener un heteroátomo(s) presente(s). Si el heterociclo es tricíclico, entonces uno, dos o tres de los anillos pueden tener un heteroátomo(s) presente(s).

Los ejemplos de "heterociclo" son aziridinilo (por ejemplo, aziridin-1-ilo), azetidino (por ejemplo, azetidino-1-ilo, azetidino-3-ilo), oxetanilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, oxazolidin-4-ilo), tiazolidinilo (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, tiazolidin-4-ilo), isotiazolidinilo, piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo), homopiperidinilo (por ejemplo, homopiperidin-1-ilo, homopiperidin-2-ilo, homopiperidin-3-ilo, homopiperidin-4-ilo), piperazinilo (por ejemplo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo), tiomorfolinilo (por ejemplo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo), 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo), tetrahidrotienilo, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo), 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, octahidroindolilo (por ejemplo, octahidroindol-1-ilo, octahidroindol-2-ilo, octahidroindol-3-ilo, octahidroindol-5-ilo), decahidroquinolinilo (por ejemplo, decahidroquinolin-1-ilo, decahidroquinolin-2-ilo, decahidroquinolin-3-ilo, decahidroquinolin-4-ilo, decahidroquinolin-6-ilo), decahidroquinoxalinilo (por ejemplo, decahidroquinoxalin-1-ilo, decahidroquinoxalin-2-ilo, decahidroquinoxalin-6-ilo), 3-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, atropinilo, tropinilo, quinuclidinilo, 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octanilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-ilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-7-ilo), 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo), 8-azaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 8-azaespiro[4.5]decan-1-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo), 2-azaespiro[5.5]undecanilo (por ejemplo, 2-azaespiro[5.5]undecan-2-ilo), 2,8-diazaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ilo, 2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-ilo), 2,8-diazaespiro[5.5]undecanilo (por ejemplo, 2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-ilo), 1,3,8-triazaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-ilo, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-ilo, y 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-ilo).

Los ejemplos preferidos de "heterociclo" son pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, oxazolidinilo, oxazolona, isoxazolidinilo, isoxazolona, tioaxazolidinilo, tioaxazolona, isotioaxazolidinilo, isotioaxazolona, triazolidinilo, triazolnilo, tetrazolidinilo, tetrazolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, pirano, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo. Los grupos heterociclo preferidos son piperidinilo y morfolinilo.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" está concebida para que incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea efectiva cuando se administra solo o en combinación para activar la glucoquinasa.

5 "Tratar" o "tratamiento" comprende el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que la aparición del estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no se ha podido diagnosticar la misma, (b) inhibir el estado de enfermedad, por ejemplo, detener o retardar su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, por ejemplo, provocar la regresión del propio estado de enfermedad o algún síntoma del estado de enfermedad.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio, y sales de amonio alquiladas. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos, así como de ácidos orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, y nítrico. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfatos, nitratos, fosfatos, perchloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerofosfatos, y cetoglutaratos. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, que se incorpora a la presente memoria por referencia. Los ejemplos de sales de metales incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio, zinc, y calcio. Los ejemplos de aminas y aminas orgánicas incluyen amonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, butilamina, tetrametilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, colina, N,N'dibenciletilendiamina, N-bencilfeniletilamina, N-metil-D-glucamina, y guanidina. Los ejemplos de aminoácidos catiónicos incluyen lisina, arginina, e histidina.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con 1 a 4 equivalentes de una base como hidróxido de sodio, metóxido de sodio, hidruro de sodio, t-butóxido potásico, hidróxido de calcio, e hidróxido de magnesio, en disolventes como éter, THF, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Pueden utilizarse mezclas de disolventes. Pueden utilizarse también bases orgánicas como lisina, arginina, dietanolamina, colina, guanidina y sus derivados, etc. Alternativamente, las sales de adición de ácido, cuando resultan aplicables, se preparan por medio de tratamiento con ácidos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftoico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, y ácido tartárico en disolventes como acetato de etilo, éter, alcohol, acetona, THF, dioxano, etc. Pueden utilizarse también mezclas de disolventes.

20 Los estereoisómeros de los compuestos que forman parte de esta invención se puede preparar mediante el uso de reactivos en su forma enantiomérica individual en el procedimiento, siempre que sea posible, o llevando a cabo la reacción en presencia de catalizadores o reactivos en su forma enantiomérica individual o por resolución de la mezcla de estereoisómeros por procedimientos convencionales. Algunos de los procedimientos preferidos incluyen el uso de resolución microbiana, resolución enzimática, resolución de las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales como ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, y ácido láctico, siempre que sea aplicable o bases quirales, como brucina, (*R*)- o (*S*)-feniletilamina, alcaloides de cincona y sus derivados. Los procedimientos comúnmente utilizados se recopilan por Jaques et al. en "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981). Más específicamente, un compuesto de la presente invención puede convertirse en una mezcla 1:1 de amidas diastereoméricas mediante tratamiento con aminas quirales, aminoácidos, aminoalcoholes derivados de aminoácidos; pueden emplearse condiciones de reacción convencionales para convertir el ácido en una amida; los diastereoisómeros pueden separarse por medio de cristalización fraccionada o cromatografía y los estereoisómeros de compuestos de fórmula I se pueden preparar hidrolizando la amida diastereomérica pura.

25 La invención comprende también profármacos de los compuestos presentes, que al administrarse experimentan conversión química por procedimientos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicas activas. En general, dichos profármacos son derivados funcionales de los presentes compuestos, que se pueden convertir fácilmente in vivo en un compuesto de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

30 La presente invención se comprenderá mejor a partir de los ejemplos siguientes, que son con fines de ilustración y no pretenden limitar la invención definida en las reivindicaciones que siguen a continuación.

Ejemplos

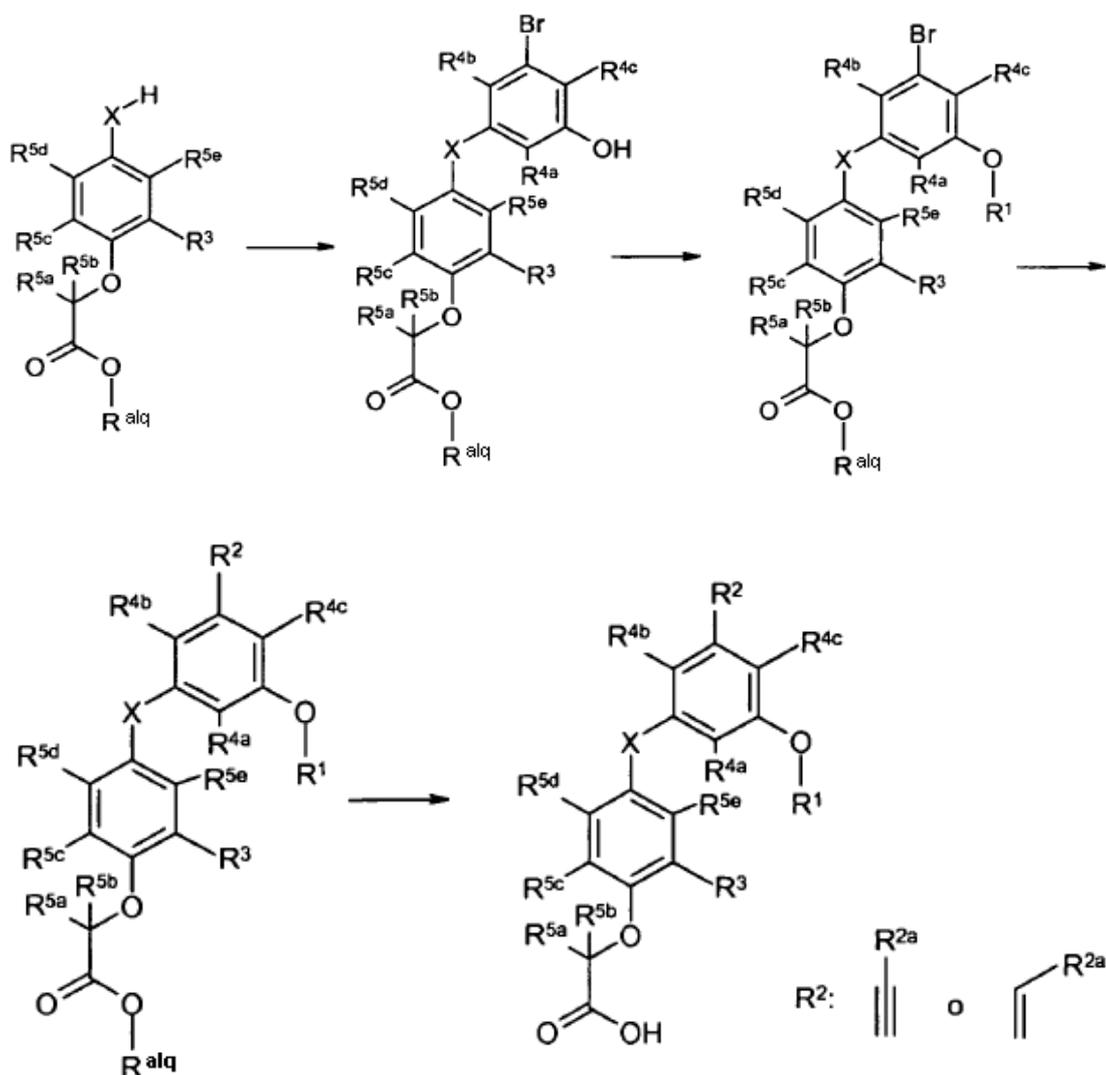
- 5 Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire se realizaron en atmósfera de nitrógeno utilizando técnicas de jeringa-tapa con septo. El material de vidrio se secó mediante calentamiento con un secador de pelo. Se utilizó MgSO_4 para secar las soluciones. Los disolventes se eliminaron al vacío por evaporación rotatoria. Los puntos de fusión se registraron en un equipo Büchi 535. Se utilizaron instrumentos Bruker AMX 400 y Bruker DRX 300 para registrar espectros de RMN de ^1H a 400 y 300 MHz, respectivamente, con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz.

Materiales

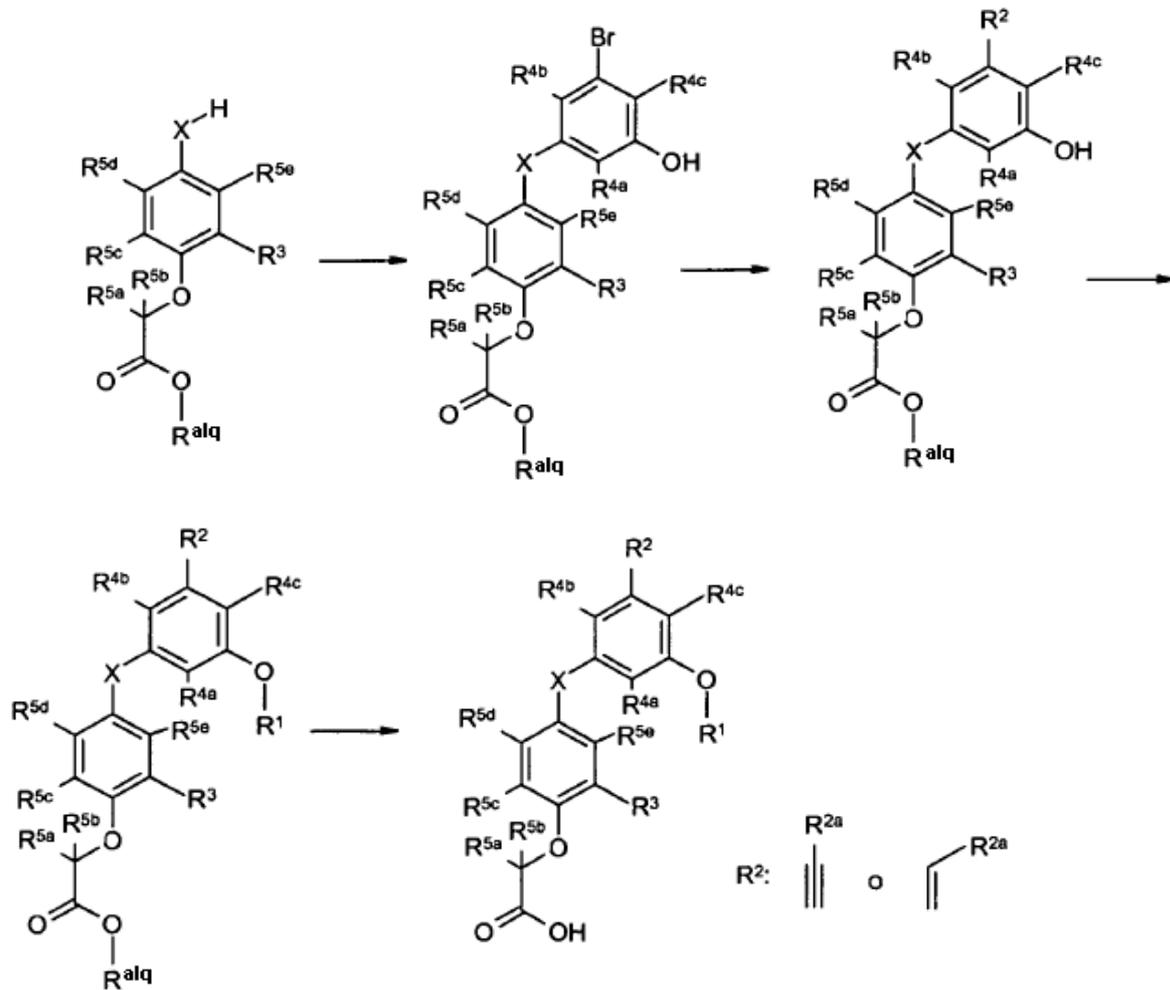
- 10 Los compuestos de prueba se sintetizaron o cuando estuvieron disponibles comercialmente se adquirieron en Aldrich, Specs, Maybridge, o Bionet. Para los compuestos sintetizados, el procedimiento de síntesis y las características medidas de los compuestos se presentan en el ejemplo. Todos los compuestos para los que no se establece un procedimiento de síntesis en los ejemplos están disponibles comercialmente y se adquieren o se preparan mediante procedimientos convencionales descritos en la literatura.

Un procedimiento general puede ser el siguiente (en el que R^{5a-c} y R^{4a-c} representan H):

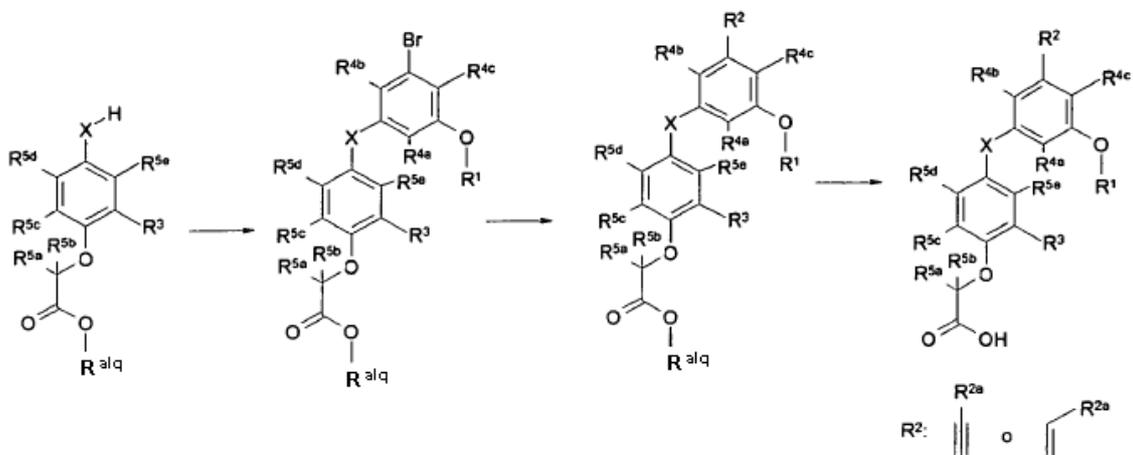
- 15 Esquema 1:



Esquema 2:



5 Esquema 3:



El intermedio sintético de fórmula I con R¹ = H, R² = Br y un grupo éster carboxílico, por ejemplo, acetato de etilo de ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético se puede convertir a través de una reacción clásica de Mitsunobu o se puede llevar a cabo una reacción entre el fenol y haluros de alquilo (o un mesilato de alquilo, triflato, tosilato o similar) hasta un nuevo intermedio de fórmula I en la que X1-R1 forma un grupo éter o tioéter y R = Br. El nuevo intermedio puede convertirse a través de un protocolo de acoplamiento clásico de Sonogashira, Heck o

5 Suzuki en un nuevo intermedio, en el que R2 es-C≡CR^{2a}. También se puede llevar a cabo la reacción en sentido contrario realizando primero el acoplamiento de Sonogashira, Heck o Suzuki seguido de la reacción de formación de éter que se ha descrito anteriormente. Los compuestos reivindicados también pueden obtenerse por medio de condensación de por ejemplo 1,3-dibromo-5-ciclopropilmetoxi-benceno u otro éter de dibromofenileno sustituido con éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético u otro mercaptobenceno sustituido. Se pueden convertir los intermedios formados en los productos reivindicados por medio de reacción de hidrólisis de éster clásicas a partir de los respectivos ésteres de I (esquema 1-3).

Procedimiento general (A)

Sistemas de HPLC

10 Procedimiento A de HPLC

La purificación por RP se llevó a cabo en un sistema Gilson (4 bombas Gilson 306, detector Gilson 155, inyección manual Gilson reodyne, mezclador Gilson 811C y un colector de fracciones Gilson 202) utilizando una columna Phenomenex RP synerg-MAX (3 µm, 30 mm x 250 mm) con elución en gradiente, 5% a 100% de disolvente B (acetonitrilo) en disolvente A (agua) en el curso de 40 min, 60 ml/min, detección a 210 nm, temperatura ambiente. 15 Las fracciones combinadas se evaporaron a sequedad al vacío, o se evaporaron a vacío hasta la eliminación de MeCN, y a continuación se congelaron y liofilizaron.

Procedimiento B de HPLC

20 La purificación por RP se llevó a cabo en un sistema Gilson (3 bombas Gilson 306, detector Gilson 170 DAD y un controlador de líquidos Gilson 215) utilizando una columna Waters X-terra RP (10 µm, 30 mm x 150 mm) con elución en gradiente, 5% a 95% de disolvente B (TFA 0,05% en acetonitrilo) en disolvente A (TFA 0,05% en agua) en el curso de 15 minutos, 40 ml/min, detección a 210 nm, temperatura ambiente. Las fracciones combinadas se evaporaron a sequedad a vacío o se evaporaron al vacío hasta la eliminación de MeCN y a continuación se congelaron y liofilizaron.

HPLC-EM (Sistema 1)

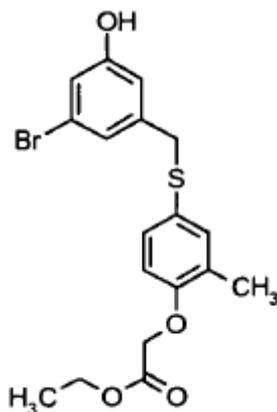
25 El análisis por RP se llevó a cabo en un sistema de HPLC Agilent (desgasificador 1100, bomba 1100, inyector 1100 y un DAD 1100) equipado con sistema de detección Agilent MS Modelo VL (MW 0-1000) y un sistema de detección S.E.D.E.R.E. Modelo Sedex 55 ELS utilizando una columna Waters X-terra MS C18 (5 µm, 3,0 mm x 50 mm) con elución en gradiente, 5% a 95% de disolvente B (TFA 0,05% en acetonitrilo) en disolvente A (TFA 0,05% en agua) en el curso de 3 minutos, 2,7 ml/min.

30 La cromatografía en capa fina se llevó a cabo en Merck DC-Alufolien, gel de sílice 60 F₂₅₄ y los componentes se visualizaron por UV₂₅₄. La cromatografía instantánea se llevó a cabo utilizando gel de sílice Merck 60 de tamaño 0,04-0,063 mm y un sistema flash Quad 12/25.

El 3,5-dibromofenol se preparó como se describe por parte de Yang, et al., Synth Commun; 2003, 33, 19, 3317-3326.

35 Intermedios

Éster etílico de ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

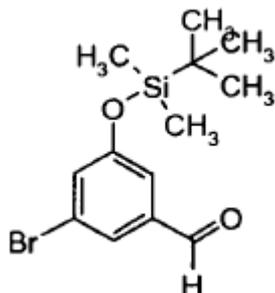


Etapa A: terc-Butil-(3,5-dibromo-fenoxi)-dimetil-silano



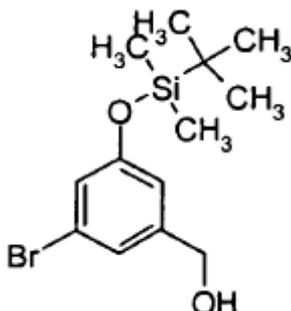
- 5 Se disolvieron 3,5-dibromofenol (59,6 mmol; 15 g) e imidazol (65,5 mmol; 4,5 g) en diclorometano (150 ml) y se añadió cloruro de terc-butil-dimetilsililo (65,5 mmol; 9,9 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con éter dietílico, y se filtró. La disolución orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado, bicarbonato de sodio saturado, y agua y se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 22 g. HPLC-EM: m/z: 366,9 (M+); Tr: 3,09 min.

Etapa B: 3-Bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-benzaldehído



- 10 Se disolvió terc-butil-(3,5-dibromo-fenoxi)-dimetil-silano (22 g; 60,08 mmol) en THF (200 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió n-BuLi (1,6 N en hexano; 41,25 ml; 66,09 mmol) mientras se mantuvo la temperatura en el intervalo de -60 y -78 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. y se añadió DMF (4,83 g; 66,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se añadió metanol (5 ml) seguido de cloruro de amonio saturado. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se separó de la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (heptano: diclorometano (1:1). Rendimiento 7 g. HPLC-EM: m/z: 317,0 (M+); Tr: 2,7 min.

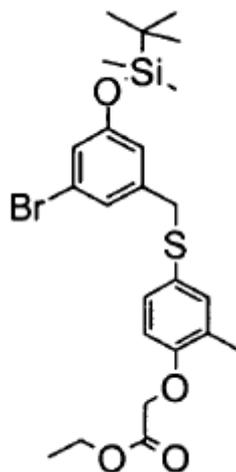
Etapa C: [3-Bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-metanol



- 20 Se disolvió 3-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-benzaldehído (7 g, 22,2 mmol) en THF y se añadió borohidruro de sodio (0,92 g; 24,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió agua, y la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para separar THF. Se añadió acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 6,4 g; HPLC-EM: m/z: 317,0 (M+); Tr: 2,37 min.

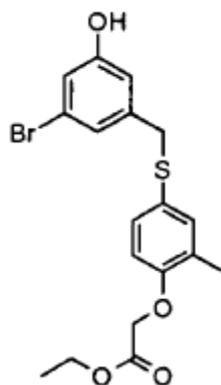
25

Etapa D: Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



5 Se disolvieron [3-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-metanol (6,4 g; 20,17 mmol) y éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi)-acético (5,02 g; 22,19 mmol) en THF (200 ml). Se añadieron tributilfosfina (8,15 g; 40,34 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (10,17 g; 40,34 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (heptano: diclorometano (1:1)). Rendimiento: 8 g; 80%. HPLC-EM: m/z: 527,0 (M+1); Tr: 3,10 min.

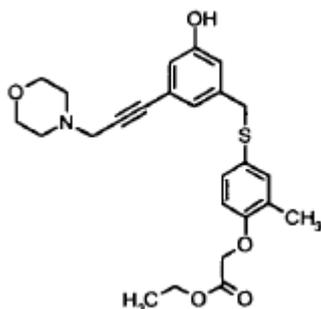
Etapa E: Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-hidroxi-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



10 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético 7 g, 13,3 mmol) en THF bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 N en THF (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó at 60 °C durante 2 horas. Se añadieron carbonato de sodio saturado y agua junto con acetato de etilo, y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad.
15 Rendimiento: 3,2 g. HPLC-EM: m/z: 435,4 (M+Na); Tr: 2,22 min.

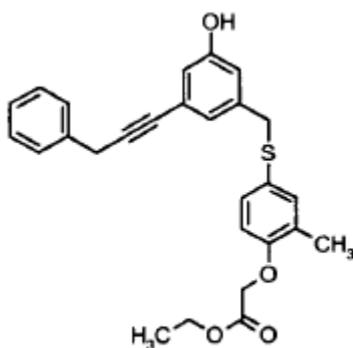
20

Éster etílico de ácido [4-[3-hidroxi-5-(3-morolin-4-il-prop-1-inil)bensilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético



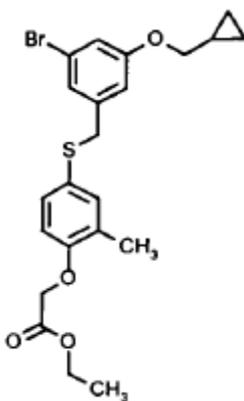
- 5 Se disolvieron éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-bensilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (2,3 g, 5,6 mmol), 4-prop-2-inil-morfolina (2,1 g, 16,8 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,31 g, 0,45 mmol) y yoduro de cobre (0,06 g, 0,34 mmol) en una mezcla de trietilamina (5 ml) y DMF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 0,9 g. HPLC-EM: m/z: 456,1 (M+), Tr: 1,53 min.

Éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bensilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



- 10 Se disolvieron éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-bensilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (2 g, 4,9 mmol), 3-fenil-1-propino (1,7 g, 14,6 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,27 g, 0,39 mmol) y yoduro de cobre (0,056 g, 0,29 mmol) en una mezcla de trietilamina (5 ml) y DMF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 100 °C durante 1 h. Se añadió más 3-fenil-1-propino (1,7 g, 14,6 mmol) y la mezcla de reacción se hizo reaccionar en un horno de microondas a 100 °C durante 1 h más.
- 15 La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 0,8 g. HPLC-EM: m/z: 434,6 (M +1); Tr: 2,43 min.

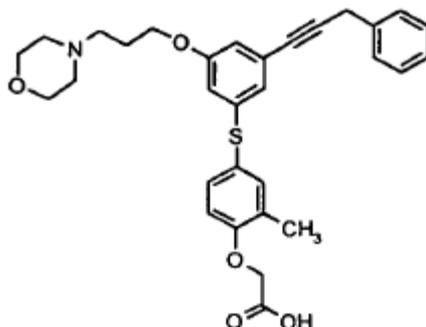
Éster etílico del ácido {4-[3-bromo-5-ciclohexilmetoxi-bensilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



- 5 Se disolvieron éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-hidroxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (1,0 g, 2,43 mmol), ciclopropilcarbinol (175 mg, 2,43 mmol) y tributilfosfina (1,07 ml, 4,38 mmol) en THF (100 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (1,1 g, 4,38 mmol) disuelto en THF (20 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, evaporó a sequedad y purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo:heptano 1:9 → 2:3). Rendimiento: 980 mg; 86%, HPLC-EM: m/z: 465,0 (M⁺); Tr: 2,74 min.

Ejemplo 1

Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencil-sulfanil]-fenoxi}-acético



- 10 Etapa A: Éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético

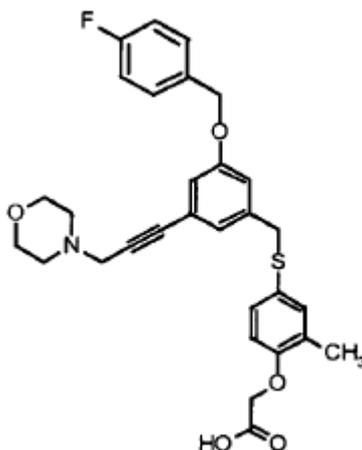
- 15 Se disolvieron éster etílico del ácido [4-[3-hidroxi-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético (200 mg, 0,45 mmol), 3-morfolin-4-il-propan-1-ol (97,6 mg, 0,67 mmol), tributilfosfina (0,27 mg, 1,34 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,34 g, 1,34 mmol) en THF (20 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se purificó por medio de HPLC de preparación (procedimiento A). Rendimiento: 200 mg. HPLC-EM: m/z: 574,3 (M+H); Tr: 2,07 min.

Etapa B: Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético

- 20 Se disolvió éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético (150 mg, 0,30 mmol) en etanol (20 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 190 mg. HPLC-EM: m/z: 546,1 (M⁺), Tr: 1,85 min.

Ejemplo 2

Ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Etapa A: Éster etílico del ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

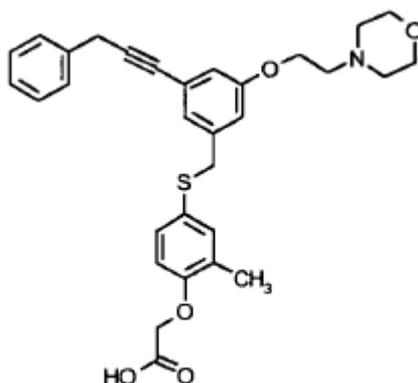
5 Se disolvieron éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (250 mg, 0,55 mmol), 1-fluoro-4-metoximetil-benceno (103,8 mg, 0,82 mmol), tributilfosfina (0,33 mg, 1,65 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (0,414 g, 1,65 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 160 mg. HPLC-EM: m/z: 564,1 (M+H); Tr: 1,99 min.

Etapa B: Ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

10 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (150 mg, 0,30 mmol) en etanol (20 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N, y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 190 mg. HPLC-EM: m/z: 536,1 (M+), Tr: 1,76 min.

Ejemplo 3

Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-etoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencil-sulfanil]-fenoxi}-acético



15

Etapa A: Éster etílico del ácido {2-Metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-etoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético

20 Se disolvieron éster etílico del ácido {4-[3-hidroxi-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (250 mg, 0,56 mmol), 3-morfolin-4-il-propan-1-ol (110,1 mg, 0,84 mmol), tributilfosfina (0,34 ml, 1,68 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,42 g, 1,68 mmol) en THF (15 ml) en un matraz de reacción seco bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 2 h la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento A). Rendimiento: 50 mg. HPLC-EM: m/z: 560,2 (M+H); Tr: 2,03 min.

Etapa B: Ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-etoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético

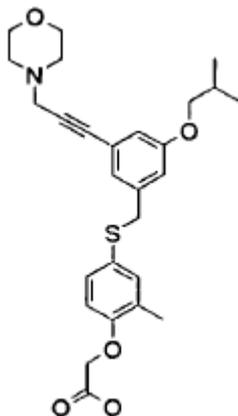
25 Se disolvió éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-etoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético (50 mg, 0,09 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N y extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 45 mg. HPLC-EM: m/z: 532,1 (M+), Tr: 1,79 min.

30

35

Ejemplo 5

Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético



Etapa A: Éster etílico del ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

- 5 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (300 mg, 0,64 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (221 mg, 2,6 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento B). Rendimiento: 140 mg (44%). HPLC-EM: m/z: 511,9 (M)+; Tr: 2,00 min.

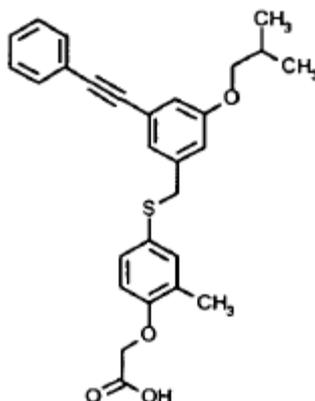
10 Etapa B: Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Se disolvió éster etílico del ácido {{4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (140 mg, 0,27 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad, se redisolvió en diclorometano y evaporó a sequedad. Rendimiento: 113 mg (86%).

- 15 HPLC-EM: m/z: 484,9 (M+H)+; Tr: 1,70 min. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,03 (d, 6H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,90-3,30 (m, 2H), 3,40-3,70 (m, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,95-4,05 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,14 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,23 (d, 1H).

Ejemplo 6

Ácido [4-(3-isobutoxi-5-feniletinil-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético



20

Etapa A: Éster etílico del ácido [4-(3-isobutoxi-5-feniletinil-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (300 mg, 0,64 mmol) y fenilacetileno (262 mg, 2,6 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de preparación (procedimiento B). Rendimiento: 130 mg (45%). HPLC-EM: m/z: 489,1 (M+H)+; Tr: 3,01 min.

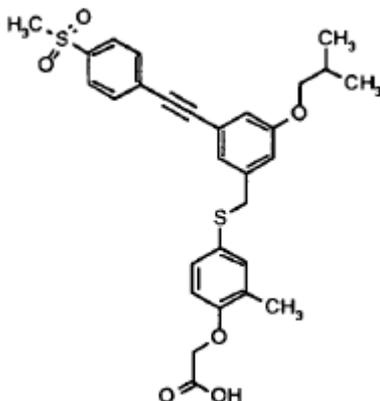
25

Etapa B: Ácido [4-(3-isobutoxi-5-feniletinil-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético

5 Se disolvió éster etílico del ácido [4-(3-isobutoxi-5-feniletinil-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (130 mg, 0,27 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad, se redisolvió en diclorometano y evaporó a sequedad. Rendimiento: 120 mg (97%). HPLC-EM: m/z: 461,7 (M+H)⁺; Tr: 2,82 min.

Ejemplo 7

Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



10 Etapa A: Éster etílico del ácido [[4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-acético

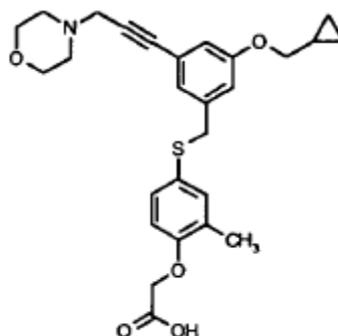
El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-isobutoxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (300 mg, 0,64 mmol) y 1-etinil-4-metanosulfonil-benceno (347,0 mg, 1,93 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de preparación (procedimiento A). Rendimiento: 260 mg (72%). HPLC-EM: m/z: 567,6 (M+H)⁺; Tr: 2,77 min

Etapa B: Ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético.

20 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (130 mg, 0,27 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad, se redisolvió en diclorometano y evaporó a sequedad. Rendimiento: 230 mg (%). HPLC-EM: m/z: 539,5 (M+H)⁺; Tr: 2,49 min.

Ejemplo 8

Ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Etapa A: Éster etílico del ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

5 El producto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido [4-(3-bromo-5-ciclopropilmetoxi-bencilsulfanil)-2-metil-fenoxi]-acético (200 mg, 0,43 mmol) y 4-prop-2-inil-morfolina (161 mg, 1,3 mmol) aplicando el procedimiento descrito para el éster etílico del ácido {4-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-5-(4-hidroximetil-feniletinil)-fenilsulfanil]-2-metilfenoxi}-acético. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de preparación (procedimiento B). Rendimiento: 173 mg; 79%. HPLC-EM: m/z: 510,1 (M)+; Tr: 1,9 min.

Etapa B: Ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

10 Se disolvió éster etílico del ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (173 mg, 0,34 mmol) en etanol (15 ml), y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. Rendimiento: 107 mg, 66%. HPLC-EM: m/z: 482,0 (M+H)+; Tr: 1,62 min.

Procedimientos farmacológicos

Actividad de activación de PPAR- δ in vitro

15 El ensayo de transactivación transitoria de PPAR se basa en la transfección transitoria en células humanas HEK293 de dos plásmidos que codifican una proteína quimérica de ensayo y una proteína indicadora, respectivamente. La proteína quimérica de ensayo es una fusión del dominio de unión a ADN (DBD) del factor de transcripción de GAL4 de levadura con el dominio de unión al ligando (LBD) de las proteínas PPAR humanas. El resto PPAR-LBD alberga además en el hueco de unión al ligando también el dominio de activación nativo (función de activación 2 = AF2) permitiendo que la proteína de fusión funcione como un factor de transcripción dependiente del ligando PPAR. 20 El GAL4 DBD dirigirá la proteína quimérica para la unión únicamente con potenciadores Gal4 (de los que no existe ninguno en las células HEK293). El plásmido indicador contenía un potenciador Gal4 que determina la expresión de la proteína luciferasa de luciérnaga. Después de la transfección, las células HEK293 expresaron la proteína de fusión GAL4-DBD-PPAR-LBD. La proteína de fusión se unirá a su vez al potenciador Gal4 que controla la expresión de luciferasa, y no funciona en ausencia de ligando. Después de la adición a las células de un ligando de PPAR, se producirá proteína luciferasa en cantidades correspondientes a la activación de la proteína PPAR. La cantidad de 25 proteína luciferasa se mide por medio de emisión de luz después de la adición del sustrato apropiado.

Cultivo celular y transfección

30 Las células HEK293 se cultivaron en DMEM + FCS 10%. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos el día antes de la transfección para dar una confluencia de 50-80% en la transfección. Se sometió a transfección un total de 0,8 μ g de ADN que contenía 0,64 μ g de pM1 α / γ LBD, 0,1 μ g de pCMV β Gal, 0,08 μ g de pGL2 (Gal4)₅ y 0,02 μ g de pADVANTAGE por pocillo, utilizando el reactivo de transfección FuGene de acuerdo con la instrucciones del fabricante (Roche). Se permitió que las células expresaran la proteína durante 48 horas seguido por la adición del compuesto.

35 Plásmidos: El PPAR- δ humano se obtuvo mediante amplificación por PCR utilizando ADNc sintetizado por transcripción reversa de ARNm de hígado, tejido adiposo y placenta humanos respectivamente. Los ADNc amplificados se clonaron para dar pCR2.1 y se sometieron a secuenciación. El dominio de unión al ligando (LBD) de cada isoforma de PPAR se generó por medio de PCR (PPAR δ :aa 128-C-terminal) y se fusionó al dominio de unión al ADN (DBD) del factor de transcripción de levadura GAL4 mediante la subclonación de fragmentos en el marco del vector pM1 (Sadowski et al. (1992), Gene 118, 137) generando los plásmidos pM1 α LBD, pM1 γ LBD y pM1 δ . Las fusiones siguientes se verificaron por medio de secuenciación. El indicador se construyó mediante la inserción de un oligonucleótido que codificaba cinco repeticiones de la secuencia de reconocimiento GAL4 (5 x CGGAGTACTGTCCTCCG(AG)) (Webster et al. (1988), Nucleic Acids Res. 16, 8192) para dar lugar al promotor de vector pGL2 (Promega) generando el plásmido pGL2(GAL4)₅. pCMV β Gal fue adquirido en Clontech y 45 pADVANTAGE fue adquirido en Promega.

Ensayo de transactivación in vitro

50 Compuestos: Todos los compuestos se disolvieron en DMSO y diluyeron 1:1000 tras adición a las células. Los compuestos se sometieron a ensayo por cuadruplicado en concentraciones que abarcaban de 0,001 a 300 μ M. Las células fueron tratadas con los compuestos durante 24 h seguido por medio del ensayo de luciferasa. Cada compuesto se sometió a ensayo en al menos dos experimentos independientes.

55 Ensayo de luciferasa: Se aspiró el medio que incluía el compuesto de prueba y se añadieron 100 μ l de PBS que incluía Mg⁺⁺ y Ca⁺⁺ 1 mM a cada pocillo. El ensayo de luciferasa se realizó utilizando el estuche LucLite de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Packard Instruments). La emisión de luz se cuantificó mediante recuento en un equipo Packard LumiCounter. A fin de medir la actividad de β -galactosidasa, se transfirieron 25 μ l de sobrenadante de cada lisado de transfección a una nueva microplaca. Los ensayos de β -galactosidasa se realizaron en las placas de micropocillos utilizando un estuche de Promega y se leyeron en un lector Labsystems Ascent

Multiscan. Los datos de β -galactosidasa se utilizaron para normalizar (eficacia de transfección, proliferación celular, etc.) los datos de luciferasa.

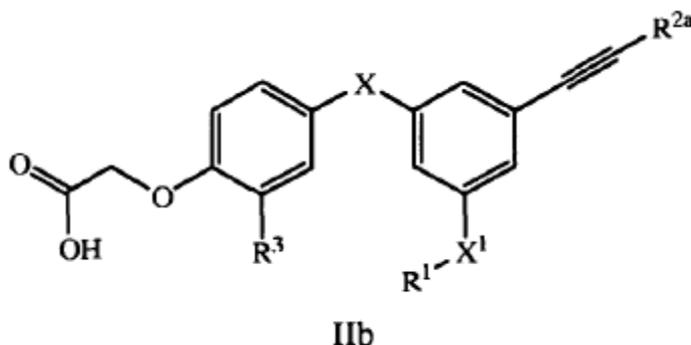
Procedimientos estadísticos

5 La actividad del compuesto se calcula como las veces de inducción en comparación con una muestra no tratada. Para cada compuesto la eficacia (actividad máxima) se proporciona como actividad relativa en comparación con Wy14,643 para PPAR α , Rosiglitazona para PPAR γ y Carbaciclina para PPAR δ . La CE50 es la concentración que proporciona 50% de la actividad máxima observada. Los valores de CE50 se calcularon a través de una regresión no lineal utilizando GraphPad Prism 3.02 (GraphPad Software, San Diego, Ca).

10 Mientras que se ha descrito la invención e ilustrado con referencia a determinadas realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden llevar a cabo varios cambios, modificaciones y sustituciones. Por ejemplo, se pueden aplicar dosificaciones eficaces diferentes de las dosificaciones preferidas explicadas en la presente memoria como consecuencia de las variaciones en la respuesta del mamífero objeto de tratamiento de la(s) enfermedad(es) con mediación de PPAR- δ . De igual forma, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar y, dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o de si están presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración empleado, y dichas variaciones o diferencias en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetos y prácticas de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IIb:



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

X es SCH₂;

X¹ es O o S;

R¹ es H, alquilo C₁₋₈, heteroarilo o cicloalquilo C₃₋₁₀, en el que cada grupo R¹ está sustituido con 0-4 R^{1a};

10 R^{1a}, en cada aparición, está seleccionado entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1b}; alquínilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{1b}; arilo sustituido con 0-2 R^{1b}, heteroarilo sustituido con 0-2 R^{1b}, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^{1b} y un heterociclo sustituido con 0-2 R^{1b};

15 R^{1b}, en cada aparición, está seleccionado entre OH sustituido con 0-1 R^{1c}; SH sustituido con 0-1 R^{1c}; Cl; F; NH₂ sustituido con 0-2 R^{1c}; -CN; NO₂; metanosulfonilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^{1c}; alquénilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^{1c}; arilo sustituido con 0-2 R^{1c}; heteroarilo sustituido con 0-2 R^{1c}; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{1c}; y un heterociclo sustituido con 0-2 R^{1c};

R^{1c}, en cada aparición, está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄ y alquénilo C₂₋₄; arilo sustituido con 0-2 R^{1d}, heteroarilo sustituido con 0-2 R^{1d}, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{1d} y heterociclo sustituido con 0-2 R^{1d};

R^{1d}, en cada aparición, está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄; y alquénilo C₂₋₄;

20 R^{2a} está seleccionado entre alquilo C_h sustituido con 0-2 R^{2b}, arilo sustituido con 0-2 R^{2b} y heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2b};

25 R^{2b}, en cada aparición, está seleccionado entre OH sustituido con 0-1 R^{2c}, SH sustituido con 0-1 R^{2c}, Cl, F, NH₂ sustituido con 0-2 R^{2c}, -CN, NO₂, metanosulfonilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^{2c}, alquénilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^{2c}, arilo sustituido con 0-2 R^{2c}, heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2c}, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{2c} y un heterociclo sustituido con 0-2 R^{2c};

R^{2c}, en cada aparición, está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄, alquénilo C₂₋₄, arilo sustituido con 0-2 R^{2d}, y heteroarilo sustituido con 0-2 R^{2d};

R^{2d}, en cada aparición, está seleccionado entre OH, SH, Cl, F, NH₂, -CN, NO₂, alquilo C₁₋₄ y alquénilo C₂₋₄; y

30 R³ está seleccionado entre Cl, F, CH₃ y CH₂CH₃.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ está seleccionado entre Cl y CH₃.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que X¹ es O.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado entre ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil-fenoxi]acético;

35 ácido {4-[3-(4-fluoro-benciloxi)-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

ácido {2-metil-4-[3-(3-morfolin-4-il-etoxi)-5-(3-fenil-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético;

ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

ácido {4-[3-isobutoxi-5-feniletinil-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

ácido {4-[3-isobutoxi-5-(4-metanosulfonil-feniletinil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

5 ácido {4-[3-ciclopropilmetoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido {4-[3-isobutoxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-bencilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 6. Una combinación de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y una o más sustancias farmacológicamente activas seleccionadas entre agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, antidiabéticos, agentes antihipertensores, agentes para el tratamiento de complicaciones que resultan de, o están asociadas a, la diabetes, y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos que resultan de, o están asociados a, la obesidad.

7. Una composición farmacéutica que comprende

15 un compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una combinación de acuerdo con la reivindicación 6; y

uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, una combinación según se define en la reivindicación 6 o una composición según se define en la reivindicación 7, para su uso en terapia.

20 9. Un compuesto, combinación o composición de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

25 10. Un compuesto, combinación o composición de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de dislipidemia, síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico, por ejemplo, hipertensión, deficiencia de la tolerancia a la glucosa (IGT), resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, y obesidad), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo aterosclerosis y enfermedades relacionadas, incluyendo reducción de la mortalidad, arteriopatías coronarias, cardiopatías coronarias, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, infarto coronario, ataque isquémico transitorio (TIA), y accidente cerebrovascular), hiperglucemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, o hiperinsulinemia.