

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 235**

51 Int. Cl.:

A61K 31/24 (2006.01)

C07C 65/24 (2006.01)

C07C 69/734 (2006.01)

C07C 69/76 (2006.01)

C07C 69/92 (2006.01)

C07C 59/68 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2004 E 04709467 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 1601251**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de trastornos metabólicos**

30 Prioridad:

13.02.2003 US 447168 P

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

27.02.2015

73 Titular/es:

**WELLSTAT THERAPEUTICS CORPORATION
(100.0%)
930 CLOPPER ROAD
GAITHERSBURG, MD 20878, US**

72 Inventor/es:

**HODGE, KIRVIN, L.;
LEE, ALBERT;
SHARMA, SHALINI y
VON BORSTEL, REID, W.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 530 235 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

Compuestos para el tratamiento de trastornos metabólicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La diabetes mellitus es una causa importante de morbilidad y mortalidad. La glucosa en sangre elevada crónicamente conduce a complicaciones debilitantes: nefropatía, que requiere a menudo diálisis o trasplante renal; neuropatía periférica; retinopatía que conduce a ceguera; ulceración de piernas y pies, que conduce a amputación; enfermedad de hígado adiposo, que progresa a veces a cirrosis; y vulnerabilidad a enfermedad de las arterias coronarias e infarto de miocardio.

10 Existen dos tipos fundamentales de diabetes. El Tipo I, o diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM) es debido a destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina en los islotes pancreáticos. La aparición de esta enfermedad tiene lugar usualmente en la infancia o la adolescencia. El tratamiento consiste fundamentalmente en inyecciones diarias múltiples de insulina, combinadas con ensayo frecuente de los niveles de glucosa en sangre para guiar el ajuste de las dosis de insulina, debido a que el exceso de insulina puede causar hipoglucemia y el consiguiente deterioro del cerebro y otras funciones.

15 El Tipo II, o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) se desarrolla típicamente en la edad adulta. La NIDDM está asociada con la resistencia de los tejidos que utilizan glucosa como el tejido adiposo, el músculo, y el hígado, a los efectos de la insulina. Inicialmente, las células beta de los islotes pancreáticos compensan por secreción de un exceso de insulina. El fallo final de los islotes da como resultado la descompensación y la hiperglucemia crónica. Por el contrario, una insuficiencia moderada de los islotes puede preceder o coincidir con la
20 resistencia periférica a la insulina. Existen varias clases de fármacos que son útiles para el tratamiento de la NIDDM: 1) liberadores de insulina, que estimulan directamente la liberación de insulina, conduciendo al riesgo de hipoglucemia; 2) liberadores de insulina prandiales, que potencian la secreción de insulina inducida por la glucosa, y deben tomarse antes de cada comida; 3) biguanidas, con inclusión de metformina, que atenúan la gluconeogénesis hepática (que es paradójicamente elevada en la diabetes); 4) sensibilizadores de insulina, por ejemplo los derivados de tiazolidinadiona rosiglitazona y pioglitazona, que mejoran la respuesta periférica a la insulina, pero que tienen
25 efectos secundarios como aumento de peso, edema, y toxicidad hepática ocasional; 5) inyecciones de insulina, que son necesarias a menudo en las etapas finales de la NIDDM cuando los islotes han fallado bajo hiperestimulación crónica.

30 La resistencia a la insulina puede presentarse también sin hiperglucemia acusada, y está asociada generalmente con aterosclerosis, obesidad, hiperlipidemia, e hipertensión esencial. Este conjunto de anomalías constituye el "síndrome metabólico" o "síndrome de resistencia a la insulina". La resistencia a la insulina está asociada también con hígado adiposo, que puede progresar hasta inflamación crónica (NASH; "esteatohepatitis no alcohólica"), fibrosis, y cirrosis. Acumulativamente, los síndromes de resistencia a la insulina, con inclusión pero sin carácter limitante de la diabetes, subyacen en muchas de las causas principales de morbilidad y muerte de personas de edad
35 superior a 40 años.

A pesar de la existencia de tales fármacos, la diabetes sigue siendo un problema de salud pública importante y creciente. Las complicaciones de la etapa final de la diabetes consumen una gran proporción de los recursos nacionales de atención a la salud. Existe necesidad de nuevos agentes terapéuticos oralmente activos que aborden eficazmente los defectos primarios de la resistencia a la insulina y el fallo de los islotes con efectos secundarios
40 menores o más leves que los fármacos existentes.

En la actualidad no existe ningún tratamiento seguro y eficaz para la enfermedad de hígado adiposo. Por tanto, un tratamiento de este tipo sería valioso para tratar esta afección.

45 WO 02/100341 (Wellstat Therapeutics Corp.) da a conocer el ácido 4-(3-2,6-dimetilbenciloxi)fenil)butírico. WO 02/100341 no da a conocer compuesto alguno dentro del alcance de la fórmula I que se muestra a continuación, en la cual m es 0, 1, 2, 4 ó 5.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona el uso de un agente biológico como se describe en la reivindicación 1, o composición farmacéutica como se describe en la reivindicación 7, y un agente biológicamente activo como se describe en la reivindicación 13.

50 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**DEFINICIONES**

El alcance de la invención está limitado por las reivindicaciones adjuntas.

Como se utiliza en esta memoria, el término "alquilo" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada. Un grupo alquilo identificado por tener cierto número de átomos de carbono significa un grupo alquilo que tiene el número de carbonos especificado. Por ejemplo, un alquilo que tiene 3 átomos de carbono puede ser propilo o isopropilo; y alquilo que tiene 4 átomos de carbono puede ser n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o terc-butilo.

5 Como se utiliza en esta memoria, el término "halo" se refiere a uno o más de fluoro, cloro, bromo y yodo.

Como se utiliza en esta memoria, "Ac" se refiere al grupo $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$.

Ciertos compuestos químicos se designan en esta memoria por su nombre químico o por el código de dos letras que se muestra a continuación. Los compuestos de referencia no forman parte del alcance de la invención.

- 10 BI ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutírico (Referencia)
 CA (2,6-dimetilbenciloxi)benceno (Ref.)
 CB 3-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-3-oxopropionato de metilo
 CC 3-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutiramida (Ref.)
 CD ácido 5-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-5-oxopentanoico (Ref.)
 CE ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)butírico (Ref.)
 15 CF ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacético
 CG ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoico
 CH 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoato de etilo
 CM ácido 3-[3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil]-propiónico
 CN 3-[3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil]-propanoato de etilo

20 Como se utiliza en esta memoria, el término de transición "que comprende" es ilimitado. Una reivindicación que utiliza este término puede contener elementos además de los citados en dicha reivindicación.

COMPUESTOS DE LA INVENCION

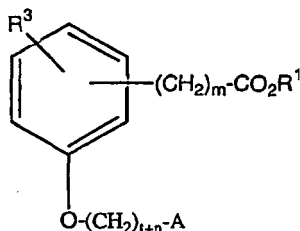
25 En una realización del agente, en el uso de la composición farmacéutica arriba descrita, con referencia a la fórmula I reivindicada, n es 1; q es 0; t es 0; R^3 es hidrógeno; y A es 2,6-dimetilfenilo. Ejemplos de tales compuestos incluyen ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacético; ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoico; 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoato de etilo; ácido 3-[3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil]-propiónico; y 3-[3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil]-propanoato de etilo.

En una realización preferida del agente biológicamente activo de esta invención, el agente se encuentra en forma sustancialmente (al menos 98%) pura.

ESQUEMAS DE REACCION

30 Los agentes biológicamente activos de la presente invención pueden producirse de acuerdo con los esquemas de reacción siguientes.

El compuesto de fórmula I donde m es 0 a 2, q es 0, t es 0 ó 1, y n es 1 ó 2, R^3 es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



35 en donde A se describe como anteriormente, se pueden preparar por la reacción del Esquema 1.

En el esquema de reacción del Esquema 1, A, t, n, m y R^3 son como anteriormente. R^4 es un grupo alquilo que tiene 1 a 2 átomos de carbono, e Y es un grupo lábil.

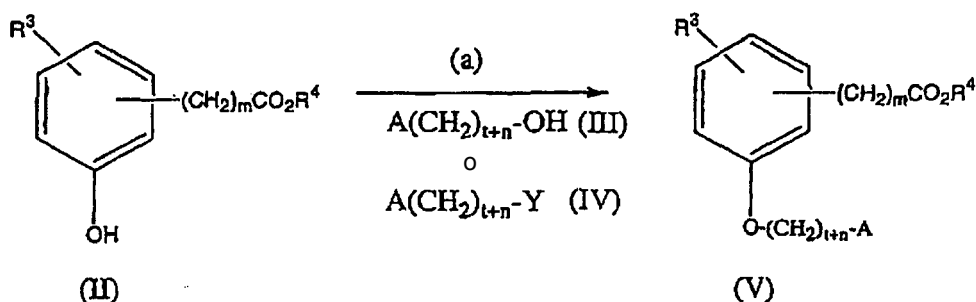
40 El compuesto de la fórmula II se convierte en el compuesto de fórmula V por la reacción del paso (a) utilizando condensación de Mitsunobu de II con III utilizando trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano. Cualesquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en las reacciones de Mitsunobu se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (a).

45 El compuesto de la fórmula V se puede preparar también por eterificación o alquilación del compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IV como en la reacción del paso (a). En el compuesto de fórmula IV, Y incluye, pero

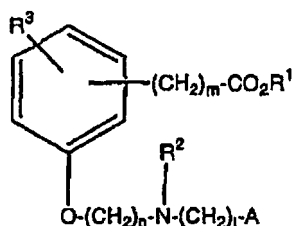
sin carácter limitante, mesiloxi, tosiloxi, cloro, bromo, yodo, y análogos. Cualquier método convencional de eterificación de un grupo hidroxilo por reacción con un grupo lábil se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (a).

- 5 El compuesto de la fórmula V es el compuesto de fórmula I donde R^1 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. El compuesto de fórmula V puede convertirse en el ácido libre, es decir el compuesto de fórmula I donde R^1 es H por hidrólisis de ésteres. Cualquier método convencional de hidrólisis de ésteres producirá el compuesto de fórmula I donde R^1 es H.

Esquema de Reacción 1



- 10 Un compuesto de fórmula I (fuera del alcance de las reivindicaciones) donde q es 1, R^2 es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, m es 3 a 5, t es 0 ó 1 y n es 1 ó 2, es decir los compuestos de la fórmula:



- 15 en donde A se describe como anteriormente, R^1 es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, R^3 es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, se pueden preparar por el esquema de reacción del Esquema 3.

En el esquema de reacción del Esquema 3, t, n, A, R^1 , R^3 , y R^2 son como anteriormente. R^4 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. Y es cloro o bromo y p es 1 a 3.

- 20 El compuesto de fórmula XI puede mesilarse para proporcionar el compuesto de fórmula XII por la reacción del paso (f). Cualesquiera condiciones convencionales para llevar a cabo la reacción de mesilación de un grupo hidroxilo se pueden utilizar para llevar a cabo el paso (f). El compuesto de fórmula XII se calienta luego con el compuesto de fórmula XIII para producir el compuesto de fórmula XIV. Cualesquiera de las condiciones convencionales para producir amino-alcoholes se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (g).

- 25 En el compuesto de fórmula XIV, el alcohol puede ser desplazado por cloro o bromo mediante tratamiento del compuesto de fórmula XIV con cloruro de tionilo, bromo, y tribromuro de fósforo y análogos para producir el compuesto de fórmula XV. Cualquier método convencional para desplazar el alcohol con cloro o bromo se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (h).

- 30 El compuesto de fórmula XV se puede hacer reaccionar con el compuesto de fórmula (VI) por la reacción del paso (i) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, hidruro de sodio, trietilamina y análogos. La reacción se lleva a cabo en disolventes convencionales tales como dimetilformamida, tetrahydrofurano y análogos para producir el compuesto correspondiente de fórmula XVI. Cualquier método convencional de eterificación de un grupo hidroxilo en presencia de base (siendo la base preferida carbonato de potasio) con cloro o bromo se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (i).

- 35 El compuesto de fórmula XVI se puede convertir en el compuesto de fórmula XVII por la reacción del paso (j) mediante alquilación del compuesto de fórmula XVI con el compuesto de fórmula VIII. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de aproximadamente un equivalente molar de una base adecuada tal como hexametildisilano de litio. Esta reacción se lleva a cabo de la misma manera que se ha descrito en conexión con la reacción del paso (d) del Esquema 2.

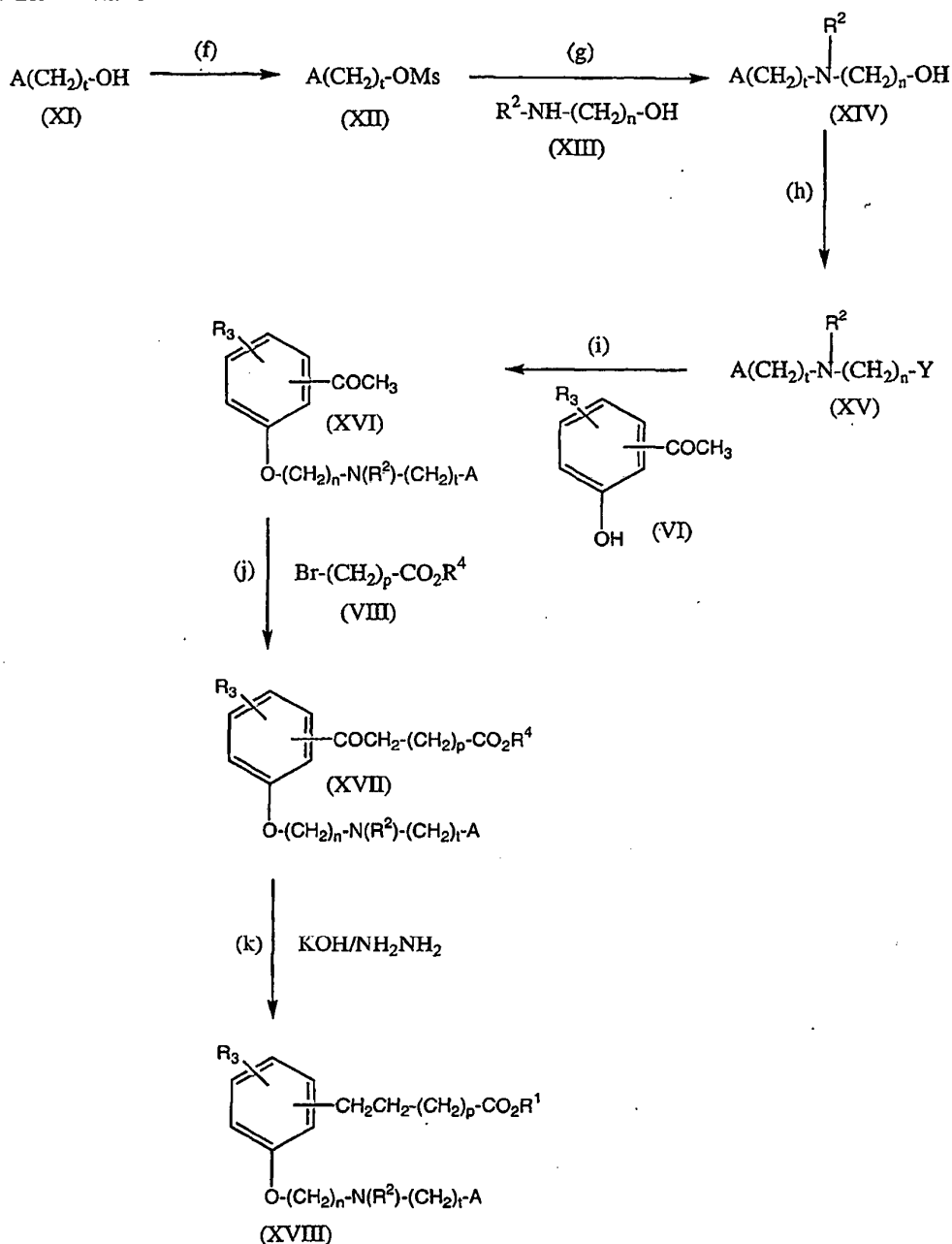
El compuesto de fórmula XVII puede convertirse en el ácido libre por hidrólisis de ésteres. Cualquier método convencional de hidrólisis de ésteres producirá el compuesto de fórmula XVII donde R¹ es H.

5 El compuesto de fórmula XVII se puede convertir en el compuesto XVIII por la reacción del paso (k) mediante reducción del grupo cetona a grupo CH₂. La reacción puede llevarse a cabo por calentamiento del compuesto de fórmula XVII con hidrato de hidracina y base tal como KOH o NaOH en un disolvente adecuado tal como etilenglicol. En la realización de esta reacción, se prefiere generalmente, pero sin carácter limitante, la utilización de KOH como base. Cualesquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en reacciones de reducción Wolff-Kishner se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (k).

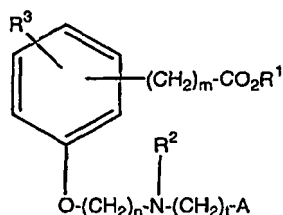
El compuesto de fórmula XVIII es el compuesto de fórmula I donde R¹ es H.

10 En el compuesto de fórmula XVIII, el ácido se puede convertir en éster, es decir el compuesto de fórmula I donde R¹ es alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono por esterificación del ácido utilizando catalizadores, por ejemplo H₂SO₄, TsOH y análogos o utilizando agentes de deshidratación, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida y análogos en etanol o metanol. Cualesquiera condiciones convencionales en tales reacciones de esterificación se pueden utilizar para producir el compuesto de fórmula I donde R¹ es alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono.

15 Esquema de Reacción 3



El compuesto de fórmula I donde m es 0 a 2, q es 1, t es 0 ó 1, y n es 1 ó 2, R³ es hidrógeno, halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 2 carbonos, es decir los compuestos de la fórmula:



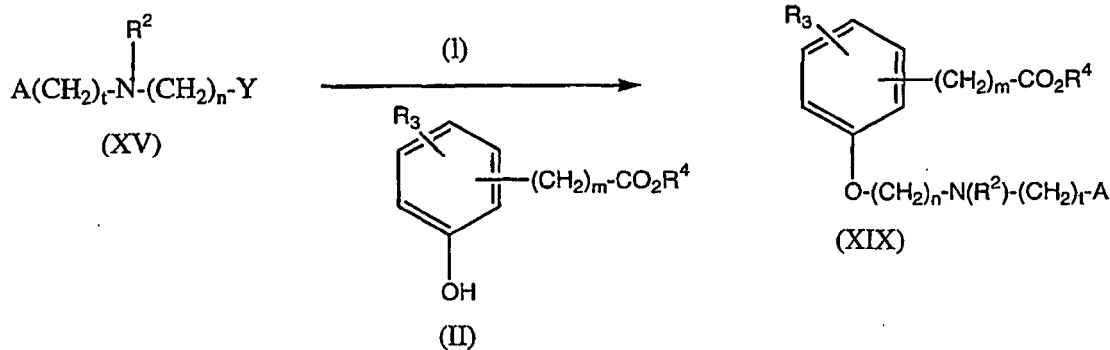
5 en donde A se describe como anteriormente, se pueden preparar por la reacción del Esquema 4.

En la reacción del Esquema 4, t, n, A, R³ y R² son como anteriormente. R⁴ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. Y es cloro o bromo.

10 El compuesto de fórmula XV (preparado de la misma manera que se ha descrito en la reacción del Esquema 3) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula II por la reacción del paso (I) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, hidruro de sodio, trietilamina y análogas. La reacción puede llevarse a cabo en disolventes convencionales tales como dimetilformamida, tetrahydrofurano, diclorometano y análogos para producir el compuesto correspondiente de fórmula XIX. Cualesquiera condiciones convencionales de eterificación de un grupo hidroxilo en presencia de base (siendo la base preferida carbonato de potasio) con cloro o bromo se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (I).

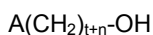
15 El compuesto de fórmula XIX es el compuesto de fórmula I donde R¹ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. El compuesto de fórmula XIX se puede convertir en el ácido libre, es decir el compuesto de fórmula I donde R¹ es H o hidrólisis de ésteres. Cualquier método convencional de hidrólisis de ésteres producirá el compuesto de fórmula I donde R¹ es H.

Esquema de Reacción 4



20

El compuesto de fórmula III, donde t es 0 ó 1, n es 1 ó 2, es decir los compuestos de la fórmula:



en donde A se describe como anteriormente, se puede preparar por la reacción del Esquema 5.

25 En la reacción del Esquema 5, A se describe como anteriormente e Y es un grupo lábil. El compuesto de fórmula XX se se puede reducir al compuesto de fórmula XXI por la reacción del paso (m). La reacción se lleva a cabo utilizando un agente reductor convencional, por ejemplo un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio y aluminio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahydrofurano. Cualesquiera de las condiciones convencionales en tales reacciones de reducción se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (m).

El compuesto de fórmula XXI es el compuesto de fórmula III donde t es 0 y n es 1.

30 El compuesto de fórmula XXI se puede convertir en el compuesto de fórmula XXII por desplazamiento del grupo hidroxilo con un grupo halógeno, siendo el halógeno preferido bromo o cloro. Reactivos de halogenación apropiados incluyen, pero sin carácter limitante, cloruro de tionilo, bromo, tribromuro de fósforo, tetrabromuro de carbono y análogos. Cualesquiera de las condiciones convencionales en tales reacciones de halogenación se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (n).

El compuesto de fórmula XXII es el compuesto de fórmula IV donde t es 0 y n es 1.

5 El compuesto de fórmula XXII se puede convertir en el compuesto de fórmula XXIII por reacción de XXII con cianuro de metal alcalino, por ejemplo cianuro de sodio o potasio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como dimetil-sulfóxido. Cualesquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en la preparación de nitrilos se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (o).

El compuesto de fórmula XXIII se puede convertir en el compuesto de fórmula XXIV por el paso de reacción (p) por hidrólisis con ácido o base. En la realización de esta reacción, se prefiere generalmente utilizar hidrólisis básica, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso. Cualesquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en la hidrólisis de nitrilos puede utilizarse para llevar a cabo la reacción del paso (p).

10 El compuesto de fórmula XXIV se puede reducir para dar el compuesto de fórmula XXV por la reacción del paso (q). Esta reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que se describe anteriormente en esta memoria en la reacción del paso (m).

El compuesto de fórmula XXV es el compuesto de fórmula III en donde t es 1 y n es 1.

15 El compuesto de fórmula XXV se puede convertir en el compuesto de fórmula XXVI por la reacción del paso (r) de la misma manera que se ha descrito anteriormente en esta memoria en conexión con la reacción del paso (n).

El compuesto de fórmula XXVI es el compuesto de fórmula IV donde t es 1 y n es 1.

20 El compuesto de fórmula XXVI puede hacerse reaccionar con malonato de dietilo utilizando una base adecuada, por ejemplo hidruro de sodio para dar el compuesto de fórmula XXVII. La reacción se lleva a cabo en disolventes adecuados, tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano y análogos. Cualesquiera de las condiciones convencionales en tales reacciones de alquilación se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (s).

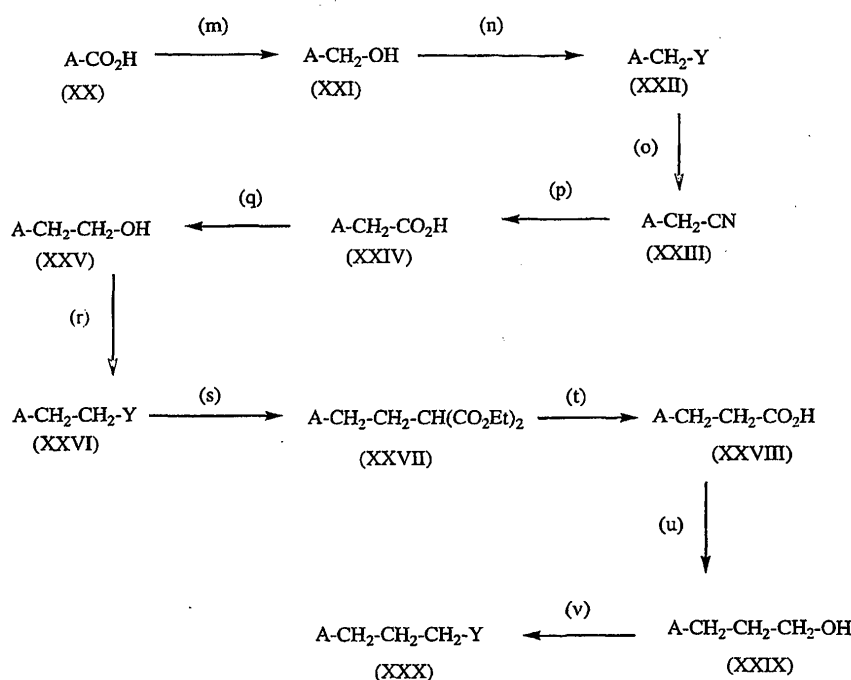
El compuesto de fórmula XXVII se puede hidrolizar con ácido o base para dar el compuesto de fórmula XXVIII por la reacción del paso (t).

El compuesto de fórmula XXVIII se puede convertir el compuesto de fórmula XXIX por la reacción del paso (u) de la misma manera que se describe anteriormente en esta memoria en conexión con la reacción del paso (m).

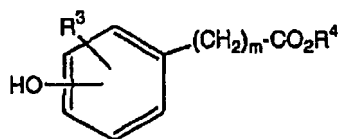
25 El compuesto de fórmula XXIX es el compuesto de fórmula III donde t es 1 y n es 2.

El compuesto de fórmula XXIX se puede convertir en el compuesto de fórmula XXX por la reacción del paso (v) de la misma manera que se describe anteriormente en esta memoria en conexión con la reacción del paso (n). El compuesto de fórmula XXX es el compuesto de fórmula IV donde t es 1 y n es 2.

Esquema de Reacción 5



El compuesto de fórmula II, donde m es 0, R^4 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y R^3 es halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:

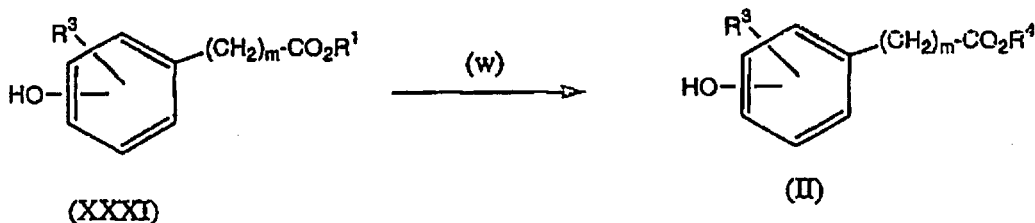


5 se pueden preparar por la reacción del Esquema 6.

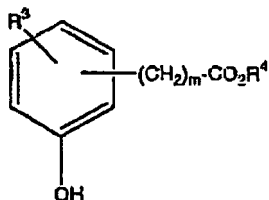
En la reacción del Esquema 6, R^1 es H. R^3 y R^4 son como anteriormente.

En el compuesto de fórmula XXXI, R^1 es H. El compuesto de fórmula XXXI se puede convertir en el compuesto de fórmula II por la reacción del paso (w) por esterificación del compuesto de fórmula XXXI con metanol o etanol. La reacción puede llevarse a cabo con utilización de catalizadores, por ejemplo H_2SO_4 , $TsOH$ y análogos o por condiciones convencionales en tales reacciones de esterificación se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (w).

Esquema de Reacción 6



15 El compuesto de fórmula II, donde m es 1 a 2, R^4 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y R^3 es halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



se pueden preparar por la reacción del Esquema 8.

20 En la reacción del Esquema 8, R^1 es H, R^3 es halo, alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, R^4 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y R^5 es un grupo protector de hidroxilo.

25 El compuesto de fórmula II donde m es 0 se puede convertir en el compuesto de fórmula XXXII por la reacción del paso (y) protegiendo primeramente el grupo hidroxilo por utilización de grupos protectores adecuados tales como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene, seguido por desprotección del grupo éster por hidrólisis de ésteres. Cualquier método convencional de hidrólisis de ésteres producirá el compuesto de fórmula XXXII donde R^1 es H.

30 El compuesto de fórmula XXXII se puede reducir al compuesto de fórmula XXXIII utilizando un reactivo de reducción convencional que convierte el ácido en un alcohol por la reacción del paso (z). En la realización de esta reacción, se prefiere generalmente, pero sin carácter limitante, utilizar hidruro de litio y aluminio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano y análogos. Cualesquiera de las condiciones convencionales en reacciones de reducción de este tipo, se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (z).

35 El compuesto de fórmula XXXIII se puede convertir en el compuesto de fórmula XXXIV por desplazamiento del grupo hidroxilo con un halógeno, siendo el halógeno preferido bromo o cloro. Reactivos de halogenación apropiados incluyen, pero sin carácter limitante, cloruro de tionilo, bromo, tribromuro de fósforo, tetrabromuro de carbono y análogos. Cualesquiera de las condiciones convencionales en tales reacciones de halogenación se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (a').

El compuesto de fórmula XXXIV se puede convertir en el compuesto de fórmula XXXV por reacción de XXXIV con un cianuro de metal alcalino, por ejemplo cianuro de sodio o potasio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como dimetil-sulfóxido. Cualesquiera de las condiciones utilizadas convencionalmente en la preparación de nitrilos se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (b').

5 El compuesto de fórmula XXXV se puede convertir en el compuesto de fórmula XXXVI por el paso de reacción (c') por hidrólisis ácida o básica. En la realización de esta reacción, se prefiere generalmente utilizar hidrólisis básica, por ejemplo con hidróxido de sodio acuoso. Cualesquiera de las condiciones convencionales para la hidrólisis de nitrilos se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (c').

10 El compuesto de fórmula XXXVI se puede convertir en el compuesto de fórmula XXXVII por la reacción del paso (d') por eliminación del grupo protector de hidroxi utilizando agentes de desprotección adecuados tales como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene.

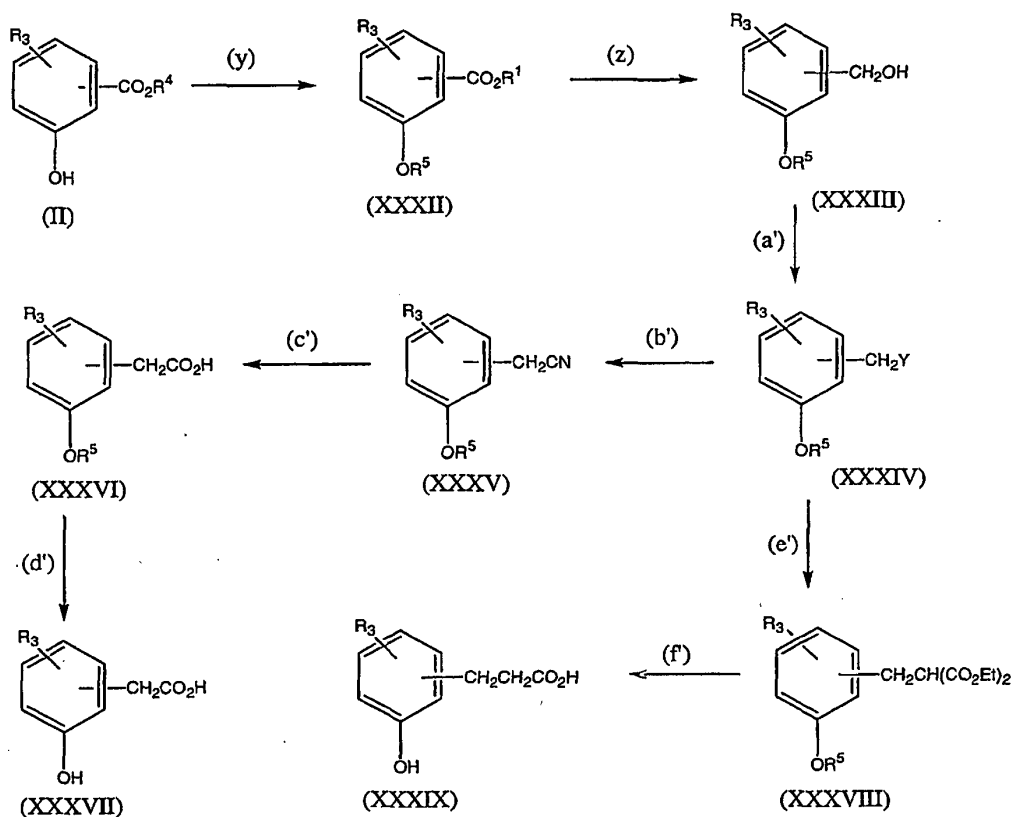
15 El compuesto de fórmula XXXVII se puede convertir en el compuesto de fórmula II donde m es 1 y R⁴ es un grupo alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono por esterificación del compuesto de fórmula XXXVII con metanol o etanol. La reacción se puede llevar a cabo utilizando catalizadores, por ejemplo H₂SO₄, TsOH y análogos o utilizando agentes deshidratantes, por ejemplo dicitohexilcarbodiimida y análogos. Cualesquiera de las condiciones convencionales en tales reacciones de esterificación se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción.

20 El compuesto de fórmula XXXIV se puede hacer reaccionar con malonato de dietilo utilizando una base adecuada, por ejemplo hidruro de sodio para dar el compuesto de fórmula XXXVIII. La reacción se lleva a cabo en disolventes adecuados, tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano y análogos. Cualesquiera de las condiciones convencionales en tales reacciones de alquilación se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (e').

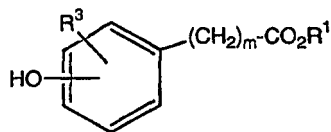
El compuesto de fórmula XXXVIII se puede hidrolizar con ácidos o bases seguido por eliminación del grupo protector de hidroxi utilizando reactivos de desprotección adecuados tales como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene para dar el compuesto de fórmula XXXIX por la reacción del paso (f').

25 El compuesto de fórmula XXXIX se puede convertir en el compuesto de fórmula II donde m es 2 y R⁴ es un grupo alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono por esterificación del compuesto de fórmula XXXIX con metanol o etanol. La reacción puede llevarse a cabo utilizando catalizadores, por ejemplo H₂SO₄, TsOH y análogos o utilizando agentes deshidratantes, por ejemplo dicitohexilcarbodiimida y análogos. Cualesquiera de las condiciones convencionales en tales reacciones de esterificación se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción.

Esquema de Reacción 8



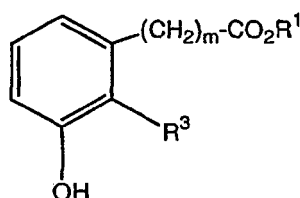
El compuesto de fórmula XXXI, donde m es 0, R¹ es H y R³ es halo, es decir los compuestos de la fórmula:



o bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía como sigue:

- 5 1. 3-Br o F-2-OHC₆H₃CO₂H
Canadian Journal of Chemistry (2001), 79(11) 1541-1545.
2. 4-Br-2-OHC₆H₃CO₂H
WO 9916747 o JP 04154773.
- 10 3. 2-Br-6-OHC₆H₃CO₂H
JP 47039101.
4. 2-Br-3-OH C₆H₃CO₂H
WO 9628423.
5. 4-Br-3-OH C₆H₃CO₂H
WO 2001002388.
- 15 6. 3-Br-5-OHC₆H₃CO₂H
Journal of labeled Compuestos and Radiopharmaceuticals (1992), 31 (3), 175-82.
7. 2-Br-5-OHC₆H₃CO₂H y 3-Cl-4-OHC₆H₃CO₂H
WO 9405153 and US 5519133.
- 20 8. 2-Br-4-OH C₆H₃CO₂H y 3-Br-4-OHC₆H₃CO₂H
WO 20022018323
9. 2-Cl-6-OHC₆H₃CO₂H
JP 06293700
10. 2-Cl-3-OHC₆H₃CO₂H
Proceedings of the Indiana Academy of Science (1983), volumen de fecha 1982, 92, 145-51.
- 25 11. 3-Cl-5-OHC₆H₃CO₂H
WO 2002000633 y WO 2002044145.
12. 2-Cl-5-OHC₆H₃CO₂H
WO 9745400.
- 30 13. 5-I-2-OH C₆H₃CO₂H y 3-I, 2-OHC₆H₃CO₂H
Z. Chem. (1976), 16(8), 319-320.
14. 4-I-2-OH C₆H₃CO₂H
Journal of Chemical Research, Synopses (1994), (11), 405.
15. 6-I-2OHC₆H₃CO₂H
US 4932999.
- 35 16. 2-I-3-OHC₆H₃CO₂H y 4-I-3-OHC₆H₃CO₂H
WO 9912928.
17. 5-I-3-OH C₆H₃CO₂H
J. Med. Chem. (1973), 16(6), 684-7.
- 40 18. 2-I-4-OHC₆H₃CO₂H
Collection of Czechoslovak Chemical Communications, (1991), 56(2), 459-77.
19. 3-I-4-OHC₆H₃CO₂
J.O.C. (1990), 55(18), 5287-91.

El compuesto de fórmula XXXI, donde m es 0, R¹ es H y R³ es alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y el anillo fenilo está sustituido como se muestra a continuación:



45

se puede sintetizar por la reacción del Esquema 9.

En la reacción del Esquema 9, R¹ y R³ son como anteriormente, y R⁴ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono.

El compuesto de fórmula XL se puede convertir en el compuesto de fórmula XLI por reducción del aldehído a alcohol primario. En la realización de esta reacción, se prefiere, pero sin carácter limitante, utilizar borohidruro de sodio

50

como el reactivo de reducción. Cualesquiera de las condiciones adecuadas en tales reacciones de reducción se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (g').

5 El compuesto de fórmula XLI se puede convertir en el compuesto de fórmula XLII por la reacción del paso (h') mediante protección de los 1-3 dioles utilizando 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano. Las condiciones adecuadas para este grupo protector se pueden describir en la obra Protecting Grupos in Organic Synthesis por T. Greene.

El compuesto de fórmula XLII se puede convertir en el compuesto de fórmula XLIII por la reacción del paso (i') mediante protección del grupo fenol utilizando bromuro de bencilo. Las condiciones adecuadas para este grupo protector se pueden describir en la obra Protecting Grupos in Organic Synthesis por T. Greene.

10 El compuesto de fórmula XLIII se puede convertir en el compuesto de fórmula XLIV por desprotección utilizando fluoruro de tetrabutilamonio por la reacción del paso (j'). Las condiciones adecuadas para la desprotección se pueden describir en la obra Protecting Grupos in Organic Synthesis por T. Greene.

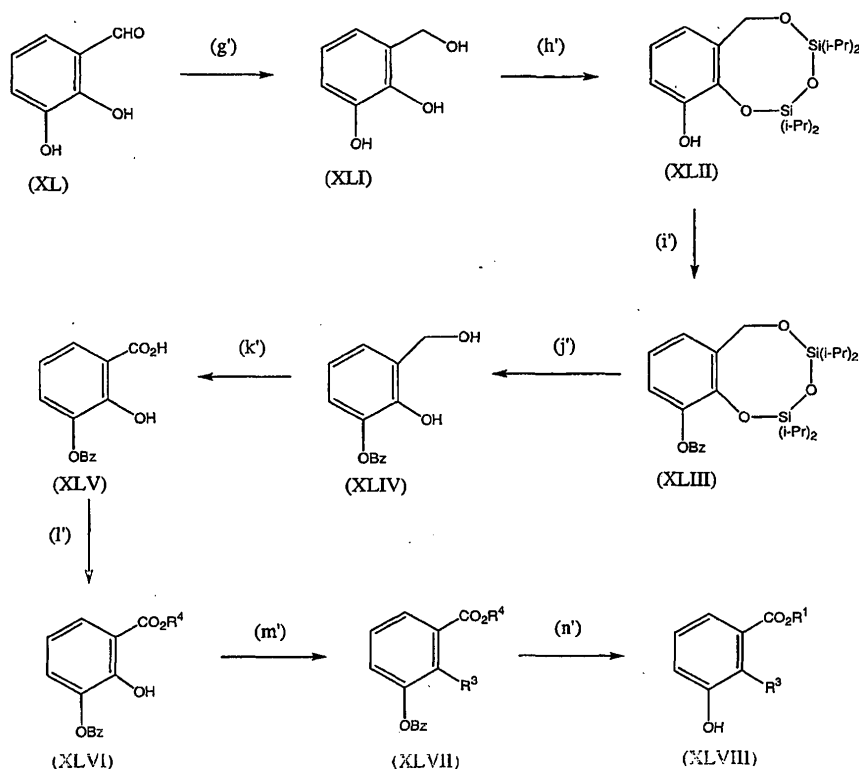
El compuesto de fórmula XLIV se puede convertir en el compuesto de fórmula XLV utilizando la reacción del paso (k') por oxidación. Cualquier grupo oxidante convencional que convierte un alcohol primario en un ácido, por ejemplo óxido de cromo y análogos, se puede utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (k').

15 El compuesto de fórmula XLV se puede convertir en el compuesto de fórmula XLVI por esterificación del compuesto de fórmula XLV con metanol o etanol. La reacción puede llevarse a cabo utilizando catalizadores, por ejemplo H₂SO₄, TsOH y análogos o utilizando agentes deshidratantes, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida y análogos. Cualesquiera de las condiciones convencionales en tales reacciones de esterificación se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (l').

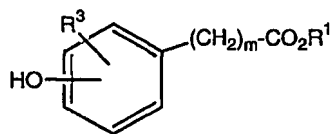
20 El compuesto de fórmula XLVI se puede convertir en el compuesto de fórmula XLVII por eterificación o alquilación del compuesto de fórmula XLVI con haluro de metilo o haluro de etilo o haluro de propilo utilizando una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio, hidruro de sodio y análogos. La reacción se lleva a cabo en disolventes convencionales, tales como tetrahidrofurano o dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas de 0°C a 40°C. Cualesquiera de las condiciones adecuadas en tales reacciones de alquilación se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción del paso (m').

El compuesto de fórmula XLVII se puede convertir en el compuesto de fórmula XLVIII por desprotección de los grupos éster y bencilo. Las condiciones de desprotección adecuadas pueden describirse en la obra Protecting Grupos in Organic Synthesis por T. Greene.

Esquema de Reacción 9



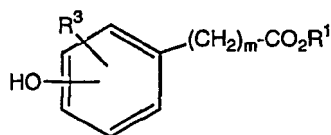
Otros compuestos de fórmula XXXI donde m es 0, R¹ es H y R³ es alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



o bien están disponibles comercialmente, o se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía como sigue:

1. 2-OMe-4-OHC₆H₃CO₂H
US 2001034343 o WO 9725992.
2. 5-OMe-3-OHC₆H₃CO₂H
J.O.C (2001), 66(23), 7883-88.
3. 2-OMe-5-OHC₆H₃CO₂H
US 6194406 (página 96) y Journal of the American Chemical Society (1985), 107(8), 2571-3.
4. 3-OEt-5-OHC₆H₃CO₂H
Taiwan Kexue (1996), 49(1), 51-56.
5. 4-OEt-3-OHC₆H₃CO₂H
WO 9626176
6. 2-OEt-4-OHC₆H₃CO₂H
Takeda Kenkyusho Nempo (1965), 24,221-8.
JP 07070025.
7. 3-OEt-4-OHC₆H₃CO₂H
WO 9626176.
8. 3-OPr-2-OHC₆H₃CO₂H
JP 07206658, DE 2749518.
9. 4-OPr-2-OHC₆H₃CO₂H
Farmacia (Bucharest) (1970), 18(8), 461-6.
JP 08119959.
10. 2-OPr-5-OHC₆H₃CO₂H y 2-OEt-5-OHC₆H₃CO₂H
Adaptación de la síntesis de US 6194406 (página 96) por utilización de yoduro de propilo y yoduro de etilo.
11. 4-OPr-3-OHC₆H₃CO₂H
Adaptación de la síntesis de WO 9626176
12. 2-OPr-4-OHC₆H₃CO₂H
Adaptación de la síntesis de Takeda Kenkyusho Nempo (1965), 24,221-8 por utilización de haluro de propilo.
13. 4-OEt-3-OHC₆H₃CO₂H
Biomedical Masa Spectrometry (1985), 12(4), 163-9.
14. 3-OPr-5-OHC₆H₃CO₂H
Adaptación de la síntesis de Taiwan Kexue (1996), 49(1), 51-56, utilizando haluro de propilo.

El compuesto de fórmula XXXI, donde m es 0, R¹ es H y R³ es un alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, es decir los compuestos de la fórmula:



o bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía como sigue:

1. 5-Me-3-OHC₆H₃CO₂H y 2-Me-5-OHC₆H₃CO₂H
WO 9619437.
J.O.C. 2001, 66, 7883-88.
2. 2-Me-4-OHC₆H₃CO₂H
WO 8503701.
3. 3-Et-2-OHC₆H₃CO₂H y 5-Et-2-OHC₆H₃CO₂H
J. Med. Chem. (1971), 14(3), 265.
4. 4-Et-2-OHC₆H₃CO₂H
Yaoxue Xuebao (1998), 33(1), 67-71.
5. 2-Et-6-OHC₆H₃CO₂H y 2-n-Pr-6-OHC₆H₃CO₂H
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 (1979), (8), 2069-78.
6. 2-Et-3-OHC₆H₃CO₂H

- JP 10087489 y WO 9628423.
7. 4-Et-3-OHC₆H₃CO₂H
J.O.C. 2001, 66, 7883-88.
WO 9504046.
- 5 8. 2-Et-5-OHC₆H₃CO₂H
J.A.C.S (1974), 96(7), 2121-9.
9. 2-Et-4-OHC₆H₃CO₂H y 3-Et-4-OHC₆H₃CO₂H
JP 04282345.
- 10 10. 3-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H
J.O.C (1991), 56(14), 4525-29.
11. 4-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H
EP 279630.
12. 5-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H
J. Med. Chem (1981), 24(10), 1245-49.
- 15 13. 2-n-Pr-3-OHC₆H₃CO₂H
WO 9509843 y WO 9628423.
14. 4-n-Pr-3-OHC₆H₃CO₂H
WO 9504046.
15. 2-n-Pr-5-OHC₆H₃CO₂H
- 20 La síntesis puede adaptarse de J.A.C.S (1974), 96(7), 2121-9 utilizando alfa-formilvalerato de etilo.
16. 3-n-Pr-4-OHC₆H₃CO₂H
Polymer (1991), 32(11) 2096-105.
17. 2-n-Pr-4-OHC₆H₃CO₂H
- 25 El 3-propilfenol puede metilarse a 3-propilanisol, que se formula luego a 4-metoxi-3-benzaldehído. El aldehído puede oxidarse con el reactivo de Jones para dar el ácido correspondiente, y la desprotección del grupo metilo con BBr₃ dará el compuesto del título.
18. 1. 3-Et-5-OHC₆H₃CO₂H y 3-Pr-n-5-OHC₆H₃CO₂H
Adaptación de la síntesis de J.O.C. 2001, 66, 7883-88 utilizando 2-etilacroleína y 2-propilacroleína.

USO EN LOS MÉTODOS DE TRATAMIENTO

- 30 Realizaciones preferidas de esta invención proporcionan usos en un método para tratamiento de un individuo mamífero con una afección seleccionada del grupo constituido por síndrome de resistencia a la insulina y diabetes (tanto diabetes esencial primaria tal como diabetes Tipo I o diabetes Tipo II y diabetes secundaria no esencial), que comprende administrar al individuo una cantidad de un agente biológicamente activo como se describe en esta memoria eficaz para tratar la afección. De acuerdo con el uso de esta invención, un síntoma de diabetes o la
- 35 probabilidad de desarrollar un síntoma de diabetes, tal como aterosclerosis, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad de hígado adiposo, nefropatía, neuropatía, retinopatía, ulceración de los pies y cataratas, estando asociado cada uno de dichos síntomas con la diabetes, puede reducirse. Realizaciones preferidas proporcionan también usos en un método para tratamiento de la hiperlipidemia que comprenden administrar al individuo una cantidad de un agente biológicamente activo como se describe en esta memoria eficaz para tratar la afección. Como se muestra en los Ejemplos, los compuestos reducen los triglicéridos y los ácidos grasos libres en suero en los animales hiperlipidémicos. Realizaciones preferidas de esta invención proporcionan también un uso en un método para tratamiento de la caquexia que comprende administrar al individuo una cantidad de un agente biológicamente activo como se describe en esta memoria eficaz para tratar la caquexia. Realizaciones preferidas de esta invención proporcionan también un uso en un método para tratamiento de la obesidad que comprende administrar al individuo una cantidad de un agente biológicamente activo como se describe en esta memoria eficaz para tratar la afección. Realizaciones preferidas de esta invención proporcionan también un método para tratamiento de una afección seleccionada de aterosclerosis o arterioesclerosis que comprende administrar al individuo una cantidad de un agente biológicamente activo como se describe en esta memoria eficaz para tratar la afección. Los agentes activos de esta invención son eficaces para tratar hiperlipidemia, enfermedad de hígado adiposo, caquexia, obesidad, aterosclerosis o arterioesclerosis tanto si el individuo padece diabetes o síndrome de resistencia a la insulina como en caso contrario. El agente se puede administrar por cualquier ruta convencional de administración sistémica. Preferiblemente, el agente se administra por vía oral. De acuerdo con ello, se prefiere que el medicamento esté formulado para administración oral. Otras rutas de administración que se pueden utilizar de acuerdo con esta invención incluyen las rutas rectal, parenteral, por inyección (v.g. inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal), o por vía nasal.
- 50
- 55

Realizaciones adicionales de cada uno de los usos en los métodos de tratamiento de realizaciones preferidas de esta invención comprenden administrar una cualquiera de las realizaciones de los agentes biológicamente activos descritos anteriormente. En el interés de evitación de redundancia innecesaria, cada uno de tales agentes y grupos de agentes no se repite aquí, pero los mismos se pueden incorporar en esta descripción de usos en los métodos de tratamiento como si se repitieran de hecho.

60

Muchas de las enfermedades o trastornos que son abordados por los compuestos de la invención están comprendidas en dos categorías amplias: síndromes de resistencia a la insulina y consecuencias de la

hiperglucemia crónica. La disregulación del metabolismo energético, especialmente la resistencia a la insulina, que puede presentarse en ausencia de diabetes (hiperglucemia persistente) per se, está asociada con una diversidad de síntomas, que incluyen hiperlipidemia, aterosclerosis, obesidad, hipertensión esencial, enfermedad de hígado adiposo (NASH; esteatohepatitis no alcohólica), y, especialmente en el contexto del cáncer o enfermedad inflamatoria sistémica, caquexia. La caquexia puede presentarse también en el contexto de la Diabetes Tipo I o Diabetes Tipo II en fase final. Por mejora del metabolismo energético tisular, los agentes activos de la invención son útiles para la prevención o mejora de enfermedades y síntomas asociados con la resistencia a la insulina, como se demuestra en animales en los Ejemplos. Si bien un conjunto de signos y síntomas asociados con resistencia a la insulina pueden coexistir en un paciente individual, en muchos casos puede dominar un solo síntoma, debido a diferencias individuales en la vulnerabilidad de los muchos sistemas fisiológicos afectados por la resistencia a la insulina. No obstante, dado que la resistencia a la insulina es un contribuyente principal a muchas condiciones de enfermedad, los fármacos que abordan este defecto celular y molecular son útiles para la prevención o mejora de virtualmente cualquier síntoma en cualquier sistema orgánico que pueda ser debido a, o exacerbado por, la resistencia a la insulina.

Cuando la resistencia a la insulina y la producción inadecuada concurrente de insulina por los islotes pancreáticos son suficientemente graves, se produce hiperglucemia crónica, que define la aparición de diabetes mellitus Tipo II (NIDDM). Además de los trastornos metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina arriba indicados, se presentan también síntomas de enfermedad secundarios a hiperglucemia en los pacientes con NIDDM. Éstos incluyen nefropatía, neuropatía periférica, retinopatía, enfermedad microvascular, ulceración de las extremidades, y consecuencias de glicosilación no enzimática de proteínas, v.g. deterioro del colágeno y otros tejidos conectivos. La atenuación de la hiperglucemia reduce la tasa de aparición y gravedad de estas consecuencias de la diabetes. Dado que, como se demuestra en los ejemplos, los agentes activos y composiciones de la invención contribuyen a reducir la hiperglucemia en la diabetes, los mismos son útiles para la prevención y mejora de las complicaciones de la hiperglucemia crónica.

Los individuos mamíferos tanto humanos como no humanos pueden tratarse de acuerdo con los usos de esta invención. La dosis óptima de un agente activo particular de la invención para un individuo particular puede ser determinada en la situación clínica por un especialista experto. En el caso de administración oral a un humano para el tratamiento de trastornos relacionados con la resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipidemia, enfermedad de hígado adiposo, caquexia u obesidad, el agente se administra generalmente en una dosis diaria de 1 mg a 400 mg, administrada una sola vez o dos veces al día. En el caso de administración oral a un ratón, el agente se administra generalmente en una dosis diaria de 1 a 300 mg del agente por kilogramo de peso corporal. Los agentes activos de la invención se utilizan como monoterapia en la diabetes o síndrome de resistencia a la insulina, o en combinación con uno o más fármacos distintos con utilidad en estos tipos de enfermedades, v.g., agentes de liberación de insulina, liberadores de insulina prandiales, biguanidas, o insulina propiamente dicha. Tales fármacos adicionales se administran de acuerdo con la práctica clínica estándar. En algunos casos, los agentes de la invención mejorarán la eficacia de otras clases de fármacos, permitiendo la administración de dosis menores (y por consiguiente menos tóxicas) de tales agentes a los pacientes con resultados terapéuticos satisfactorios.

Intervalos de dosis seguros y eficaces establecidos en humanos para compuestos representativos son: metformina 500 a 2500 mg/día; gliburida 1,25 a 20 mg/día; GLUCOVANCE (formulación combinada de metformina y gliburida) 1,25 a 20 mg/día de gliburida y 250 a 2000 mg/día de metformina; atorvastatina 10 a 80 mg/día; lovastatina 10 a 80 mg/día; pravastatina 10 a 40 mg/día; y simvastatina 5-80 mg/día; clofibrato 2000 mg/día; gemfibrozil 1200 a 2400 mg/día; rosiglitazona 4 a 8 mg/día; pioglitazona 15 a 45 mg/día; acarbosa 75-300 mg/día; y repaglinida 0,5 a 16 mg/día.

Diabetes mellitus Tipo I: Un paciente con diabetes Tipo I trata su enfermedad fundamentalmente por auto-administración de una a varias dosis de insulina por día, con monitorización frecuente de glucosa en sangre para permitir el ajuste apropiado de la dosis y la temporización de la administración de insulina. La hiperglucemia crónica conduce a complicaciones tales como nefropatía, neuropatía, retinopatía, ulceración en los pies, y mortalidad temprana; la hipoglucemia debida a dosificación excesiva de insulina puede causar disfunción cognitiva o inconsciencia. Un paciente con diabetes Tipo I se trata con 1 a 400 mg/día de un agente activo de esta invención, en forma de tableta o cápsula sea como dosis simple o dosis dividida. El efecto anticipado será una reducción en la dosis o frecuencia de administración de insulina requerida para mantener la glucosa en sangre dentro de un intervalo satisfactorio, y una incidencia y gravedad reducidas de los episodios hipoglucémicos. El resultado clínico se monitoriza por medida de la glucosa en sangre y la hemoglobina glicosilada (un índice de adecuación del control glucémico integrado a lo largo de un periodo de varios meses), así como por incidencia y gravedad reducidas de las complicaciones típicas de la diabetes. Un agente biológicamente activo de esta invención puede administrarse en conjunción con la trasplatación de islotes para ayudar a mantener la eficacia antidiabética del trasplante de los islotes.

Diabetes mellitus Tipo II: Un paciente típico con diabetes Tipo II (NIDDM) trata su enfermedad con programas de dieta y ejercicio así como tomando medicaciones tales como metformina, gliburida, repaglinida, rosiglitazona, o acarbosa, todos los cuales proporcionan alguna mejora en el control glucémico en algunos pacientes, pero ninguno de los cuales está exento de efectos secundarios o fallo final del tratamiento debido a progresión de la enfermedad.

El fallo de los islotes ocurre a lo largo del tiempo en los pacientes con NIDDM, exigiendo inyecciones de insulina en una gran fracción de pacientes. Se anticipa que el tratamiento diario con un agente activo de la invención (con o sin clases adicionales de medicación antidiabética) mejorará el control de la glucemia, reducirá la tasa de fallo de los islotes, y reducirá la incidencia y gravedad de los síntomas típicos de la diabetes. Adicionalmente, los agentes activos de la invención reducirán los triglicéridos y ácidos grasos en suero elevados, reduciendo con ello el riesgo de enfermedad cardiovascular, una causa principal de muerte de los pacientes diabéticos. Como sucede para todos los restantes agentes terapéuticos para la diabetes, la optimización de la dosis se realiza en los pacientes individuales de acuerdo con la necesidad, el efecto clínico, y la susceptibilidad a los efectos secundarios.

Hiperlipidemia: Los niveles elevados de triglicéridos y ácidos grasos libres en sangre afectan a una fracción sustancial de la población y son un factor de riesgo importante para aterosclerosis e infarto de miocardio. Los agentes activos de la invención son útiles para reducir los triglicéridos y ácidos grasos libres circulantes en los pacientes hiperlipidémicos. Los pacientes hiperlipidémicos tienen a menudo también niveles elevados de colesterol en sangre, los cuales aumentan también el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los fármacos reductores de colesterol tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa ("estatinas") pueden administrarse a los pacientes hiperlipidémicos además de los agentes de la invención, incorporados opcionalmente en la misma composición farmacéutica.

Enfermedad de Hígado adiposo: Una fracción sustancial de la población se ve afectada por la enfermedad de hígado adiposo, conocida también como esteatohepatitis no alcohólica (NASH); la NASH está asociada a menudo con obesidad y diabetes. La esteatosis hepática, la presencia de gotitas de triglicéridos con hepatocitos, predispone el hígado a inflamación crónica (detectada en muestras de biopsia como infiltración de leucocitos inflamatorios), que puede conducir a fibrosis y cirrosis. La enfermedad de hígado adiposo se detecta generalmente por observación de niveles elevados en suero de enzimas hepato-específicas tales como las transaminasas ALT y AST, que sirven como índices de lesión de los hepatocitos, así como por presentación de síntomas que incluyen fatiga y dolor en la región del hígado, aunque el diagnóstico definitivo requiere a menudo una biopsia. El beneficio anticipado es una reducción en la inflamación del hígado y el contenido de grasa, dando como resultado atenuación, detención, o inversión de la progresión de la NASH hacia fibrosis y cirrosis.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente biológicamente activo como se describe en esta memoria y un portador farmacéuticamente aceptable. Realizaciones adicionales de la composición farmacéutica de esta invención comprenden una cualquiera de las realizaciones de los agentes biológicamente activos arriba descritos. En interés de la evitación de redundancia innecesaria, cada uno de tales agentes y grupos de agentes no se repite aquí, pero los mismos se incorporan en esta descripción de las composiciones farmacéuticas como si se repitieran de hecho.

Preferiblemente, la composición está adaptada para administración oral, v.g. en forma de una tableta, tableta recubierta, gragea, cápsula de gelatina dura o blanda, solución, emulsión o suspensión. En general, la composición oral comprenderá desde 1 mg a 400 mg de dicho agente. Es conveniente que el individuo trague una o dos tabletas, tabletas recubiertas, grageas, o cápsulas de gelatina por día. Sin embargo, la composición puede estar adaptada también para administración por cualquier otro medio convencional de administración sistémica, con inclusión de la vía rectal, v.g., en forma de supositorios, la vía parenteral, v.g. en forma de soluciones de inyección, o la vía nasal.

Los compuestos biológicamente activos pueden procesarse con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de composiciones farmacéuticas. Como tales portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura se pueden utilizar por ejemplo lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y análogos. Portadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos, y análogos. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, o se requiere usualmente portador alguno en el caso de cápsulas de gelatina blanda distinto de la gelatina blanda propiamente dicha. Portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceites vegetales y análogos. Portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y análogos.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificación de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Las mismas pueden contener también además otras sustancias terapéuticamente valiosas, particularmente agentes antidiabéticos o hipolipidémicos que actúan por mecanismos distintos de los que sustentan los efectos de los compuestos de la invención. Agentes que pueden combinarse ventajosamente con los compuestos de la invención en una formulación simple incluyen, pero sin carácter limitante, biguanidas tales como metformina, agentes liberadores de insulina tales como el liberador de insulina de sulfonilurea gliburida y otros liberadores de insulina derivados de sulfonilurea, fármacos reductores de colesterol tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa "estatinas" tales como atorvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina, agonistas de PPAR-alfa tales como clofibrato y gemfibrozil, agonistas de PPAR-gamma tales como tiazolidinadionas (v.g. rosiglitazona y pioglitazona, inhibidores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa

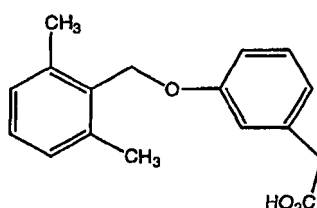
(que inhiben la digestión del almidón), y liberadores de insulina prandiales tales como repaglinida. Las cantidades de agentes complementarios combinados con los compuestos de la invención en formulaciones simples están de acuerdo con las dosis utilizadas en la práctica clínica estándar. Los intervalos de dosis seguros y eficaces establecidos para ciertos compuestos representativos se indican anteriormente.

- 5 La invención se comprenderá mejor por referencia a los ejemplos que siguen, que ilustran pero sin carácter limitante la invención descrita en esta memoria.

EJEMPLOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

EJEMPLO 1

Ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacético



10

Paso A: Preparación de 3-hidroxifenilacetato de etilo:

A una solución agitada de ácido 3-hidroxifenilacético (10 g, 65,7 milimoles) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 16,27 g, 78,8 milimoles) en DMF (30 mL) se añadió piridina (2,5 mL) seguida por etanol absoluto (15 mL, 255,5 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 2:1) para dar el compuesto del título.

15

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 6,6-7,2 (m, 4H).

Paso B: Preparación de 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacetato de etilo:

Una solución de alcohol 2,6-dimetilbencilico (5,25 g, 38,6 milimoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 8,49 g, 42 milimoles) en THF (30 mL) y DMF (13 mL) se añadió gota a gota a una solución de 3-hidroxifenilacetato de etilo (Paso A, 6,66 g, 37 milimoles) y trifenilfosfina (11 g, 42 milimoles) en THF (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del título.

20

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

25

Paso C: Preparación del ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacético:

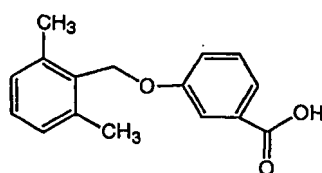
A una solución agitada de 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacetato de etilo (Paso B, 4 g, 13,6 milimoles) en etanol absoluto (30 mL) se añadió NaOH 1N (20 mL) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se acidificó con HCl 1N, y se concentró. El residuo se recogió en cloroformo y se lavó con HCl 0,1N, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice (hex:acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del título.

30

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 3,65 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

EJEMPLO 2

35



Ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoico

Paso A: Preparación de 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoato de etilo:

5 A una solución agitada de 3-hidroxi-benzoato de etilo (12,21 g, 73,47 milimoles) y trifetilfosfina (21,01 g, 80,13 milimoles) en THF seco (100 mL) se añadió gota a gota una solución de alcohol 2,6-dimetilbencílico (10 g, 73,5 milimoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (16,19 g, 80,13 milimoles) en THF seco (35 mL) y DMF seca (15 mL) a la temperatura ambiente. Después de 3 horas de agitación a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó dos veces con agua y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía flash utilizando acetato de etilo:hexano (1:3) como eluyente.

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,9 (m, 2H).

10 Paso B: Preparación del ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoico:

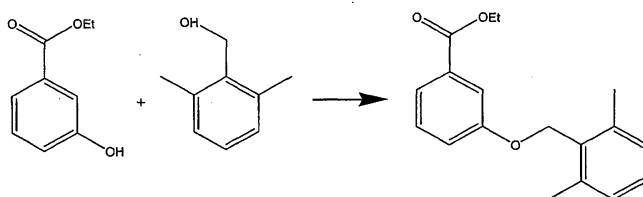
15 Se añadió NaOH 1N (86 mL) a una solución agitada de 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoato de etilo (Paso A, 16,31 g, 57,4 milimoles) en etanol absoluto (150 mL). Después de 3 horas de agitación a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1M y se concentró a vacío. El residuo orgánico se recogió en cloroformo y se lavó con HCl 0,1N, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía flash utilizando cloroformo:metanol (95:5 impurificado con ácido acético) como eluyente.

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 5,1 (s, 2H); 7,15-7,35 (m, 4H); 7,4 (t, 1H); 7,8 (m, 2H).

EJEMPLO 3:

Ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoico

Paso A: Acoplamiento de Mitsunobu - 3-(2,6-Dimetilbenciloxi)benzoato de etilo



20

Tabla 1

Comp.	hidroxiéster	TPP	THF	bencil-OH	DIAD	THF	producto
PM	166,17	262,29		136,19	202,21		284,35
Masa	15,0	25,8		12,3	19,9		
Vol			40		19,4	40	
Mol	0,090	0,098		0,090	0,098		
D					1,027		

Rendimiento teórico 25,7 g; rendimiento real 19,85 g; rendimiento fraccionario 0,773.

Masa = g; vol: mL

25 Una solución de 3-hidroxi-benzoato de etilo y trifetilfosfina en THF anhidro se enfrió en un baño de hielo a 5°C bajo nitrógeno. En un matraz separado, se preparó una solución de alcohol 2,6-dimetilbencílico y DIAD en THF anhidro y se transfirió por medio de una cánula al primer matraz. La adición era fuertemente exotérmica, con un aumento desde 5°C a 18°C dentro de los primeros 2 minutos de la adición (varios mL). La adición se completó durante 22 minutos con una temperatura máxima de 24°C. Después de 30 minutos de agitación, se formó un precipitado y se retiró el baño de hielo. La Tlc (hexanos:éter 1:1, UV) después de 2,5 horas exhibía trazas de material de partida remanente.

35 Se utilizaron una diversidad de sistemas disolventes en un intento de separar mejor TPP del producto, los cuales incluían: 10:3 hexanos:éter; 4:1 hexanos:EtOAc; CH_2Cl_2 ; 1:1 CH_2Cl_2 ; hexanos 10% CH_2Cl_2 en hexanos y 5% éter en hexanos. El último sistema disolvente dio la separación óptima, los disolventes con CH_2Cl_2 en ti tendían a eluir el producto y TPP juntos y muy rápidamente.

Tabla 2: Datos tlc

Compuesto	Rf (H:E)Rf (5%E/H)	
TPP	0,86	0,61
producto	0,75	0,27
fenol	0,49	0
BnOH	0,41	0
TPP=O	0,06	0

H = hexanos E = éter etílico

5 Después de 7 horas, la mezcla de reacción se filtró para separar los sólidos (14,3 g, la tlc demostró que se trataba de óxido de TPP) y la torta del filtro se lavó con hexanos:éter 1:1 (60 mL). El filtrado se concentró para dar una mezcla amarilla de aceite y sólidos. Ésta se recogió en 100 mL de éter y 100 mL de hexanos y se dejó reposar durante ~ 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración a vacío (24,0 g, la tlc exhibía únicamente óxido de TPP, y los sólidos totales separados eran 38,3 g) y el filtrado se concentró para dar un sólido de color crema.

10 El sólido se disolvió en 100 mL de CH₂Cl₂ y se aplicó a un taco de gel de sílice (9,5 cm de diámetro x 6 cm de altura, ~ 325 g). Se eluyó éste con CH₂Cl₂ y se recogió en dos matraces de 500 mL y dos de 250 mL. El producto y TPP se coeluyeron en los dos primeros matraces y se retuvo el óxido de TPP. Se concentraron las dos primeras fracciones para dar 23,6 g de un polvo blanco. La LC/MS (etiquetada M02130-01) exhibía el producto deseado con pureza de 78% que contenía 11% de TPP como la impureza principal.

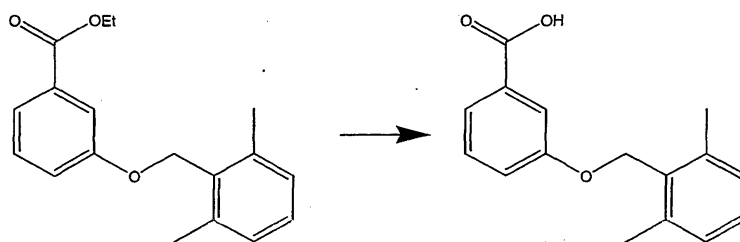
15 El producto bruto se disolvió en ~ 100 mL de éter con calentamiento y se dejó enfriar. Precipitó una pequeña cantidad de sólido. Se añadieron 70 g de gel de sílice y se concentró. Se aplicó el concentrado a un taco de gel de sílice (260 g, más que la cantidad equivalente a un Biotage 75S) y se eluyó con 1 L de éter al 5% en hexanos y se recogieron fracciones de ~ 200 mL (4 fracciones). La primera fracción contenía TPP y la cuarta fracción era producto prácticamente puro, siendo la segunda y tercera fracciones, fracciones mixtas. El gel de sílice se eluyó con 1 L de éter al 30% en hexanos y se recogió en 3 fracciones. Las fracciones 5 y 6 tenían producto y se concentraron para dar un sólido blanco, 19,85 g (rendimiento 77%).

Los espectros ¹H y ¹³C NMR eran coherentes con el producto deseado.

20 La LC/MS exhibía M+H = 285,1 y 97,7% de pureza por UV a 250 nm.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1,4 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 4,4 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,7 (m, 2H).

Paso B: Saponificación



25 Tabla 3

Compuesto	éster	EtOH	40%NaOH	Agua	producto
PM	284,35		10N		256,30
eq			2,13		
masa	10,0				
vol		250	7,5	10	
mol	0,035		0,075		

Rendimiento teórico 9,01 g; rendimiento práctico 5,0 g; rendimiento fraccionario 0,55

El éster (10 g) del Paso A se recogió en 50 ml de EtOH absoluto. No era muy soluble y se añadieron porciones de 50 mL de EtOH hasta añadir 250 mL. Quedaba todavía cierta cantidad de sólidos presente y se aplicó calor para formar una solución (46°C). Se añadió una solución de 7,5 mL de NaOH 10 N diluida con 10 mL de agua, y la solución se agitó durante 1 h. la Tlc (hexanos:éter, UV) demostró que se había consumido el éster y aparecía una mancha intensa sobre la línea base.

Acabado

La reacción se concentró en un evaporador rotativo a 50°C para dar un sólido blanco. El sólido se suspendió en 250 mL de agua desionizada y el material insoluble se recogió por filtración. El filtrado se puso aparte de momento.

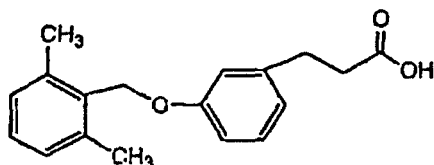
La torta del filtro se lavó con 2 x 200 mL de éter y se examinó por LC/MS después de cada lavado. La pureza era 98,4% y 98,7% respectivamente. Los sólidos se agitaron en 200 mL de éter durante 15 min y se recogieron por filtración. La LC/MS demostró que el producto tenía una pureza de 99,5%. Los sólidos se convirtieron en una suspensión espesa en 100 mL de agua desionizada y se trataron con 2,5 mL de HCl concentrado. Una comprobación con papel de pH indicó pH 1. La suspensión espesa se agitó durante 22 min y se recogió por filtración a vacío. La torta del filtro se lavó con varias porciones de agua (~ 100 mL de volumen total). Se secó a vacío a 45°C con P₂O₅.

El espectro ¹H NMR era coherente con el producto deseado, OH amplio centrado a ~ 6 ppm.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2,4 (s, 6H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,15-7,3 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,8 (m, 2H).

EJEMPLO 6:

Ácido 3-[3-(2,6-dimetilbenciloxi)-fenil]propiónico



Paso A: Síntesis de 3-hidroxifenilpropionato de etilo

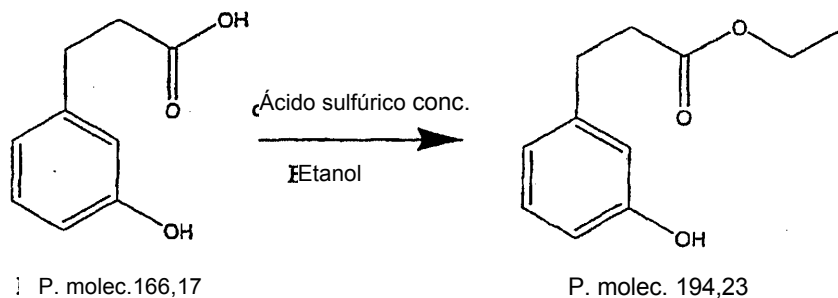


Tabla 11

Compuesto	PM	moles	gramos	mL
Ácido 3-(3-hidroxifenil)-propiónico	166,18	0,0301	5,00	
Etanol	46,07			5,0
Ácido sulfúrico concentrado	96,03			0,5

Se disolvieron 5,00 g de ácido 3-(3-hidroxifenil)propiónico en 50 mL de etanol absoluto en un matraz de fondo redondo de 100 mL con 3 bocas equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y termopar. Se añadieron a la solución 0,5 mL de ácido sulfúrico concentrado, se calentó a reflujo (80°C) y se agitó durante 2 horas. La reacción se analizó y la LC/MS exhibía el producto deseado sin cantidad alguna de material de partida. La reacción se enfrió a < 5°C en un baño de hielo y se neutralizó a pH ~ 7 con 10 mL de solución acuosa de carbonato de sodio al 10%. La solución neutralizada se concentró a vacío hasta ~ 10 mL y se diluyó con 25 mL de agua. La solución se extrajo 3 veces con 25 mL de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 5,06 g (86,5%) como un aceite de color ámbar oscuro. La LC-MS y la NMR MFG demostraron que el producto deseado representaba más de 99,5%.

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 2,6 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 4,2 (q, 2H); 6,7-6,8 (m, 3H); 7,2 (m, 1H).

Paso B: Síntesis de 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilpropionato de etilo

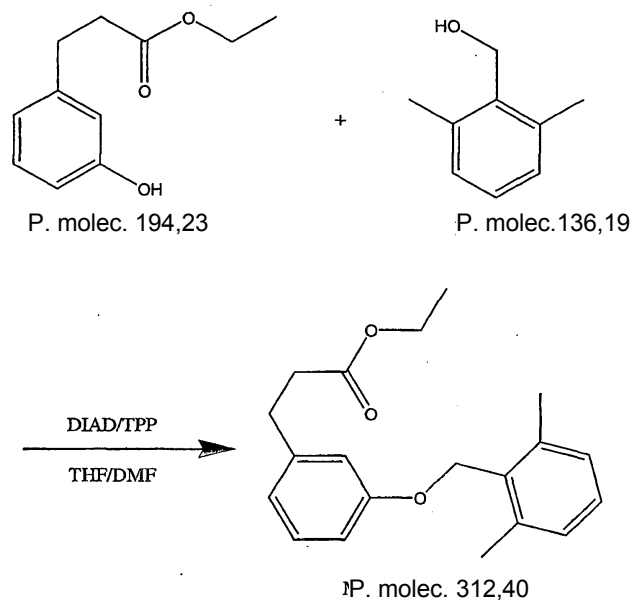


Tabla 12

Compuesto	PM	moles	gramos	mL
3-Hidroxifenilpropionato de etilo	194,23	0,0260	5,05	
Alcohol 2,6-dimetilbencílico	136,19	0,0271	3,69	
Azodicarboxilato de isopropilo	202,21	0,0296	5,99	
Trifenilfosfina	262,29	0,0296	7,76	
Tetrahidrofurano	72,11			24/76

5

Una solución de 3,69 g de alcohol 2,6-dimetilbencílico y 5,99 g de azodicarboxilato de diisopropilo en 24 mL de THF se añadió gota a gota a una solución de 5,05 g de 3-hidroxifenilpropionato de etilo y 7,76 g de trifenilfosfina en 76 mL de THF a un régimen tal que se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de 25°C , ($T_{\text{max}} = 22,3^\circ\text{C}$). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas, en un matraz de fondo redondo de 250 mL con 3 bocas equipado con varilla de agitación, embudo de adición y termopar. La reacción se analizó después de 3 y 4 horas a la temperatura ambiente. La LC-MS exhibía mayoritariamente el producto deseado con $\sim 4,5\%$ de material de partida. La reacción se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo oscuro. Se añadieron al aceite 200 mL de hexanos y la solución se agitó en un baño de hielo ($< 5^\circ\text{C}$) durante 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron tres veces con 40 mL de hexanos. Los sólidos se analizaron y la NMR demostró que se trataba de una mezcla de óxido de trifenilfosfina y DIAD reducido. La LC-MS demostró que el filtrado de hexanos contenía $\sim 58\%$ del producto deseado. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar 10,2 g de un aceite amarillo. El aceite se disolvió en 5 mL de etanol absoluto; se añadieron 75 mL de hexanos y la solución se dejó en un congelador durante una noche. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron. La NMR demostró que 4,3 g de sólidos blancos eran aproximadamente 80%. Los sólidos se combinaron con el filtrado de hexanos/etanol y se concentraron a vacío para proporcionar 9,3 g de un aceite amarillo claro que se saponificó sin purificación ulterior.

20

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 2,6 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 4,2 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,8 (m, 3H); 7,2-7,4 (m, 4H).

Paso C: Síntesis de ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilpropiónico

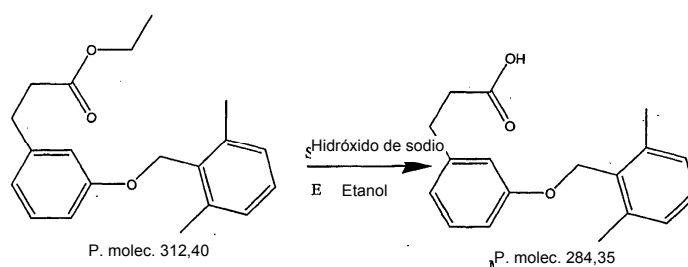


Tabla 13

Compuesto	PM	moles	gramos	mL
3-(2,6-Dimetilbenciloxi)fenilpropionato de etilo	312,40		9,3	
Etanol	46,07			75
Hidróxido de sodio 7,5N	40,0			4,0

Se disolvieron 9,3 g de un aceite que contenía ~ 60% de 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilpropionato de etilo en 75 mL de etanol absoluto en un matraz de fondo redondo de 250 mL con una sola boca, equipado con varilla de agitación y condensador de reflujo. Se añadieron a la solución 4,0 mL de hidróxido de sodio 7,5 N. La solución de color amarillo claro se calentó a reflujo (80°C) y se agitó durante 1 hora. Se analizó la reacción y la LC-MS demostró que se trataba del producto deseado sin cantidad alguna del éster de partida. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en 25 mL de agua y se extrajo 3 veces con 25 mL de éter. La capa acuosa se enfrió a < 5°C en un baño de hielo y se acidificó a pH = 1 añadiendo lentamente 15 mL de solución acuosa de HCl 6 N. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron 3 veces con 25 mL de agua y se secaron al aire. Los sólidos se convirtieron en una suspensión espesa en 100 mL de hexanos y se recogieron por filtración, se lavaron 3 veces con 25 mL de hexanos y se secaron al aire. La LC-MS demostró que los sólidos eran ~ 80% del producto deseado. Se calentaron los sólidos a 70°C en 44 mL de una mezcla etanol absoluto:agua 3:1. La solución se agitó y se dejó enfriar a la temperatura ambiente en un baño de agua del grifo. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con 20 mL de mezcla etanol absoluto:agua 3:1 y se secaron al aire. La LC-MS demostró que el sólido era ~ 98,5% del producto deseado. Los sólidos se calentaron a 70°C en 36 mL de una mezcla etanol absoluto:agua 3:1. La solución se agitó y se dejó enfriar a la temperatura ambiente en un baño de agua del grifo. Se recogieron los sólidos por filtración, se lavaron con 20 mL de una mezcla etanol absoluto:agua 3:1, y se secaron al aire. La LC-MS y la NMR demostraron que los sólidos eran > 99,5% del producto deseado. El sólido blanco se secó en un horno de vacío a 40°C durante 2 horas, para proporcionar 3,91 g (52,9%).

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 2,2 (m, 2H); 3,0 (m, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,8 (m, 3H); 7,1-7,3 (m, 4H).

EJEMPLOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Para la totalidad de los ejemplos de actividad biológica que siguen, el Compuesto CF se produjo de acuerdo con el Ejemplo de Síntesis Química 1. Para los experimentos de actividad *in vivo* se produjo el Compuesto CG de acuerdo con el Ejemplo de Síntesis 3. Para los experimentos de actividad *in vitro*, el Compuesto CG se produjo de acuerdo con el Ejemplo de Síntesis 2.

EJEMPLO A: Efectos antidiabéticos en ratones ob/ob

Los ratones obesos (ob/ob) tienen un defecto en la proteína leptina, un regulador del apetito y el metabolismo energético, que conduce a hiperfagia, obesidad y diabetes.

Ratones obesos macho (homocigoto ob/ob) C57BL/6J, de aproximadamente 8 semanas de edad, se obtuvieron de Jackson Labs (Bar Harbor, ME) y se asignaron aleatoriamente a grupos de 5 animales cada uno, de tal modo que los pesos corporales (45-50 g) y los niveles de glucosa en suero (≥ 300 mg/dl en estado alimentado) eran similares entre los grupos. Se dejó un mínimo de 7 días para adaptación después de su llegada. Todos los animales se mantuvieron a temperatura (23°C), humedad relativa ($50 \pm 5\%$) y luz (7:00-19:00) controladas, y disponían de acceso libre a comida estándar (Formulab Diet 5020 Quality Lab Products, Elkridge, MD) y agua.

Los grupos de tratamiento recibieron dosis orales diarias de vehículo (1% hidroxipropil-metilcelulosa), Compuestos BI, CF, CA, CB, CC, o CD durante 2 semanas. Al final del periodo de tratamiento, se extrajeron del seno retro-orbital de los ratones 100 μL de sangre venosa en un tubo capilar heparinizado ob/ob para análisis de la química del suero.

Después de dos semanas de dosificación diaria oral, el Compuesto BI (100 mg/kg) y el Compuesto CF (60 mg/kg) provocaron una reducción significativa de la glucosa en sangre (Tabla 14), los triglicéridos y ácidos grasos libres (Tabla 15) como se describe a continuación.

5 Tabla 14: Efectos de los Compuestos BI, CF, CA, CB, CC, y CD en el modelo de ratón macho ob/ob de diabetes Tipo II

Grupos	Glucosa mg/dL	Glucosa (% del Control)
Vehículo (Control)	423,6 ± 55,0	100,0 ± 13,0
BI - 30 mg/kg	301,4 ± 29,0	71,0 ± 7,0
BI - 60 mg/kg	248,8 ± 20,0	59,0 ± 5,0*
BI - 100 mg/kg	196,3 ± 6,0	46,0 ± 1,0*
CF - 60 mg/kg	161,2 ± 14,0	38,0 ± 3,0*
CA - 60 mg/kg	402,6 ± 61,0	95 ± 14,0
CB - 60 mg/kg	494,4 ± 72,3	117,0 ± 17,0
CC - 60 mg/kg	444,4 ± 89,5	105,0 ± 21,0
CD - 60 mg/kg	505,6 ± 63,5	119,0 ± 15,0

* p < 0,05 significativamente diferente comparado con el control de vehículo

Tabla 15: Efectos de los Compuestos BI, CF, CA, CB, CC, y CD sobre glucosa, triglicéridos, y ácidos grasos libres en suero plasmático en los ratones obesos (ob/ob)

Grupo	Glucosa ± SEM	Triglicéridos ± SEM	Ácidos grasos ± SEM
Vehículo	423,6 ± 55,0	121,8 ± 29,4	1612,4 ± 169,7
BI - 30 mg/kg	301,4 ± 29,0	66,6 ± 3,6	1272,6 ± 32,5
BI - 60 mg/kg	248,8 ± 20,0	61,4 ± 3,6	1168,6 ± 56,7
BI -100 mg/kg	196,3 ± 6,0	55,0 ± 3,4	1245,4 ± 20,0
BI - 60 mg/kg	161,2 ± 14,0	53,8 ± 1,5	1081,6 ± 47,7
CA - 60 mg/kg	402,6 ± 61,0	92,6 ± 13,7	1572,2 ± 118,0
CB - 60 mg/kg	494,4 ± 72,3	118,8 ± 18,0	2076,2 ± 169,0
CC - 60 mg/kg	444,4 ± 89,5	91,6 ± 13,4	2043,6 ± 285,0
CD - 60 mg/kg	505,6 ± 63,5	119,0 ± 14,2	1961,8 ± 194,2

10 EJEMPLO C: Efectos antidiabéticos en los ratones db/db

Los ratones C57BL/Ksola (db/db) tienen un defecto en la señalización de leptina, que conduce a hiperfagia, obesidad y diabetes. Además, al contrario que los ratones ob/ob en un fondo C57BL/6J, los ratones db/db sobre un fondo C57BLKS sufren fallo de las células de sus islotes pancreáticos productoras de insulina, dando como resultado progresión desde hiperinsulinemia (asociada con resistencia periférica a la insulina) hasta diabetes hipoinsulinémica.

15 Los ratones macho obesos (homocigoto db/db) C57BL/Ksola de aproximadamente 8 semanas de edad, se obtuvieron de Jackson Labs (Bar Harbor, ME) y se clasificaron en grupos de 7 animales cada uno, de tal modo que los pesos corporales (40-45 g) y los niveles de glucosa en suero (≥ 300 mg/dl en estado alimentado) eran similares entre los grupos. Se dejó un mínimo de 7 días para adaptación después de su llegada. Todos los animales se mantuvieron a temperatura (23°C), humedad relativa (50 ± 5%) y luz (7:00-19:00) controladas, y disponían de acceso libre a comida estándar (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD) y agua.

20

Los grupos de tratamiento recibieron dosis orales diarias de vehículo (1% de hidroxipropilmetilcelulosa), Compuestos BI, CF, CG, o acetato de fenilo durante 17 días. Al final del periodo de tratamiento, se recogieron muestras de sangre y se midieron glucosa y triglicéridos en suero. Una reducción estadísticamente significativa de glucosa o triglicéridos en sangre frente a los animales tratados con vehículo oral se considera un resultado de cribado positivo para un fármaco.

Tabla 18: Los efectos de los Compuestos BI, CF, CG y acetato de fenilo en un modelo de ratón db/db de diabetes Tipo I

Grupos	Glucosa mg/dL (±SEM)	Triglicéridos (mg/dL)
Vehículo (Control)	812 ± 34	352 ± 27
BI - 100 mg/kg	472 ± 54	116 ± 4
BI- 150 mg/kg	348 ± 67	90 ± 6
CF - 30 mg/kg	586 ± 31	156 ± 20
CF - 60 mg/kg	604 ± 36	120 ± 13
CF - 100 mg/kg	391 ± 61	92 ± 6
CG -100 mg/kg	753 ± 24	166 ± 14
Acetato de fenilo - 300 mg/kg	661 ± 64	171 ± 33

* p < 0,05 significativamente diferente comparado con el control de vehículo

EJEMPLO D: Potencial de activación de la transcripción de los compuestos sobre PPAR α y PPAR γ humanos y de ratón

Materiales y Métodos:

Se sembraron células en placas de 24 pocillos el día antes de la transfección a razón de 5×10^4 - 2×10^5 células/pocillo, dependiendo del tipo de célula. Las células se transfectaron utilizando reactivo Lipofectamina 2000 de Invitrogen. Se añadió un total de 0,8 μ g de DNA/pocillo a 50 μ L de medio Optitem Reduced Serum (exento de suero; Gibco). Se añadió Lipofectamina 2000 (2,5 μ L/pocillo) a otro tubo que contenía 50 μ L de medio Optitem. Se añadió DNA plasmídico a una ratio de 4:3 (informador:activador); en caso apropiado, se añadió DNA de esperma de salmón en sustitución del plásmido que expresa el activador. El plásmido informador utilizado era pFR-Luc, que tiene el gen de luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor que contiene GAL4 UAS (STRATAGENE). Los plásmidos que expresan el activador contienen la fusión del dominio de fijación de levadura GAL4 DNA (dbd) del dominio de fijación de ligando (LBD; a.a. 167-468) PPAR α humano o LBD PPAR γ humano (a.a. 176-479). Se utilizaron también constructos de DNA que contenían el LBD PPAR α o PPAR γ de ratón fusionado al dominio de fijación de DNA de GAL4. Las dos soluciones se incubaron a la temperatura ambiente durante 5 minutos, y se combinaron luego. La solución combinada se incubó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Las células se lavaron una sola vez con PBS, y se añadieron a cada pocillo 100 μ L de la mezcla de transfección. Las placas se incubaron a 37°C en una incubadora con 5% de CO $_2$ durante 4,5 h, seguido por aspiración de la mezcla de transfección, y las placas se realimentaron utilizando medio EMEM completo (suplementado con 10% FBS, 1X glutamina). Veinticuatro horas después de la transfección, se trataron las placas con los compuestos apropiados en medio completo EMEM, seguido por lavado una sola vez con PBS y adición de 100 μ L de tampón de lisis informador 1X/pocillo (Promega) 24 horas después del tratamiento. Las placas se sometieron a un ciclo congelación/descongelación antes del análisis. Se añadieron aproximadamente 10 μ L de lisado a 100 μ L de sustrato de luciferasa de luciérnaga, se mezclaron por pipeteado, y se analizaron en un luminómetro durante 10 s utilizando la función de integración (unidades relativas de luciferasa/RLU) o en un Microbeta Trilux (recuentos de luciferasa por segundo/LCPS). Cada tratamiento se realizó por triplicado, y en experimentos separados múltiples.

Resultados:

Tabla 19: Proteína de fusión PPAR γ LBD de ratón: Potencial de activación de la transcripción en células Hepa 1.6 (linaje de células de hepatoma de ratón). Los valores se expresan en unidades relativas de luciferasa (RLU) ± desviación estándar.

	controles	BI	CF
Sin tratamiento	208±38	Na	na
3 μ M rosi	1817±331	Na	na
1 μ M	na	210±51	361±138

ES 2 530 235 T3

3µM	na	256±33	602±144
5µM	na	254±81	710±87
7µM	na	265±61	786±418
10µM	na	355±53	1140±111
30µM	na	441±203	1253±554
100µM	na	820±353	1534±608

na = no aplicable; nd = no realizado

Tabla 20a y 20b. Proteínas de fusión PPAR α y PPAR γ LBD de ratón: Potencial de activación de la transcripción en células C3A (linaje de células de hepatoma humano). Los valores se expresan en recuentos de luciferasa por segundo (LCPS) \pm desviación estándar.

5 20a. PPAR α de ratón

	Wy/control	BI	CE	CF	CG
Informador	8,73±1,85	na	na	na	na
Sin tratamiento	20,27±2,61	na	na	na	na
1µM	406,73±80,11	14,67±1,08	9,47±2,14	13,17±7,84	4,43±2,25
3µM	295,8±40,31	15,2±2,78	9,57±2,61	5,63±0,42	9,17±3,72
10µM	324,37±11,06	15,1±3,78	1,17±2,49	153,15±24,4	7,87±0,7
30µM	414±122,52	10,43±1,81	7,4±0,23	358,6±5,23	11,63±5,01
100µM	325,3±91,83	15,37±6,21	6,13±0,17	201,5±50,84	11,8±8,95
200µM	115,2±21,52	18,6±11,66	8±1,88	106,77±32,53	80,3±2

na = no aplicable

20b. PPAR γ de ratón

	Rosiglitazona	BI	CE	CF	CG
Informador	8,73±1,85	na	na	na	na
Sin tratamiento	8,03±1,82	na	na	na	na
1µM	196,8±138,9	2,4±2,26	14,3±4,5	0,33±0,21	8,47±5,01
3µM	60,1±29,14	2,6±1,41	13,43±8,5	10,6±8,74	14,8±4,3
10µM	432,7±137,4	2,2±1,57	6,03±3,75	17,2±21	20,87±4,1
30µM	378±274,5	4,9±4,42	9,6±5,46	88,2±33,2	55,4±30,6
100µM	308,6±110,1	2,63±1,96	11,7±11,7	45,8±36,9	78,8±23,1
200µM	Nd	65,77±10,55	10,5±9,2	93,6±29,7	101,2±59,1

na = no aplicable; nd = no realizado

Nota: Las concentraciones indicadas en la tabla anterior son para los compuestos de test. La concentración de rosiglitazona era un quinto de la concentración del compuesto de test; así, se comparó el compuesto de test 1 µM contra rosiglitazona 0,2 µM, etc.

10 Tabla 21. Proteínas de fusión PPAR α y PPAR γ LBD de ratón: Potencial de activación de la transcripción en células C3A. Los valores se expresan en RLU \pm desviación estándar.

ES 2 530 235 T3

21a. PPAR α de ratón

	controles	CF	CG
Informador sólo	2259 \pm 300	Na	na
Sin tratamiento	1217 \pm 161	Na	na
100 μ M Wy	55972 \pm 5162	Na	na
100 μ M fenoprofeno	4440 \pm 213	Na	na
100 μ M BI	4421 \pm 118	Na	na
1 μ M	Na	2694 \pm 159	361 \pm 398
3 μ M	Na	4527 \pm 740	706 \pm 399
5 μ M	Na	7188 \pm 1753	492 \pm 160
7 μ M	Na	14325 \pm 1032	652 \pm 190
10 μ M	Na	16680 \pm 2432	394 \pm 84
30 μ M	Na	38105 \pm 3133	651 \pm 643
100 μ M	Na	41037 \pm 5401	926 \pm 1362

21b. PPAR γ de ratón

	controles	BI	CF	CG
Sin tratamiento	302 \pm 119	na	na	na
3 μ M rosi	17264 \pm 8260	na	na	na
1 μ M	na	746 \pm 362	146 \pm 119	634 \pm 195
3 μ M	na	174 \pm 153	579 \pm 557	nd
5 μ M	na	996 \pm 855	476 \pm 527	nd
7 μ M	na	220 \pm 137	834 \pm 984	nd
10 μ M	na	479 \pm 353	207 \pm 107	405 \pm 318
30 μ M	na	557 \pm 639	818 \pm 1201	1562 \pm 354
100 μ M	na	3330 \pm 1848	237 \pm 216	2555 \pm 1609

na = no aplicable; nd = no realizado

Tabla 22. Proteínas de fusión PPAR α y PPAR γ LBD humanas: Potencial de activación de la transcripción en células C3A. Los valores se expresan en LCPS \pm desviación estándar.

5 22a. PPAR α humano

	Wy	BI	CF	CE	CG
Informador	21,93 \pm 6,0	na	na	na	na
Sin tratamiento	180,8 \pm 32,2	na	na	na	na
1 μ M	181,8 \pm 47,6	127,7 \pm 7,1	37 \pm 11,5	14,7 \pm 14,6	10,9 \pm 11,6
3 μ M	153,1 \pm 2,8	128 \pm 70,7	47 \pm 22,8	13,2 \pm 5,8	19,1 \pm 6,1
10 μ M	315,4 \pm 36,5	52,7 \pm 8,2	19,9 \pm 7,8	26,2 \pm 1,4	17,9 \pm 5,2
30 μ M	648,6 \pm 47,5	55,4 \pm 16,2	40,2 \pm 18,9	10,67 \pm 1,2	38,2 \pm 21,1
100 μ M	412,23 \pm 11 4	20,9 \pm 13,1	19 \pm 14,2	6,33 \pm 2,6	23,9 \pm 5,3

ES 2 530 235 T3

200µM	nd	31,1±29,4	12,9±8,3	12,8±3,7	159,4±29,6
na = no aplicable; nd = no realizado					

22b. PPARγ humano

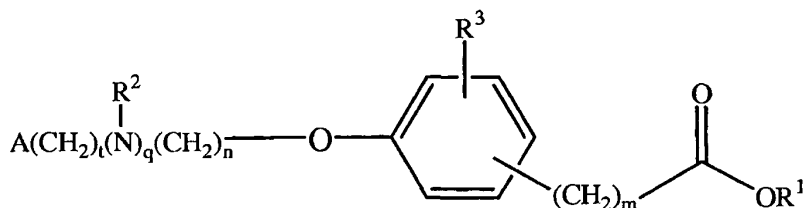
	Rosiglitazona	BI	CE	CF	CG
Informador	21,9±6,1	na	na	na	na
Sin tratamiento	39,9±17,5	na	na	na	na
1µM	124±33,8	43,3±11,6	60±11,6	6,2±0,6	47,9±7,2
3µM	134,8±47,8	26±4,5	73,3±30,9	49,4±7,8	73,6±39,1
10µM	626,6±227	40,1±13,5	57,3±22,6	141,5±25,9	72,5±28,2
30µM	887,2±338,2	22,9±10,3	28,5±16,4	230,4±97,2	205,6±37,1
100µM	1034,1±400,5	34,6±15,6	37,7±23,4	225,2±57,5	403,6±86,1
200µM	Nd	227,3±25,8	12,3±4,8	280,1±89,7	598,1±190,4

na = no aplicable; nd = no realizado

Nota: Las concentraciones enumeradas en la tabla anterior son para los compuestos de test. La concentración de rosiglitazona era un quinto de la concentración del compuesto; así, 1 µM de compuesto de test se comparó contra 0,2 µM de rosiglitazona, etc.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agente biológicamente activo en la fabricación de un medicamento para tratamiento de una afección seleccionada del grupo constituido por síndrome de resistencia a la insulina y diabetes con inclusión de Diabetes Tipo I y Diabetes Tipo II; o para el tratamiento o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis, arterioesclerosis, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad de hígado adiposo, nefropatía, neuropatía, retinopatía, ulceración de los pies o cataratas asociadas con diabetes; o para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo constituido por hiperlipidemia, caquexia, y obesidad; en donde el agente es un compuesto de la fórmula:



Fórmula I

en donde

n es 1 ó 2;

m es 0, 1, ó 2;

q es 0 ó 1;

t es 0 ó 1;

R² es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

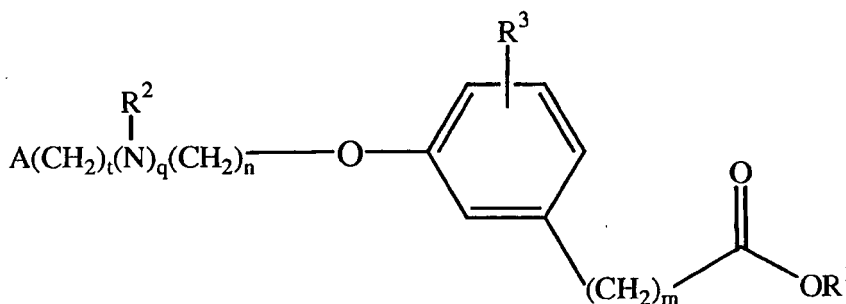
R³ es hidrógeno, halo, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

A es 2,6-dimetilfenilo; y

R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono;

o cuando R¹ es hidrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

2. El uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto se representa por la fórmula:



en donde las variables son como se indica en la reivindicación 1,

3. El uso de la reivindicación 2, en donde n es 1; q es 0; t es 0; y R³ es hidrógeno,

4. El uso de la reivindicación 3, en donde el agente biológicamente activo se selecciona del grupo constituido por:

ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacético;

ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoico;

3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoato de etilo;

ácido 3-[3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil]-propiónico; y

3-[3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil]-propanoato de etilo.

5. El uso de la reivindicación 4, en donde el agente biológicamente activo es ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacético.

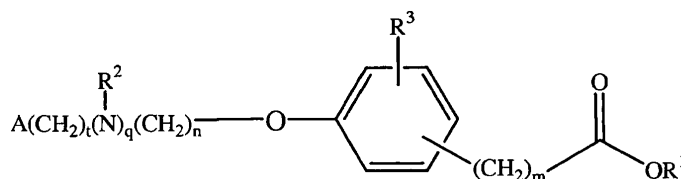
6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el medicamento está formulado para administración oral.

7. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo constituido por síndrome de resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipidemia, enfermedad de hígado adiposo, caquexia, obesidad, aterosclerosis, arterioesclerosis y adaptada para administración oral, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y desde 1 miligramo a 400 miligramos de un agente biológicamente activo.

en donde el agente
fórmula:

es un compuesto de la

5

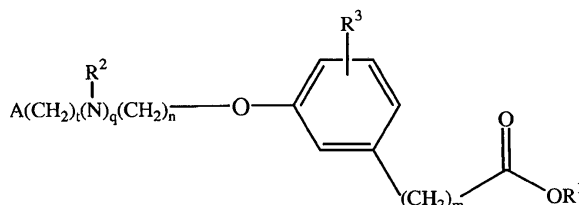


Fórmula I

en donde

- 10 n es 1 ó 2;
m es 0, 1, ó 2;
q es 0 ó 1;
t es 0 ó 1;
R² es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;
15 R³ es hidrógeno, halo, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o alquiloxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;
A es 2,6-dimetilfenilo; y
R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono;
o cuando R¹ es hidrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

- 20 8. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 7, en donde el compuesto se representa por la fórmula:



en donde las variables son como se indica en la reivindicación 7.

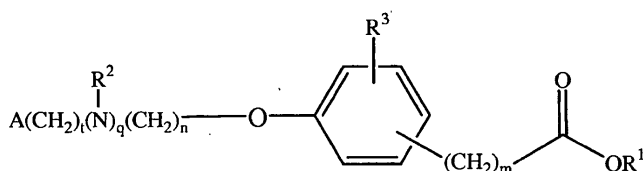
- 25 9. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 8, en donde n es 1; q es 0; t es 0; y R³ es hidrógeno.

10. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 9, en donde el agente biológicamente activo se selecciona del grupo constituido por:
ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacético;
ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoico;
30 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoato de etilo;
ácido 3-[3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil]-propiónico; y
3-[3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil]-propanoato de etilo.

11. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 10, en donde el agente biológicamente activo es ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacético.

- 35 12. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 en forma de dosificación oral.

13. Un agente biológicamente activo, en donde el agente es un compuesto de la fórmula:



Fórmula I

en donde

- 45 n es 1 ó 2;
m es 0, 1, ó 2;
q es 0 ó 1;
t es 0 ó 1;
R² es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

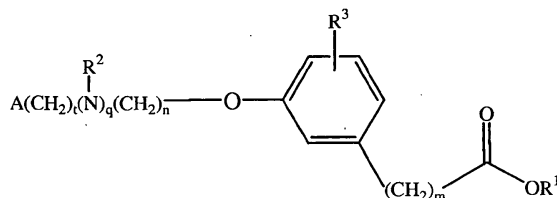
R³ es hidrógeno, halo, alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o alquiloxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

A es 2,6-dimetilfenilo; y

R¹ es hidrógeno o alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono;

5 o cuando R¹ es hidrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto., en donde el agente es sustancialmente puro.

14. El agente biológicamente activo de la reivindicación 13, en donde el compuesto se representa por la fórmula



en donde las variables son como se indica en la reivindicación 13.

10 15. El agente biológicamente activo de la reivindicación 14, en donde n es 1; q es 0; t es 0; y R³ es hidrógeno.

16. El agente biológicamente activo de la reivindicación 15, seleccionado del grupo constituido por:

ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacético;

ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoico;

3-(2,6-dimetilbenciloxi)benzoato de etilo;

15 ácido 3-[3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil]-propiónico; y

3-[3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil]-propanoato de etilo.

17. El agente biológicamente activo de la reivindicación 16, que es ácido 3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenilacético.