

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 652**

51 Int. Cl.:

A61K 31/357 (2006.01)

C07D 319/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2007 E 07804876 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 1976509**

54 Título: **Moduladores de PPAR**

30 Prioridad:

18.01.2006 US 760241 P

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

13.04.2015

73 Titular/es:

**EVOLVA SA (100.0%)
DUGGINGERSTRASSE 23
4153 REINACH, CH**

72 Inventor/es:

**KRISTIANSEN, KARSTEN;
MAINKAR, PRATHAMA S.;
MEYER, JEAN-PHILIPPE y
SANTANA SORENSEN, ALEXANDRA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 533 652 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

Moduladores de PPAR

5 Campo de la invención

La presente invención se dirige a 2,4-difenil-1,3-dioxanos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de la modulación de PPAR, tal como diabetes, cáncer, inflamación, trastornos neurodegenerativos e infecciones.

10

Antecedentes de la invención

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son receptores de hormonas nucleares. Los receptores PPAR activan la transcripción mediante su unión a elementos de secuencia de ADN, conocidos como elementos de respuesta al proliferador de peroxisomas (PPRE), en la forma de un heterodímero con receptores del retinoide X (conocidos como RXR). Se han identificado y descrito tres subtipos del PPAR humano: PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta (o NUC1). PPAR-alfa se expresa principalmente en el hígado, mientras que PPAR-delta es ubicuo. PPAR-gamma está implicado en la regulación de la diferenciación de los adipocitos, donde se expresa intensamente. Tiene también un papel clave en la homeostasia sistémica de los lípidos. Se han identificado numerosos compuestos que modulan la actividad de los PPAR, incluyendo tiazolidinodionas, que se han utilizado en el tratamiento de la diabetes.

Las secuencias de ADN de los subtipos del PPAR-gamma se han descrito en Elbrecht et al., BBRC 224; 431-437 (1996). Los proliferadores de peroxisomas, incluyendo fibratos y ácidos grasos activan la actividad transcripcional de los PPAR.

25

Se proporcionan numerosos ejemplos en la bibliografía que ilustran que los PPAR están estrechamente implicados en una amplia gama de enfermedades o patologías que están asociadas con las células que expresan estos receptores nucleares. Más específicamente, los PPAR son útiles como diana farmacológica en métodos para reducir la glucemia, los niveles de colesterol y triglicéridos y, de acuerdo con ellos, se han estudiado para el tratamiento y/o profilaxis de la resistencia a la insulina, dislipidemia, y otros trastornos relacionados con el síndrome X (también denominado "el síndrome metabólico") (documentos WO 97/25042, WO 97/10813, WO 97/28149; véase también Kaplan et al., 2001, J Cardiovasc Risk, 8, 211-7) incluyendo obesidad y aterosclerosis (Duez et al., 2001, J. Cardiovasc. Risk, 8.185-186), patología de arterias coronarias y algunos otros trastornos cardiovasculares. Además, se ha demostrado que los PPAR son dianas potenciales para el tratamiento de determinadas enfermedades inflamatorias tales como trastornos cutáneos (véase Smith et al., 2001, J. Cutan. Med. Surg., 5.231-43), enfermedades gastrointestinales (documento WO 98/43081) o enfermedades renales incluyendo glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico y nefrosclerosis hipertensa. Análogamente, los PPAR son útiles para mejorar las funciones cognitivas en enfermedades neurológicas (Landreth y Heneka, 2001, Neurobiol Aging, 22.937-44) o en la demencia, para el tratamiento de la psoriasis, síndrome de ovario poliquístico (PCOS) o para prevenir y tratar la pérdida de hueso, por ejemplo osteoporosis (véanse por ejemplo los documentos US 5.981.586 o US 6.291.496).

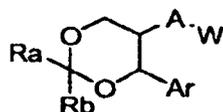
Por tanto, los PPAR son dianas interesantes para el desarrollo de compuestos terapéuticos. Aunque, sin embargo, las respuestas observadas en el contexto de los diferentes métodos para tratar y/o prevenir enfermedades o patologías son esperanzadoras (por ejemplo, los medicamentos del tipo tiazolidinadiona (TZD), por ejemplo troglitazona, rosiglitazona o pioglitazona, tiene inequívocamente un papel crítico en la mejora de la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes de tipo 2; véase Cheng lai y Levine, 2000, Heart Dis., 2.326-333), no son tratamientos completamente satisfactorios debido a la aparición de numerosos efectos secundarios graves (por ejemplo, aumento de peso, hipertensión, hipertrofia cardíaca, hemo dilución, toxicidad hepática y edema; véase Haskins et al., 2001, Arch Toxicol., 75.425-438; Yamamoto et al., 2001, Life Sci., 70.471-482; Scheen, 2001, Diabetes Metab., 27.305-313; Gale, 2001, Lancet, 357, 1870-1875; Forman et al., 2000, Ann. Intern. Med., 132, 118-121 y Al Salman et al., 2000, Ann. Intern. Med., 132. 121-124). En consecuencia, es deseable identificar productos novedosos mejorados y/o métodos novedosos que permitan el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o patologías asociadas con los tipos celulares que expresan los receptores PPAR nucleares. Más específicamente, la mayoría de los efectos secundarios observados con los derivados de TZD se pueden atribuir a las propiedades completamente agonistas de dichos compuestos y por tanto es deseable identificar nuevos compuestos que no sean necesariamente agonistas completos.

Algunos derivados del ácido 4-fenil-1,3-dioxan-5-ilalquenoico se han descrito como antagonistas del receptor de tromboxano o inhibidores de la síntesis de tromboxano A2. El receptor de tromboxano es un potente agregador de las plaquetas sanguíneas y se ha implicado en la vasoconstricción, así como en la constricción de la musculatura lisa bronquial y traqueal (véase por ejemplo la publicación de solicitud de patente europea N° 94239; la publicación de solicitud de patente europea N° 0 266 980 y USPN 4 895 962).

60

Sumario de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a 1,3-dioxanos para su uso en un método para modular la actividad de un PPAR en un individuo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de 1,3-dioxano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el derivado se representa mediante la fórmula: y tiene una estereoquímica cis alrededor del anillo de dioxano en las posiciones 2, 4 y 5:



en la que

10 A es una cadena de carbono lineal o ramificada de 3 a 7 átomos de carbono con hasta 2 dobles enlaces;

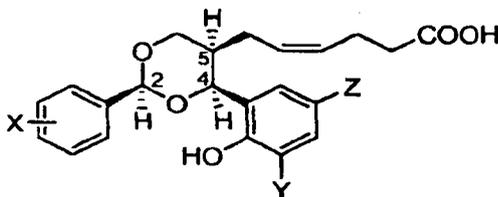
15 W es COOH, OH, NH₂, SO₃H, OSO₃H, o un grupo aromático seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, piridina, furano, 2-metilpiridina y un dioxolano, cada uno opcionalmente sustituido con COOH, OH o NH₂

Ar es un fenilo, o un grupo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado entre 2-piridina, 3-piridina, tiofeno, furano, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y (4-metoxifenoxi)-fenilo, sustituido o no sustituido

20 y,

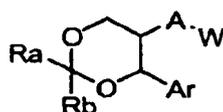
Ra y Rb son independientemente hidrógeno, alqueno C2-6, alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes halógeno, pentafluorofenilo, arilo o aril(C1-4)alquilo, estando dichos sustituyentes arilo o aril(1-4C)alquilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6) lineal o ramificado, alqueno(C1-4)dioxi, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, alcanilo(C2-6), alquilo(C1-6), alcano(C1-6)sulfonilo, alcano(C1-6)ilamino y oxapolimetileno de 2 a 4 átomos de carbono, o Ra y Rb juntos formas polimetileno de 2 a 7 átomos de carbono, que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes alquilo(C1-4).

30 También se proporcionan derivados de 2,4-difenil-1,3-dioxano para su uso en métodos para tratar enfermedades o afecciones sensibles a PPAR mediante la administración de un derivado de 2,4-difenil-1,3-dioxano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el derivado se representa mediante la fórmula II:



35 en la que X se selecciona entre flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido, ciano, metoxi y nitro, o el grupo fenilo-X puede ser un derivado de cromeno opcionalmente sustituido; e Y y Z son individualmente hidrógeno o halógeno.

40 La invención también proporciona derivados de 1,3-dioxano, sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados representados mediante la fórmula: y que muestra una estereoquímica cis en las posiciones 2, 4 y 5 del anillo de dioxano:



en la que:

45 A es una cadena de carbono lineal o ramificada de 3 a 7 átomos de carbono con hasta 2 dobles enlaces;

W es COOH, OH, NH₂, SO₃H, OSO₃H, o un grupo aromático seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, piridina, furano, 2-metilpiridina y un dioxolano, cada uno opcionalmente sustituido con COOH, OH o NH₂

50 Ar es un fenilo, o un grupo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado entre 2-piridina, 3-piridina, tiofeno, furano, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y (4-metoxifenoxi)-fenilo, sustituido o no sustituido

y,

Ra es H y Rb es un grupo arilo o un heterociclo opcionalmente sustituido con tres sustituyentes diferentes seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, OH, O-alquilo, O-arilo, amino o N-monoalquilo o N-dialquilo o N-monoarilo o N-diarilo, nitro, tioalquilo u oxo. Los compuestos de interés particular son ácido 4(Z)-6-(2-[4-metoxifenoxi-o-fenil]-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoico y ácido 4(Z)-6-(2-3-[6-cloro-4H-cromen-4-ona]-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoico, o compuestos en los que Rb es bifenilo.

La invención también se refiere a los usos de los compuestos definidos anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones que son sensibles a la modulación de la actividad de PPAR-gamma, en particular cualquiera de las enfermedades o afecciones sensibles a PPAR-gamma que se describen más adelante en el presente documento.

Los compuestos son útiles en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de numerosas afecciones clínicas entre las que se incluyen el síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina, pre-diabetes, diabetes, dislipidemia, y cicatrización de heridas.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra un modelo de la activación de PPAR mediante un agonista completo y un agonista parcial, respectivamente.

La Figura 2 ilustra la activación selectiva de PPAR-gamma mediante rosiglitazona y ácido 4(Z)-6-(2-o-clorofenil-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoico, comparado con PPAR-delta, PPAR alfa y RxR.

La Figura 3 ilustra la activación de PPAR-gamma de longitud completa mediante rosiglitazona y ácido 4(Z)-6-(2-o-clorofenil-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoico.

La Figura 4 ilustra que el ácido 4(Z)-6-(2-o-clorofenil-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoico no tiene efecto sobre la transactivación de PPAR delta de longitud completa.

La Figura 5 ilustra los resultados de ensayos de competición sobre PPAR gamma parcial.

La Figura 6 ilustra los resultados de ensayos de desplazamiento del ligando de PPAR gamma.

La Figura 7 ilustra los resultados de los ensayos de recaptación de glucosa.

La Figura 8 ilustra las fórmulas químicas II-V.

La Figura 9 ilustra las fórmulas químicas VI-VIII.

La Figura 10 ilustra el Esquema de reacción I.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

En general, los términos utilizados en el presente documento tomarán sus definiciones habituales que entendería una persona experta en la materia farmacéutica, biológica y química para comprender la invención. Los siguientes términos tienen los significados indicados, y el resto de los términos se pueden proporcionar en la memoria descriptiva.

Alquilo: El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente que tiene el número indicado de átomos de carbono, generalmente de uno a veintidós. Por ejemplo, un "alquilo C1-8" o un "alquilo de 1-8 átomos de carbono" o "alc 1-8" se referirá a cualquier grupo alquilo que contiene de uno a ocho átomos de carbono en la estructura. Alquilo puede ser una cadena lineal (es decir lineal) o una cadena ramificada. Alquilo inferior se refiere a un alquilo de 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de radicales alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo, sec-butilo, terc-butilo, sec-amilo, terc-pentilo, 2-etilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. Alquilo superior se refiere a alquilos de siete átomos de carbono y más. Estos incluyen n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-eicosilo, y similares, junto con sus variaciones ramificadas. Una cadena de carbono lineal de 3 a 7 átomos de carbono se refiere a la longitud de la cadena, sin incluir cualquier átomo de carbono incluido en una ramificación. El radical puede estar sustituido opcionalmente.

Alquenilo: El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático monovalente que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, un "alquenilo C2-6" o un "alquenilo de 1-6 átomos de carbono" o "alquenilo 1-6" se referirá a un grupo alquenilo que contiene de uno a seis

átomos de carbono en su estructura. El alqueno puede ser de cadena lineal (es decir, lineal) o de cadena ramificada. Alqueno inferior se refiere a un alqueno de 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de radicales alqueno inferior incluyen etenilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, isopropenilo, isobutenilo, y similares. Alqueno superior se refiere a alquenos de siete átomos de carbono y más. Estos incluyen 1-heptenilo, 1-octenilo, 1-nonenilo, 1-decenilo, 1-dodecenilo, 1-tetradecenilo, 1-hexadecenilo, 1-octadecenilo, 1-eicosenilo, y similares, junto con sus variaciones ramificadas. El radical puede estar sustituido opcionalmente.

Alcoxi: El término "alcoxi" se refiere a un radical monovalente de la fórmula RO-, en la que R es alquilo tal como se define en el presente documento. Alcoxi inferior se refiere a un alcoxi de 1-6 átomos de carbono o alcoxi(1-6). Los radicales alcoxi inferior representativos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, isopropoxi, isobutoxi, isopentiloxi, amiloxi, sec-butoxi, terc-butoxi, terc-pentiloxi, y similares. El radical puede ser arilo opcionalmente sustituido: El término "arilo" tal como se usa en el presente documento denota un radical carbocíclico aromático monovalente que contiene de 5 a 15 átomos de carbono que consiste en un anillo individual, o uno o más anillos condensados en el que al menos un anillo es de naturaleza aromática, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, tio, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi inferior, alquiltio, oxo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, carbamoilo; alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, salvo que se indique de otra forma. Alternativamente, dos átomos adyacentes del anillo de arilo pueden estar sustituidos con un grupo metilendioxi o etilendioxi. Así, los sustituyentes de arilo bicíclico se pueden condensar para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo; sin embargo, el punto de unión del sustituyente de arilo bicíclico está en el anillo carbocíclico aromático. Los ejemplos de radicales arilo incluyen, fenilo, naftilo, bencilo, bifenilo, furanilo, piridinilo, indanilo, antraquinolilo, tetrahidronaftilo, 3,4-metilendioxfenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-ilo, un radical 1,3 dioxolano, un radical ácido benzoico, un radical ácido furan-2-carboxílico, un radical ácido 2-(isoxazol-5-il)acético, un radical ácido 3-hidroxi-2-metilpiridina-4-carboxílico y similares.

Halo: Un sustituyente "halo" es un radical halógeno monovalente seleccionado entre cloro, bromo, yodo, y flúor. Un compuesto "halogenado" es un compuesto sustituido con uno o más sustituyentes halo.

Fenilo: Un "fenilo" es un radical formado por la eliminación de un hidrógeno de un anillo de benceno. El fenilo puede estar sustituido opcionalmente.

Fenoxi: Un grupo "fenoxi" es un radical de la fórmula RO-, en la que R es un radical fenilo.

Bencilo: Un grupo "bencilo" es un radical de la fórmula R-CH₂-, en la que R es un radical fenilo.

Benciloxi: Un grupo "benciloxi" es un radical de la fórmula RO-, en la que R es un radical bencilo.

Heterociclo: Un "heterociclo" o "entidad heterocíclica" es un radical monovalente de un anillo cerrado de 5 o 6 miembros que contiene carbono y al menos otro elemento más, generalmente nitrógeno, oxígeno, o azufre, y puede estar completamente saturado, parcialmente saturado, o insaturado (es decir, de naturaleza aromática). Por lo general, el heterociclo contendrá un máximo de dos heteroátomos. Los ejemplos representativos de heterociclos insaturados de 5 miembros con un heteroátomo solamente incluyen 2 o 3-pirrolilo, 2- o 3-furanilo, y 2- o 3-tiofenilo. Los radicales correspondientes parcialmente saturados o completamente saturados incluyen 3-pirrolin-2-ilo, 2- o 3-pirrolindinilo, 2- o 3-tetrahidrofuranilo, y 2- o 3-tetrahidrotiofenilo. Los radicales heterocíclicos insaturados de 5 miembros representativos que tienen dos heteroátomos incluyen imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, y similares. Los correspondientes radicales completamente saturados y parcialmente saturados también están incluidos. Los ejemplos representativos de heterociclos insaturados de 6 miembros con un heteroátomo solamente incluyen 2, 3, o 4-piridinilo, 2H-piranilo, y 4H-piranilo. Los radicales correspondientes parcialmente saturados o completamente saturados incluyen 2-, 3-, o 4-piperidinilo, 2, 3-, o 4-tetrahidropiranilo y similares. Los radicales heterocíclicos insaturados de 6 miembros representativos que tienen dos heteroátomos incluyen 3 o 4-piridazinilo, 2, 4-, o 5-pirimidinilo, 2-pirazinil, morfolino, y similares. Los correspondientes radicales completamente saturados y parcialmente saturados también están incluidos, por ejemplo 2-piperazina. El radical heterocíclico está unido a través de un átomo de carbono o heteroátomo disponible en el anillo heterocíclico directamente a la entidad o a través de un enlazador tal como un alqueno tal como metileno o etileno. El heterociclo puede estar opcionalmente sustituido de la misma forma que los grupos arilo.

Opcionalmente sustituido: Si se indica que un radical está "opcionalmente sustituido", esto significa que el radical está no sustituido o al menos un H del radical se ha eliminado y otro sustituyente se ha insertado en su lugar. El radical puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes en las posiciones que no interfieren de forma significativa con la preparación de los compuestos que quedan comprendidos en el alcance de la presente invención y que no afectan negativamente de forma significativa la actividad biológica de los compuestos. El radical está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste de halo, alcoxi inferior, hidroxilo, ciano, nitro, amino, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo inferior, alquilcarboniloxi inferior, y alquilcarbonilamino inferior, o tal como se ha citado anteriormente en el presente documento.

El término "hidroxycarbonilo" es un radical monovalente que tiene la fórmula -C(O)OH.

El término "alcoxycarbonilo inferior" es un radical monovalente con la fórmula -C(O)OAlc, en la que Alc es alquilo inferior.

El término "alquilcarbonilo inferior" es un radical monovalente con la fórmula $-OC(O)Alc$, en la que Alc es alquilo inferior.

Tal como se usa en el presente documento, "un azúcar" significa un monosacárido, un disacárido o un polisacárido. Los monosacáridos adecuados incluyen restos pentosa, hexosa, o heptosa. Los ejemplos no limitantes de pentosas incluyen arabinosa, ribosa, ribulosa, xilosa, lixosa, y xilulosa. Los ejemplos no limitantes de hexosas incluyen glucosa, galactosa, fructosa, fucosa, manosa, alosa, altrosa, talosa, idosa, psicosa, sorbosa, y tagatosa. Los ejemplos no limitantes de heptosas incluyen manoheptulosa y sedoheptulosa. Un resto azúcar puede estar unido al compuesto en cualquier posición del anillo de azúcar que pueda formar un enlace éster o amida. Los sacáridos preferidos son sacáridos de beta-glicosilo.

La modulación de PPAR se define por referencia a la situación natural, es decir, el nivel inicial de la transcripción dependiente de PPAR de los genes diana en ausencia de ligandos, en la que la modular de la actividad PPAR se refleja por la disminución o el aumento en dicho nivel inicial de la transcripción en presencia de un compuesto que puede modular la actividad PPAR. En general, un aumento de dicha transcripción está asociado con una potenciación de la actividad PPAR y está relacionada con compuestos denominados activadores o agonistas. Por el contrario, una disminución de dicha transcripción está asociada con una inhibición de la actividad PPAR y se refiere a compuestos denominados inhibidores o antagonistas. Los agonistas parciales son compuestos que dan como resultado una transcripción dependiente de PPAR de un subconjunto de genes diana, mientras que no tienen efecto sobre otros genes PPAR diana. Los agonistas parciales pueden considerarse desde el punto de vista bioquímico o fisiológico. Desde la bioquímica, un agonista parcial es un compuesto que puede eliminar por competencia un agonista completo y tiene un nivel menor de transacción comparado con un agonista completo. Desde la fisiología, un agonista parcial se refiere a la activación de diferentes subconjuntos de genes (incluso la activación completa de algunos genes diana y la no activación de otros genes PPAR diana). Esto da como resultado solamente algunos de los efectos fisiológicos de un agonista completo, lo que es muy deseable.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa la cantidad que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, producirá el resultado deseado con el tiempo para la afección que se está tratando. En la presente solicitud, el efecto deseado es la modulación de PPAR y de la actividad biológica asociada con el mismo.

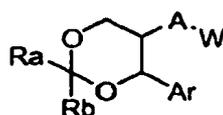
Los compuestos útiles en la presente invención se representan gráficamente mediante varias fórmulas de la presente solicitud. Al observar las fórmulas, será evidente que los compuestos frecuentemente tienen un centro quiral, es decir, un átomo de carbono al cual se unen cuatro grupos diferentes, y estos pueden existir como enantiómeros. Además, debido a la presencia, en algunos casos, de dobles enlaces, un compuesto tendrá la rotación impedida. Los compuestos, por tanto, muestran isomería geométrica, es decir, dos formas pueden diferir entre sí en la forma en que los átomos están orientados en el espacio. Con respecto al doble enlace, existen estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí, y se denominan diastereómeros. Para nombrar los compuestos de la presente solicitud, se ha utilizado el sistema Chemical Abstracts Service, en el que se proporciona a los dos grupos unidos a cada extremo del doble enlace un número de prioridad, como se hace para nombrar enantiómeros en el sistema R,S. Cuando dos grupos de la mayor prioridad están en el mismo lado, la molécula es el isómero Z. (Alemán-zusammen, juntos). La molécula es E cuando están en lados opuestos (Alemán-entgegen, opuesto).

Los compuestos de la invención muestran una estereoquímica cis en las posiciones 2, 4 y 5 del anillo de dioxano.

Compuesto útil de la invención

La invención se basa en parte en el descubrimiento de que determinados compuestos pueden modular la actividad de al menos un subtipo de PPAR, por ejemplo PPAR gamma o PPAR beta/delta. El descubrimiento lleva al uso de estos compuestos para tratar afecciones o enfermedades en mamíferos, tales como seres humanos, mediadas por la función de dichos PPAR.

Los compuestos que son útiles en la invención son derivados de 1,3-dioxano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que el derivado se representa mediante la fórmula I: y tiene una estereoquímica cis en las posiciones 2, 4 y 5 del anillo de dioxano:



en la que

A es una cadena de carbono lineal o ramificada de 3 a 7 átomos de carbono, que contiene opcionalmente 1 o 2 dobles enlaces (cada uno de ellos puede ser cis o trans)

W es COOH, OH, NH₂, SO₃H, OSO₃H, un grupo aromático tal como, pero sin limitación, fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, piridina, furano, 2-metilpiridina, opcionalmente sustituida con COOH, OH o NH₂, por ejemplo; o un grupo 1,3 dioxolano unido a través de la posición 2.

5 Ar es un fenilo, o un grupo heterocíclico aromático de 5, o 6 miembros, tal como, pero sin limitación, 2-piridina, 3-piridina, tiofeno, furano, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y (4-metoxifenoxi)-fenilo, los restos fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con OH o OMe, en la posición orto, meta y/o para, pero preferentemente si está sustituido, monosustituido en la posición orto con OH u OMe,

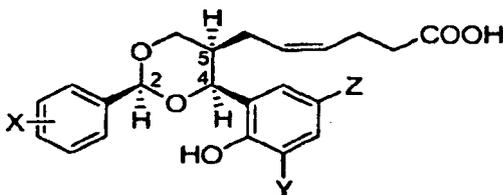
10 y

15 Ra y Rb son independientemente hidrógeno, alqueno C2-6, alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes halógeno, pentafluorofenilo, arilo o aril(C1-4)alquilo, estos dos últimos pueden tener opcionalmente hasta cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6) lineal o ramificado, alqueno(C1-4)dioxi, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, alcanoihoxi(C2-6), alquilo(C1-6), alcano(C1-6)sulfonilo, alcano(C1-6)ilamino y oxapolimetileno de 2 a 4 átomos de carbono, o Ra y Rb juntos formas polimetileno de 2 a 7 átomos de carbono, que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes alquilo(C1-4).

20 En algunas realizaciones, A es una cadena de carbono lineal de 3 a 7 átomos de carbono, y W es COOH. Dicha cadena de carbono puede incluir un doble enlace entre C2-C3 o C3-C4, por ejemplo.

25 En una realización, Ra es H y Rb es un resto aromático tal como fenilo, bencilo, 2-piridina o 3-piridina o 4-piridina, furano, bifenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, con hasta cinco sustituyentes diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, O-alquilo, amino, N-monoalquilo, N-dialquilo (lineal o ramificado), nitro y tioalquilo (lineal o ramificado).

En algunas realizaciones, el derivado es un derivado de 2,4-difenil-1,3-dioxano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el derivado se representa mediante la fórmula II:



30 en la que X se selecciona entre flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido, ciano, metoxi y nitro, o el grupo fenilo-X puede ser un derivado de cromeno opcionalmente sustituido; e Y y Z son individualmente hidrógeno o halógeno.

35 Normalmente, los grupos en las posiciones 2, 4 y 5 del anillo de dioxano en el derivado representado por la fórmula I tendrán estereoquímica relativa cis.

40 Otras sustituciones específicas del resto fenilo que contienen X que son de particular interés incluyen, por ejemplo 2-fluoro-, 2-cloro-, 2-bromo-, 2-ciano-, 2-trifluorometil-, 3-fluoro-, 3-cloro-, 3-ciano-, 3-nitro-, 3-metoxi-, 4-cloro-, 4-ciano-, 4-nitro- y 4-metoxi-fenilo.

Una sustitución preferida para Y es hidrógeno o flúor y para Z es hidrógeno.

45 Un grupo preferido de compuestos útiles en la invención comprende aquellos compuesto de fórmula III (definida posteriormente en el presente documento) en la que X¹ se selecciona entre 2-cloro, 3-cloro, 2-ciano, 4-ciano, 3-nitro y 4-nitro; y los grupos en las posiciones 2, 4 y 5 del anillo de dioxano tienen estereoquímica relativa cis; junto con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 La invención también proporciona compuestos de fórmula I, en la que A, W y Ar son como se han definido anteriormente en la que Ra es H y Rb es un grupo arilo o un heterociclo, tal que un átomo de carbono del resto arilo está sustituido por un átomo de oxígeno o de nitrógeno. Dichos grupos arilo y heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con tres sustituyentes diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, OH, O-alquilo (lineal o ramificado), O-arilo, amino o N-monoalquilo o N-dialquilo (lineal o ramificado) o N-monoarilo o N-diarilo, nitro, tioalquilo (lineal o ramificado) u oxo (por ejemplo, SN13 en la Tabla II). Los compuestos de fórmula I donde Ra es H y Rb es un heterociclo o un grupo fenilo sustituido con O-arilo son de particular interés como moduladores de PPAR gamma, especialmente cuando Ar está sustituido con fenilo en la posición orto por OH u OMe, W es COOH y A es una cadena lineal de cinco átomos de carbono con un doble enlace. Los ejemplos ilustrativos de estos compuestos incluyen los compuestos de fórmula I, donde Ra es H y Rb es (4-metoxifenoxi)-fenilo unido al anillo dioxano a través de la posición 2 u orto del fenilo, tal como el ácido 60 4(Z)-6-(2-[4-metoxifenoxi-o-fenil]-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxancis-5-il)hexenoico; o Rb es 6-cloro-4H-cromen-4-ona (por

ejemplo, unido al anillo dioxano a través de la posición 3 del resto cromeno), tal como el ácido 4(Z)-6-(2-3-[6-cloro-4H-cromen-4-ona]-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoico; o Rb es bifenilo, unido al anillo dioxano a través de la posición 2 u orto del bifenilo. Así, la invención proporciona los compuestos citados en esta realización y sus sales farmacéuticamente relevantes, solas o junto con un transportador farmacéutico y opcionalmente con un principio activo terapéutico adicional.

Se apreciará que los compuestos de fórmula II tienen átomos de carbono asimétricos y pueden existir y aislarse en formas racémicas y ópticamente activas. La invención incluye compuestos que muestran una estereoquímica cis en las posiciones 2, 4 y 5 del anillo dioxano y que pueden modular la actividad PPAR, y sus usos, es bien conocidos en la técnica la forma de preparar isómeros ópticos individuales (por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o la resolución cromatográfica de una forma racémica) y la forma de determinar las propiedades moduladoras de PPAR utilizando uno o más de los ensayos citados posteriormente en la presente memoria descriptiva. Salvo que otra cosa sea evidente según el contexto, las fórmulas químicas a las que se hace referencia en el presente documento pueden mostrar una configuración particular, pero esto no se corresponde necesariamente con la configuración absoluta.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los ácidos de las fórmulas I o II son, por ejemplo, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales de aluminio y amonio, y sales con aminas orgánicas y bases cuaternarias que forman cationes fisiológicamente aceptables tales como sales con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilendiamina, piperidina, morfolina, pirrolidina, piperazina, etanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, hidróxido de tetrametilamonio e hidróxido de benciltrimetilamonio.

Los compuestos de fórmula I se pueden fabricar mediante procedimientos convencionales de química orgánica bien conocidos en la técnica para la fabricación de compuestos estructuralmente análogos. Dichos procedimientos se proporcionan por ejemplo en el documento EP 0 094 239 páginas 4 - 10, y se ilustran más adelante en la sección de Ejemplos y mediante los siguientes procesos en los que X, Y y Z tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en el presente documento:

(A) Un aldehído de la fórmula IV se hace reaccionar con un reactivo de Wittig de la fórmula $R^1_3P=CH(CH_2)_2CO_2^-M^+$ en la que R^1 es alquilo(C1-6) o arilo (especialmente fenilo) y M^+ es un catión, por ejemplo un catión de metal alcalino tal como un catión de litio, sodio o potasio. En algunas realizaciones, el aldehído reaccionará con un reactivo de Wittig de la fórmula a modificar a $P=CH(CH_2)_nCOO^-M^+$ donde $n=0$ a 4.

En general, el proceso produce los compuestos requeridos de fórmula II en la que los sustituyentes adyacentes al doble enlace tienen predominantemente estereoquímica relativa cis, es decir, el isómero "Z". Sin embargo, el proceso también produce compuestos análogos que tienen estereoquímica relativa trans, que se eliminarán mediante un procedimiento convencional tal como cromatografía o cristalización, si se desea.

El proceso sintético se lleva a cabo de forma conveniente en un disolvente o diluyente adecuado, por ejemplo un disolvente aromático como benceno, tolueno o clorobenceno, un éter como 1,2-dimetoxietano, t-butil metil éter, dibutil éter o tetrahidrofurano, en dimetil sulfóxido o tetrametilsulfona, o en una mezcla de uno o más de dichos disolventes o diluyentes. El proceso se realiza en general a una temperatura comprendida en el intervalo, por ejemplo, de -80°C a 40°C , pero se realiza de forma conveniente a o cerca de la temperatura ambiente, por ejemplo en el intervalo de 0 a 35°C .

(B) Un derivado de fenol de la fórmula V en la que R^1 es un grupo protector, por ejemplo alquilo(C1-6) (tal como metilo o etilo), acilo (tal como acetilo, benzilo, metanosulfonilo o p-toluenosulfonilo), alilo, tetrahidropiran-2-ilo, trimetilsililo, y se desprotege.

Las condiciones de desprotección utilizadas dependen de la naturaleza del grupo protector R^1 . Por tanto, por ejemplo, cuando es metilo o etilo, la desprotección se puede realizar mediante calentamiento con tioetóxido de sodio (hidruro y etanotiol) en un disolvente adecuado (tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona) a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 50 a 160°C . Alternativamente, un grupo protector de metilo o etilo se puede eliminar por reacción con difenilfosfuro de litio en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano o metil t-butil éter) a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 60°C . Cuando el grupo protector es acilo, este puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis en presencia de una base (tal como hidróxido de sodio o potasio) en un disolvente acuoso adecuado [tal como un alcohol (C1-4) acuoso] a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 60°C . Cuando el grupo protector es alilo o tetrahidropiran-2-ilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético y, cuando es trimetilsililo, se puede eliminar, por ejemplo, por reacción con una disolución acuosa de fluoruro de tetrabutil amonio o fluoruro de sodio usando un procedimiento convencional.

(C) Un derivado de eritrodol de la fórmula V en la que uno de Q^1 y Q^2 es hidrógeno y el otro es hidrógeno o un grupo de la fórmula $-CRaRb.OH$ (en la que Ra y Rb son el mismo alquilo(C1-4) o uno diferente) se hace reaccionar con un derivado de benzaldehído de la fórmula VII o un acetal, hemiacetal o hidrato del mismo.

El benzaldehído VII [o su hidrato, o su acetal o hemiacetal con un alcohol(C1-4) (tal como metanol o etanol)] puede estar convenientemente presente en un exceso.

La reacción se realiza en general en presencia de un catalizador ácido tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, convenientemente en

presencia de un disolvente o diluyente adecuado, tal como tolueno, xileno o un éter, por ejemplo tetrahidrofurano, dibutil éter, metil t-butil éter o 1,2-dimetoxietano, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 80 °C.

5 Aquellos materiales de partida de fórmula VI en la que Q¹ y Q² son ambos hidrógeno se pueden obtener, por ejemplo, mediante una hidrólisis o alcoholisis suave catalizada por ácido del anillo dioxano de un compuesto de fórmula VIII en la que Ra y Rb son ambos alquilo tal como metilo o etilo, obtenido mediante un procedimiento análogo al proceso (A) del presente documento. La hidrólisis o alcoholisis habitualmente se realizan a una temperatura en el intervalo de 10 a 80 °C usando una disolución acuosa de ácido mineral tal como ácido clorhídrico en un alcohol (tal como etanol o 2-propanol) o un éter (tal como tetrahidrofurano) como disolvente.

10 Los materiales de partida de fórmula VI en la que uno de Q¹ y Q² es hidrógeno y el otro es un grupo de la fórmula --CRaRb.OH son compuestos intermedios en la formación anteriormente mencionada de los materiales de partida de fórmula VI en la que Q¹ y Q² son ambos hidrógeno. Sin embargo, dichos compuestos intermedios no se aíslan ni caracterizan de manera habitual. Por lo tanto, una modificación útil del proceso (C) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII en la que uno de Ra y Rb es hidrógeno, metilo o etilo y el otro es metilo o etilo con un exceso de un compuesto de la fórmula VII (o un hidrato, acetal o hemiacetal del mismo) en presencia de un catalizador ácido (como uno de los citados anteriormente), convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 10 a 80 °C, y opcionalmente en presencia de un disolvente o diluyente adecuado (tal como uno de los citados anteriormente).

20 Los materiales de partida para su uso en los procesos anteriores se pueden preparar mediante procedimientos generales de química orgánica, conocidos para la preparación de compuestos estructuralmente relacionados. Por tanto, los aldehídos de fórmula IV se pueden obtener, por ejemplo, según el método mostrado en el Esquema I. Los derivados de fenol protegido de fórmula V se pueden preparar, por ejemplo, usando un procedimiento análogo al proceso (A) anterior usando un aldehído análogo al de la fórmula IV, pero en la que el grupo fenol se ha protegido con el grupo R¹, de forma que se prepara un aldehído, por ejemplo, realizando los procedimientos del Esquema I omitiendo la etapa de desprotección (ii). Aquellos materiales de partida de fórmula VIII que sean novedosos se pueden obtener usando procedimientos análogos a los descritos en la publicación de solicitud de patente europea N° 94239.

30 Los reactivos de Wittig necesarios se pueden obtener mediante procedimientos convencionales, por ejemplo por tratamiento de los correspondientes haluros de fosfonio con una base fuerte tal como hidruro de sodio, diisopropilamida de litio, t-butóxido de potasio, LiHMDS o butil litio. Se forman por lo general in situ justo antes de realizar el proceso de condensación (A) anterior.

35 Se entenderá que los compuestos de fórmula I y II también se pueden obtener mediante otros procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante hidrólisis catalizada por base de los correspondientes ésteres, amidas o nitrilos.

40 Cuando se necesita una sal de un compuesto de fórmula I o II, esta se puede obtener por reacción de la base adecuada que da como resultado un catión fisiológicamente aceptable, o mediante cualquier otro procedimiento convencional.

45 Además, cuando se necesita una forma ópticamente activa de un compuesto de fórmula I o II, se puede realizar uno de los procesos anteriormente mencionado usando un material de partida ópticamente activo. Como alternativa, la forma racémica de un compuesto de fórmula II se puede hacer reaccionar con una forma ópticamente activa de una base orgánica adecuada, por ejemplo efedrina, hidróxido de N,N,N-trimetil(1-feniletil)amonio o 1-feniletilamina, seguido de separación convencional de la mezcla diastereoisomérica de sales así obtenida, por ejemplo mediante cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol(C1-4), a partir de la cual la forma ópticamente activa de dicho compuesto de fórmula I o II se puede liberar por tratamiento con ácido usando un procedimiento convencional por ejemplo usando una disolución acuosa de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico diluido.

50 Además, el Ejemplo 29 ilustra como una mezcla racémica de compuestos de Fórmula I y II se puede aislar mediante cromatografía quiral.

55 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos descritos en el presente documento son moduladores de la actividad PPAR. Por tanto, además de las características estructurales detalladas anteriormente, los compuestos preferidos a utilizar con los métodos de acuerdo con la presente invención son también agonistas de PPAR, antagonistas de PPAR o agonistas parciales de PPAR, preferentemente agonistas parciales de PPAR. Los métodos para determinar las funcionalidades como agonistas/antagonistas de PPAR se describen más adelante en el presente documento en la sección "Funcionalidades de los compuestos".

60 Funcionalidades de los compuestos

65 Los compuestos que pueden modular la actividad de PPAR (también denominados en el presente documento como ligandos PPAR) se pueden agrupar en tres categorías diferentes: Antagonistas completos, agonistas parciales/antagonistas parciales, y antagonistas completos. Los agonistas y los antagonistas se caracterizan por sus afinidades de unión, potencia de control/valores CE50/CI50, y por el nivel de actividad, que se alcanza en presencia de

niveles de saturación de los compuestos, es decir la eficacia. Un agonista parcial/antagonista parcial también se caracteriza por su afinidad de unión, y eficacia. Una agonista parcial/antagonista parcial es incapaz de activar completamente el PPAR análogo y puede, de forma competitiva, desplazar un agonista completo del receptor y disminuir de esta forma el nivel de transactivación. Los agonistas completos y parciales además pueden reclutar diferentes complementos de cofactores, y la naturaleza de los cofactores reclutados para un subtipo de PPAR dado que pueden afectar intensamente el modelo de los genes activados mediante un agonista dado.

Los bolsillos de unión al ligando de los PPAR son grandes en comparación con otros receptores nucleares, y esto puede explicar la amplia variedad de compuestos que pueden unirse y activar los PPAR. Existe un solapamiento considerable en el reconocimiento de ligandos entre los tres subtipos de PPAR, y hablando estrictamente, no se ha identificado aún un subtipo específico de ligando. Sin embargo, varios ligandos naturales y sintéticos muestran un elevado grado de selectividad, y los ligandos más selectivos en la actualidad se diferencian en más de 3 órdenes de magnitud con respecto a la concentración necesaria para activar los subtipos de PPAR individuales. En analogía con los agonistas de los receptores nucleares de esteroides, el término modulares selectivos de PPAR (SPPARM) se ha introducido (en el presente documento también se denominan como "Agonistas o antagonistas parciales"). Este tipo de ligandos comprende agonistas/antagonistas parciales que, tras su unión a los PPAR(s) inducen diferentes conformaciones que conducen al reclutamiento de diferentes conjuntos de coactivadores. En principio, un SPPARM podría activar solamente un subconjunto de genes diana PPAR posibilitando de esta forma la promoción de una expresión específica de un conjunto de genes deseable. La Figura 1 proporciona un modelo de la activación de PPAR mediante un agonista completo y un agonista parcial. Los compuestos preferidos de compuestos de acuerdo con la presente invención son agonistas parciales de PPAR.

La actividad moduladora de PPAR se puede determinar fácilmente mediante cualquier número de métodos conocidos en la materia o sus adaptaciones. Por ejemplo, la actividad moduladora de PPAR se puede determinar mediante un ensayo de transactivación. Un ejemplo no limitante de un ensayo de transactivación útil para determinar la actividad moduladora de PPAR gamma se describe en el ejemplo 21, y un ejemplo no limitante de un ensayo de transactivación útil para determinar la actividad moduladora de PPAR delta se describe en el ejemplo 22. El Ejemplo 21 siguiente ilustra un método por que los compuestos se añaden a células transfectadas con una construcción que codifica una proteína de fusión PPAR-GAL4 (dominio de unión a ADN) y una construcción que codifica una construcción indicadora dependiente de GAL4. Será evidente para una persona normalmente experta en la materia que se pueden usar numerosas construcciones posibles, tales como diferentes dominios de unión a ADN para activar la transcripción de diferentes genes indicadores (por ejemplo, proteínas fluorescentes, beta-galactosidasa, peroxidasa, luciferasa, o similares). También será evidente para una persona normalmente experta en la materia que, dependiendo de qué actividad PPAR se desea determinar, la construcción codifica preferentemente dicho PPAR o un dominio de unión al ligando del mismo. Tras la activación de PPAR (es decir, en presencia de un agonista o antagonista parcial de PPAR), PPAR transactiva la construcción indicadora, opcionalmente de forma cuantitativa.

Los modulares de PPAR también se pueden identificar usando un gen indicador que comprende un primer ácido nucleico operativamente bajo el control de un segundo ácido nucleico que comprende al menos un PPRE. El primer ácido nucleico preferentemente codifica una proteína indicadora, tal como una proteína fluorescente, beta-galactosidasa, peroxidasa, luciferasa, o similares. Dicha construcción indicadora se deberá insertar en una célula que expresa uno o más PPAR, tal como PPAR gamma y/o delta. Los agonistas de PPAR se pueden identificar de esta forma como compuestos que pueden activar la transcripción del primer ácido nucleico.

De acuerdo con una realización específica de la invención, los compuestos preferidos son agonistas o agonistas parciales de PPAR y/o PPAR LBD. El término "PPAR LBD" se refiere al dominio de unión al ligando de PPAR. De acuerdo con una realización preferida, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles como agonistas de PPAR gamma y/o PPAR LBD. Por "agonista" se entiende un compuesto o composición que, cuando se combina con un receptor intracelular, estimula o aumenta una reacción típica del receptor, por ejemplo, actividad de activación de la transcripción. En una realización, dicho agonista es un agonista de PPAR gamma, es decir, un ligando PPAR que potencia, estimula, induce o potencia de cualquier otra forma la actividad transcripción de un receptor PPAR gamma, por ejemplo, tal como imitando un ligando fisiológico natural del receptor.

Dicha actividad moduladora de PPAR se puede determinar usando los ensayos de transactivación descritos anteriormente en el presente documento. Los agonistas normalizados adecuados incluyen rosiglitazona para PPAR gamma y ácido (4-[3-(2-Propil-3-hidroxi-4-acetil)fenoxi]propiloxifenoxi-acético (L165041, comercial) para PPARdelta. Los agonistas potenciales que muestran menos del 50 % de transactivación que un agonista convencional se puede seguir utilizando, en particular para el desarrollo de nuevos compuestos o derivados activos o como indicador de la presencia de un agonista parcial.

De acuerdo con una realización preferida, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles como agonistas parciales de PPAR y/o PPAR LBD, y más especialmente, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles como agonistas de PPARgamma y/o PPARgamma LBD. Un fármaco que produce un efecto menor que el efecto máximo posible (es decir, el efecto máximo producido por un agonista completo, o molécula de referencia) se denomina un agonista parcial.

Por ejemplo, la propiedad agonista parcial de los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden definir por referencia a la rosiglitazona (Avandia™, Glaxo-SmithKline) que es un agonista completo. Este es en particular el caso de los agonistas parciales de PPARgamma. Los agonistas parciales de PPAR. En particular, los agonistas de PPARgamma, de la invención proporcionarán una eficacia similar o superior para un paciente que experimenta un tratamiento deseado, pero tendrá menos efectos secundarios indeseados que serían perjudiciales para el paciente. Por ejemplo, SN1 (DPD) induce el mismo nivel de captación de glucosa a 10 mM que es Avandia a 1 mM pero se esperan menos efectos secundarios como consecuencia de una menor diferenciación de los adipocitos.

La propiedad agonista parcial de los compuestos y composiciones de la presente invención también se puede definir por referencia a L165041 (comercialmente disponible). Este es en particular el caso de los agonistas parciales de PPARdelta. Por ejemplo, uno de estos ensayos de transactivación es el ensayo de transactivación descrito en el ejemplo 22.

En una realización se prefiere que los compuestos de la invención sean selectivos para la activación de PPAR. En dicha realización, se prefiere que el compuesto no active significativamente la transactivación de RxR y/o de RxR LBD, preferentemente la transactivación de RxR es inferior a 2 veces los niveles de fondo, tal como inferior a 1,5 veces los niveles de fondo, por ejemplo aproximadamente igual o inferior al nivel de fondo. La transactivación de RxR se puede determinar mediante un ensayo de transactivación de RxR, por ejemplo como se describe en el ejemplo 29. El nivel de fondo es la transactivación en presencia de un ligando añadido.

En una realización de la invención, los compuestos son antagonistas de PPAR. Por "antagonista" se entiende un compuesto que, cuando se combina con PPAR interfiere o disminuye una reacción típica de dicho PPAR, por ejemplo, la activación de la transcripción. Como definición general, "antagonista PPAR" designa un ligando de PPAR que puede inhibir la actividad de un agonista PPAR correspondiente. Más generalmente, estas actividades agonista/antagonista/agonista parcial se pueden determinar mediante análisis ampliamente conocidos para un experto en la materia, tal como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO99/50664 o WO96/41013. Un ejemplo de antagonista PPAR se muestra en el Ejemplo 21.

Los compuestos y composiciones de la invención se caracterizan adicionalmente por sus actividades biológicas cuando se administran a un paciente que tiene una afección o enfermedad que está afectada por la modulación de la actividad de PPAR. Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son compuestos que pueden disminuir una o más de las siguientes entidades biológicas en un paciente que lo necesita: glucosa, triglicéridos, ácidos grasos, colesterol, ácidos biliares, y similares, con una eficacia y potencia mejor o equivalente, pero con menor toxicidad y/o aparición de menos efectos secundarios indeseables en comparación con las moléculas conocidas en la técnica (por ejemplo, tiazolidinodionas). En particular, dichos compuestos preferentemente producen menos inducción de la diferenciación de adipocitos y aumento de peso. Dichos compuestos pueden ser en particular uno cualquiera de los compuestos descritos en la sección C anteriormente en el presente documento. Los métodos útiles para determinar la diferenciación de adipocitos se describen en el ejemplo 25 más adelante en el presente documento. Más específicamente, presentan actividades beneficiosas frente a la resistencia a la insulina (eficacia disminuida de la insulina para disminuir los niveles de glucosa en plasma) y/o la adipogénesis. Se ha demostrado que muchos compuesto que activan PPAR gamma (por ejemplo tiazolidinodionas) inducen adicionalmente la diferenciación de los adipocitos (es decir, muestran un efecto adipogénico o lipogénico) y por tanto dan como resultado un aumento en el peso corporal de los pacientes tratados. Por lo tanto, es muy deseable que la siguiente generación de dichos compuestos muestren actividad reducida y preferentemente están desprovistos de dicha actividad. Estas actividades se pueden apreciar usando métodos ampliamente utilizados en la técnica (tal como los descritos en el ejemplo 5). Más específicamente, estas actividades se aprecian con referencia a una molécula que ya se ha identificado en la técnica, como la rosiglitazona. De acuerdo con una realización preferida de la invención, los compuestos preferidos muestran al menos aproximadamente 50 %, preferentemente al menos aproximadamente 60 %, más preferentemente al menos aproximadamente 70 %, e incluso de forma más preferida al menos 80 %, de la propiedad de la rosiglitazona relativa a la resistencia a la insulina, que, por ejemplo, se puede determinar determinando los niveles de glucosa en pacientes que padecen resistencia a la insulina. Idealmente, será 100 % o más. De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos preferidos muestran menos de aproximadamente 80 %, preferentemente menos de aproximadamente 50 %, más preferentemente menos de aproximadamente 40 %, e incluso de forma más preferida menos de aproximadamente 30 %, de la propiedad de la rosiglitazona relativa a la diferenciación de los adipocitos. Idealmente, esto será menos del 20 % de la propiedad de la rosiglitazona relativa a la diferenciación de los adipocitos. La diferenciación de los adipocitos puede, por ejemplo, determinarse tal como se describe en el presente documento en el ejemplo 30. En una realización muy preferida, los compuestos preferidos tienen las dos propiedades anteriormente mencionadas. Como alternativa, los compuestos pueden inducir actividad PPAR tal como se determina mediante un ensayo de transactivación en una extensión que es al menos 50 % de la de la rosiglitazona y muestra la propiedad anteriormente mencionada relativa a la diferenciación de los adipocitos.

La aparición *in vivo* de efectos secundarios indeseables tal como la hemodilución, edema, diferenciación de los adipocitos, u obesidad se pueden ver afectados por el perfil de reclutamiento de cofactores de dichos compuestos, por ejemplo usando los métodos descritos en el documento EP1267171. Por tanto, en una realización de la invención, los compuestos preferidos son compuestos para los que se predice que tengan una baja aparición *in vivo* de efectos secundarios indeseables.

Se sabe ampliamente que los receptores nucleares, como PPARgamma, consiguen la activación o represión transcripcional por unión a las secuencias análogas en las regiones promotoras de los genes diana y reclutando numerosos complejos cofactores cuyas actividades van desde la remodelación de la cromatina, histona y modificación de cofactores, al reclutamiento de la maquinaria de transcripción básica (Glass, y Rosenfeld, 2000, *Genes Dev.*, 14, 121-141). Estos cofactores pueden determinar, en cierta medida, la especificidad de la acción de los receptores nucleares e integrar su acción en una red de estímulos, cuya correcta orquestación conduce a una respuesta celular específica. De este modo, la determinación de los múltiples compañeros a los que se une cada receptor en función del tiempo y del tipo de célula, conducirá a una mejor comprensión de la actividad de los receptores nucleares en la regulación transcripcional. Por ejemplo, se sabe que para ciertas hormonas, como el estrógeno, la respuesta a la hormona está determinada casi en la misma medida por la presencia del respectivo receptor nuclear de la hormona, que por la presencia de los cofactores, que interactúan con el receptor. Se han identificado varios cofactores de PPAR. Algunos cofactores como p300/CBP (Dowell et al., 1997, *J. Biol. Chem.* 272, 33435-33433), SRC-1 (Onate et al., 1995, *Science* 270, 1354-1357), TIF2 (GRIP-2; Chakravarti et al., 1996, *Nature*, 383, 99-103), SRA (Lanz et al., 1999, *Cell*, 97, 17-27), AIB-1 (Anzick et al., 1997, *Science*, 277, 965-968), TRAP220/DRIP205 (es decir PBP; Zhu et al., 1997, *J. Biol. Chem.* 272, 25500-25506; Rachez et al., 1999, *Nature*, 398, 824-828), PGC-1 (Puigserver et al., 1998, *Cell* 92, 829-839), PRIP (Zhu et al., 2000, *J Biol Chem* 275, 13510-13516), PGC-2 (Castillo et al., 1999, *Embo J*, 18, 3676-3687), ARA70 (Heinlein et al., 1999, *J Biol Chem* 274, 16147-16152), RIP140 (Treuter et al., 1998, *Mol Endocrinol* 12, 864-881), potencian su actividad transcripcional, mientras que SMRT (Lavinsky et al., 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 2920-2925) y N-CoR (Dowell et al., *J Biol Chem* 274, 15901-15907) la reprimen. Adicionalmente, se ha demostrado que los miembros de la familia de cofactores de PPAR gamma (por ejemplo la proteína de 160 kDa (SRC-1/TIF2/AIB-1), CBP/p300 o TRAP220/DRIP205) interactúan directamente con PPAR gamma y potencian la función de transactivación del receptor de forma dependiente del ligando que conduce a una acción biológica o efectos secundarios que pueden diferir según el ligando utilizado (Adams et al., 1997, *J. Clin. Invest.*, 100, 3149-3153). Kodera et al, (2000, *J Biol Chem.*, 275, 33201- 33204) han examinado si las interacciones entre PPAR gamma y cofactores conocidos fueron inducidos en la misma medida por diferentes clases de ligandos de PPAR gamma (naturales y sintéticos) y concluyeron que la estructura global de PPAR gamma y los complejos de cofactores pueden ser diferentes dependiendo de los ligandos implicados, dando como resultado la activación de un conjunto concreto de promotores génicos diana que ejercen diferentes acciones biológicas.

Los agonistas parciales de PPAR tendrán por lo general un perfil concreto de reclutamiento de coactivadores, de este modo se prefieren compuesto que tengan perfiles de reclutamiento de coactivadores particulares. Por tanto, de acuerdo con realizaciones especiales, los compuestos y composiciones de la presente invención se caracterizan adicionalmente por un modelo restringido de reclutamiento de cofactor(es). En realizaciones preferidas, dicho modelo da como resultado distintos efectos sobre la regulación de la actividad transcripcional de dichos receptores nucleares que permiten una regulación muy fina que da como resultado la activación de procesos metabólicos específicos, así como la eliminación de efectos secundarios indeseados. En realizaciones más específicas, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden adicionalmente inhibir la interacción del receptor PPAR, más preferentemente el LBD del receptor PPAR con el cofactor TIF2. De acuerdo con otra realización, los compuestos y composiciones de la invención pueden adicionalmente potenciar la interacción del receptor PPAR, más preferentemente el LBD del receptor PPAR, con el cofactor SRC- 1. Preferentemente, dicho receptor PPAR es un receptor PPAR gamma.

Los métodos para medir la inhibición y/o la potenciación del reclutamiento de cofactores mediante ligandos se detalla en el documento EP1267171.

En una realización preferida, los compuestos de la invención, cuando se unen a PPAR gamma, permitirán el reclutamiento de SRC1 hacia el LBD con una CE50 que es al menos una unidad logarítmica mayor que la de TIF2, prefiriéndose al menos 2 unidades logarítmicas.

En una realización de la invención, los compuestos preferidos, debido a su propiedad agonista, especialmente agonista parcial, o antagonista frente a los ligandos fisiológicamente naturales de los receptores PPAR, especialmente los del receptor PPAR gamma, pueden servir como compuestos farmacéuticos para controlar los efectos biológicos del control transcripcional mediado por PPAR y los correspondientes efectos fisiológicos producidos de esta forma. Más específicamente, pueden modular la fisiología celular para reducir una patología asociada o proporcionar o potenciar la profilaxis.

En otra realización más de la invención, los compuestos preferidos son compuestos que son agonistas (o preferentemente agonistas parciales) de más de un PPAR, por ejemplo tanto de PPAR gamma como de PPARdelta. Dichos agonistas se pueden identificar mediante ensayos de transactivación para PPARgamma y PPARdelta, respectivamente, por ejemplo tal como se describe en el presente documento. Los métodos útiles no limitantes para determinar la actividad PPARgamma y PPARdelta se describen en el presente documento más adelante en los ejemplos 26 y 27, respectivamente.

Dolencias clínicas

La presente invención se refiere a 2,4-difenil-1,3-dioxanos para su uso en métodos de tratamiento de afecciones clínicas que comprenden la administración de los compuestos anteriormente mencionados, así como los usos de dichos compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección clínica.

Los moduladores de la actividad de PPAR se pueden emplear en control del peso. Por tanto, la afección clínica puede ser, en una realización, un trastorno de la alimentación como anorexia nerviosa (también abreviada como "anorexia" en el presente documento) o bulimia. Los compuestos descritos anteriormente en el presente documento también se pueden emplear en métodos para aumentar o disminuir el peso corporal, en particular para disminuir el peso corporal. La afección clínica puede por tanto ser la obesidad. La adiposidad es un exceso de tejido graso acumulado. Investigaciones recientes han mostrado que PPAR en particular PPAR γ representa un papel central en la expresión génica y la diferenciación de los adipocitos. Los subtipos de PPAR γ están implicados en la activación de la diferenciación de los adipocitos, pero desempeñan un papel menos importante en la estimulación de la proliferación de peroxisomas en el hígado. La activación de PPAR γ contribuye típicamente a la diferenciación de los adipocitos mediante la activación de la expresión génica específica de los adipocitos (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995). Por tanto, un agonista PPAR puede ser útil para aumentar el tejido graso. Los agonistas parciales de PPAR se pueden seleccionar por sus propiedades útiles para tratar la acumulación excesiva de tejido graso.

En una realización preferida, la invención se refiere a los compuestos anteriormente mencionados para su uso en métodos para tratar la resistencia a la insulina mediante la administración de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente en el presente documento a un individuo que lo necesita. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina. Además, la invención se refiere a métodos para aumentar la sensibilidad a la insulina mediante la administración de dichos compuestos, así como al uso de dichos compuestos en la preparación de un medicamento para aumentar la sensibilidad a la insulina. Los efectos agudos y transitorios en la sensibilidad a la insulina, como los que pueden suceder después de un traumatismo, cirugía, o infarto de miocardio, se pueden tratar como se enseña en el presente documento.

La resistencia a la insulina está implicada en numerosas afecciones clínicas. La resistencia a la insulina se manifiesta por la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer su acción biológica a través de una amplia gama de concentraciones. En las etapas iniciales de la resistencia a la insulina, el organismo secreta cantidades anormalmente elevadas de insulina para compensar este defecto. Incluso aunque los niveles de insulina en sangre son crónicamente altos, la respuesta metabólica desequilibrada de las células musculares activas a la insulina las convierte en incapaces de captar la insulina eficazmente. Cada vez se reconoce más que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia resultante puede contribuir a afecciones clínicas graves, por ejemplo al síndrome metabólico (también denominado síndrome X). El síndrome metabólico se caracteriza por una primera etapa de resistencia a la insulina que produce hiperinsulinemia, dislipidemia y tolerancia a la glucosa reducida. Se ha demostrado que los pacientes con síndrome metabólico tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y/o diabetes de tipo II.

Se dice que un paciente padece síndrome metabólico cuando se cumplen al menos tres de los siguientes criterios:

- Obesidad central/abdominal, tal como se mide por el perímetro de la cintura (mayor de 102 cm en hombres y mayor de 94 cm en mujeres)
- Valor de triacilglicéridos en ayunas mayor o igual que 150 mg/dl (1,69 mmol/l)
- Colesterol HDL [Hombres - Menos de 40 mg/dl (1,04 mmol/l); Mujeres - Menos de 50 mg/dl (1,29 mmol/l)]
- Tensión arterial mayor o igual que 130/85 mm Hg
- Glucosa en sangre mayor o igual que 110 mg/dl (6,1 mmol/l)

La resistencia a la insulina tiene también un efecto negativo sobre la producción de lípidos, lo que contribuye a un aumento en el VLDL (lipoproteína de muy baja densidad), LDL (lipoproteína de baja densidad), y niveles de triglicéridos en la corriente sanguínea y una disminución en el HDL (lipoproteína de alta densidad). Esto puede llevar a depósitos de placas grasas en las arterias que, con el tiempo, pueden producir aterosclerosis. Por tanto, la afección clínica de acuerdo con la presente invención puede ser hiperlipidemia, tal como hiperlipidemia familiar. Preferentemente, la hiperlipidemia se caracteriza por la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia. La afección clínica puede también incluir dislipidemia y dislipidemia diabética. Los compuestos incluidos en el presente documento también se pueden utilizar para disminuir los niveles séricos elevados de triglicéridos o elevar el nivel de HDL plasmático.

La resistencia a la insulina puede ocasionar niveles excesivos de insulina y de glucosa en sangre. El exceso de insulina puede aumentar la retención de sodio en los riñones, por tanto los métodos de la invención se pueden emplear para disminuir la retención de sodio en los riñones. Los niveles elevados de glucosa en sangre pueden dañar los vasos sanguíneos y los riñones. Por tanto, los métodos de la invención se pueden emplear para evitar daños a los vasos sanguíneos y los riñones.

En otra realización de la invención, la afección clínica puede ser también una enfermedad renal, incluyendo glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, y nefrosclerosis hipertensiva.

5 Será evidente para el experto en la materia que otros subtipos de PPAR tienen un papel importante en la enfermedad. Por ejemplo, PPARdelta se ha asociado con trastornos del metabolismo de los lípidos y la cicatrización de heridas, en particular la cicatrización de heridas epidérmicas (Soon Tan et al, 2004, Expert Opinion in Molecular Targets, 39). Por tanto, la afección clínica puede ser también la cicatrización de heridas, incluyendo la cicatrización de heridas epidérmicas.

10 Los sensibilizantes de la insulina, por ejemplo, glitazonas, se han utilizado para tratar la resistencia a la insulina, pero aunque potencian la sensibilidad a la insulina, también aumentan el peso corporal en lugar de disminuirlo. La obesidad y la inactividad física agravan la resistencia a la insulina. Las glitazonas, (tiazolidinodionas o TZD) actúan mejorando la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, hígado, y músculo. Se ha ensayado el tratamiento con dichos agentes en
15 varios modelos animales de la diabetes y ha dado como resultado una corrección completa de los niveles elevados en plasma de glucosa, triglicéridos, y ácidos grasos no esterificados sin ninguna aparición de reacciones hipoglucemiantes (Cheng Lai y Levine, 2000, Heart Dis., 2.326-333). Los ejemplos de estas tiazolidinodionas son rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona. Sin embargo, aunque ofrecen atractivos efectos terapéuticos, estos compuestos tienen numerosos efectos secundarios indeseables graves incluyendo hemodilución (incluyendo edema), toxicidad hepática, aumento del peso corporal (incluyendo aumento de la grasa corporal debido a una mayor
20 diferenciación de los adipocitos, aumento del volumen de plasma, e hipertrofia cardíaca), un aumento modesto pero significativo del colesterol LDL y anemia (para una revisión, véase Lebovitz, 2002, Diabetes Metab. Res. Rev, 18, Supl 2, S23-9). Sin duda, numerosos tratamientos disponibles para la diabetes están asociados con aumento de peso, un problema muy significativo para la gestión a largo plazo de la enfermedad. De este modo, son muy necesarios agentes terapéuticos alternativos más eficaces que se puedan usar en la gestión de la obesidad, diabetes y los trastornos
25 frecuentemente asociados como enfermedades cardiovasculares y hepáticas.

Por tanto, en una realización, la invención se refiere al tratamiento y/o prevención simultáneos de la obesidad y la diabetes mediante la administración de los compuestos de la invención a un individuo:

- 30 i. que padece de obesidad y diabetes, o
- ii. en riesgo de padecer diabetes, y de volverse obeso, o
- 35 iii. que padece obesidad y está en riesgo de padecer diabetes, o
- iv. que padece diabetes y está en riesgo de volverse obeso.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de la invención en la preparación de un medicamento para el
40 tratamiento y/o prevención simultáneos de la obesidad y la diabetes. Los compuestos pueden ser cualesquiera de los compuestos descritos anteriormente en el presente documento. En esta realización, la diabetes es preferentemente diabetes de tipo II. Dicho individuo en riesgo de padecer diabetes puede ser, por ejemplo, un individuo que padece el síndrome metabólico descrito anteriormente en el presente documento. Dicho individuo en riesgo de volverse obeso puede ser, por ejemplo, un individuo en tratamiento médico con un compuesto antidiabético que tiene el efecto
45 secundario de aumento de peso.

La invención también se refiere al uso de cualquiera de los compuestos específicos anteriormente descritos en la
50 preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una afección clínica. La afección clínica puede seleccionarse entre el grupo que consiste en síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina o cualquiera de las afecciones relacionadas con la resistencia a la insulina anteriormente
55 descritas, y cicatrización de heridas.

Las enfermedades cardiovasculares pueden ser, por ejemplo, aterogénesis, aterosclerosis o trastornos
60 ateroscleróticos, restenosis vascular, cardiomiopatía, o fibrosis del miocardio, o cualquiera de las enfermedades cardiovasculares mencionadas anteriormente.

La diabetes mellitus se refiere a un proceso patológico derivado de múltiples factores causantes y que se caracteriza
65 por elevados niveles de glucosa en sangre, o hiperglucemia. La hiperglucemia incontrolada está asociada con un aumento de la morbilidad y mortalidad prematuras. Se han identificado al menos dos tipos de diabetes: (i) diabetes de tipo I, o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), que es el resultado de una completa falta de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa en condiciones fisiológicas normales, y (ii) la diabetes de tipo II, o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). La DMNID es una enfermedad compleja derivada de múltiples factores causantes, que se puede resolver en algunos casos aumentando los niveles de insulina en circulación.

Formulaciones farmacéuticas y métodos de administración

De acuerdo con los métodos y composiciones de la presente invención, uno o más de los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar a un mamífero en una variedad de formas dependiendo de la vía de administración seleccionada, como apreciarán los expertos en la materia. Las composiciones de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral, incluyendo la última vía la administración intravenosa y subcutánea. La administración parenteral puede ser mediante infusión continua o durante un periodo de tiempo seleccionado.

Las formas para uso inyectables incluyen soluciones acuosas o dispersiones estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que se pueda administrar fácilmente mediante una jeringuilla.

Para facilitar su administración por el paciente, se prefieren otros modos de administración no invasivos o por vía oral, por ejemplo parches, supositorios y similares. Los compuestos se pueden administrar por vía oral con un diluyente inerte o con un transportador comestible asimilable, o pueden encapsularse en cápsulas de gelatina duras o blandas, comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente a la comida de la dieta. Para la administración terapéutica oral, un compuesto puede incorporarse con excipiente y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

Las composiciones que contienen uno o más compuestos de la presente invención también se pueden administrar en una disolución o emulsión contenida en vesículas de fosfolípido denominadas liposomas. Los liposomas pueden ser unilamelares o multilamelares, y están formados por constituyentes seleccionados entre fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, colesterol, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, dimiristoilfosfatidilcolina y sus combinaciones. Los liposomas multilamelares comprenden vesículas multilamelares de composición similar a las vesículas unilamelares, pero se preparan de forma que se consiga una pluralidad de compartimentos en los que se atrapan compuestos en disolución o en emulsión. Adicionalmente, se pueden incluir otros adyuvantes y modificadores en la formulación liposomal tales como polietilenglicol, u otros materiales.

Las composiciones que contienen liposomas también pueden tener modificaciones tales como tener anticuerpos inmovilizados en la superficie del liposoma para dirigirse a su punto de liberación.

En una realización de la presente invención, hay una composición farmacéutica para su administración a sujetos en una forma biológicamente compatible adecuada para la administración *in vivo* para tratar una de las afecciones clínicas anteriormente descritas en la sección "Dolencias clínicas", comprendiendo dichos métodos una cantidad segura y eficaz de un compuesto solo, o junto con otros agentes y/o transportadores farmacéuticos. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar la resistencia a la insulina y/o la diabetes junto con un agente eficaz contra las dislipidemia, tal como un fármaco del tipo fibrato, por ejemplo, bezafibrato. Los ejemplos de algunos agentes adicionales son sensibilizantes de la insulina, agonistas PPAR γ , glitazonas, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL 49653, biguanidas, metformina, fenformina, insulina, miméticos de la insulina, sufonilureas, tolbutamida, glipizida, inhibidores de alfa-glucosidasa, acarbosa, agentes hipocolestemiantes, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atrovastatina, rivastatina, otras estatinas, secuestratos, colestiramina, colestipol, derivados de dialquiloaminoalquilo de un dextrano reticulado, alcohol nicotínico, ácido nicotínico y una sal de ácido nicotínico, agonistas de PPAR α , derivados de ácido fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato, inhibidores de la absorción del colesterol, beta-sitosterol, inhibidores de la acril CoA:colesterol aciltransferasa, melinamida, probucol, agonistas de PPAR δ , compuestos antiobesidad, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sulbitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y5, agonistas del receptor adrenérgico β_3 , e inhibidores de los transportadores de ácidos biliares íleos.

La composición se puede administrar a cualquier organismo vivo que necesite dicho tratamiento incluyendo seres humanos y animales, ya que la composición ha mostrado eficacia *in vivo*. Por seguro y eficaz, tal como se usa en el presente documento, se entiende que proporciona suficiente potencia para disminuir, prevenir, mejorar, o tratar la enfermedad que afecta al sujeto evitando efectos secundarios graves. La cantidad segura y eficaz variará dependiendo de la edad del sujeto, el estado físico del sujeto que va tratarse, la gravedad del trastorno, la duración del tratamiento y la naturaleza de las posibles terapias concurrentes, y su determinación está entre las capacidades del médico normal. Las composiciones se formulan y administran de la misma forma general que se describe en el presente documento. Los compuestos de la presente invención se pueden usar eficazmente en solitario o junto con uno o más principios activos adicionales. El tratamiento combinado incluye la administración de una única composición de dosificación farmacéutica, que contiene un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos adicionales, así como la administración de un compuesto de la presente invención y cada principio activo está en su propia dosis farmacéutica independiente. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un secretagogo de la insulina tal como sufonilureas, tiazolidinodionas, biguanidas, meglitinidas, insulina o un inhibidor de α -glucosidasa se pueden administrar al paciente conjuntamente en una única composición de dosificación oral tal como una cápsula o comprimido, o cada agente se administra en dosis orales independientes. Cuando se utilizan dosificaciones independientes, un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos adicionales se pueden administrar esencialmente en el mismo momento, es decir, en paralelo o en momentos escalonados independientes, es decir, secuencialmente; se entiende que el tratamiento combinado incluye todos estos regímenes.

Una cantidad terapéuticamente activa de una composición farmacéutica de la presente invención también puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, la edad, sexo, y peso del sujeto y la capacidad de un compuesto para desencadenar una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, varias dosis divididas se pueden administrar diariamente, o la dosis se puede reducir proporcionalmente tal como indiquen las exigencias de la situación terapéutica.

Una dosis de aproximadamente 4 mg/kg es probablemente una dosis inicial adecuada para un mamífero y esta dosis se puede ajustar según necesidad para proporcionar una cantidad segura y eficaz. Por tanto, la dosificación se iniciará típicamente de 0,1 a 20 mg/kg, preferentemente de 0,5 a 10 mg/kg, más preferentemente de 1 a 5 mg/kg.

Por transportador farmacéuticamente aceptable, tal como se usa en el presente documento, se entiende uno o más sistemas de administración compatibles, sólidos o líquidos, que tengan reacciones fisiológicas inocuas cuando se administran a un sujeto. Algunos ejemplos incluyen pero no se limitan a almidones, azúcares, celulosa y sus derivados, tragacanto en polvo, malta, gelatina, colágeno, talco, ácidos esteáricos, estearato de magnesio, sulfato de calcio, aceites vegetales, polioles, agar, ácidos alginicos, agua exenta de pirógeno, suero salino isotónico, tampón fosfato, y otras sustancias no tóxicas adecuadas usadas en formulaciones farmacéuticas. También se contemplan otros excipientes como agentes humectantes y lubricantes, agentes de compactación, estabilizantes, antioxidantes, y conservantes.

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden preparar mediante métodos conocidos para la preparación de composiciones farmacéuticamente aceptables que se puedan administrar a los sujetos, de forma que una cantidad eficaz de los compuestos o análogos se combine en una mezcla con un transportador farmacéuticamente aceptable. Los transportadores adecuados se describen por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, PA, EE.UU, 1985). Sobre esta base, las composiciones incluyen, aunque no de forma exclusiva, soluciones de los compuestos junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, e incluidos en soluciones tamponadas con un pH adecuado e iso-osmótico con los fluidos fisiológicos.

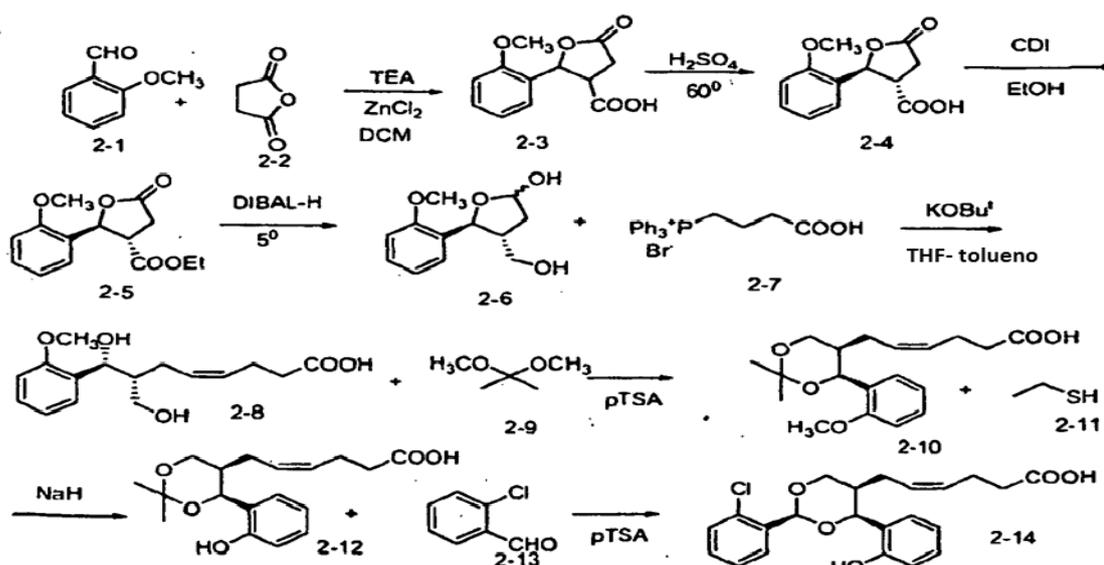
Los siguientes ejemplos describen aspectos específicos de la invención para ilustrar la invención y no deberán tomarse como limitantes de la invención, ya que los ejemplos proporcionan meramente metodología específica útil en la comprensión y la aplicación de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 Síntesis del ácido 4-(Z)-6-(2-o-clorofenil-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il) hexenoico

Este ejemplo describe la síntesis del ácido 4-(Z)-6-(2-o-clorofenil-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il) hexenoico, también denominado en el presente documento como DPD, de acuerdo con el Esquema 2 (SN1 en la Tabla II).

Esquema 2



Síntesis del ácido 2-metoxi-paracónico (2-3): Un reactor de vidrio de 20 l con camisa doble se llenó con 260 g de o-metoxibenzaldehído, 286 g de anhídrido succínico, 572 g de cloruro de cinc anhidro y 2600 ml de DCM anhidro. La mezcla se agitó y se enfrió a 2 °C. Se añadió una cantidad de 533 ml de trietilamina durante un periodo de 30 min. A

- continuación la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió una cantidad de 1690 ml de HCl 2 M, seguido por 2600 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó intensamente durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con 2000 ml de acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lavó con 650 ml de solución acuosa saturada de salmuera, seguido por lavado con 3 x 2600 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.
- 5 A continuación, la combinación de extractos acuosos se lavó con acetato de etilo. Los extractos acuosos se acidificaron a pH 2 usando HCl concentrado. Se separó un aceite de color amarillo. La mezcla se extrajo dos veces con 2000 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó cuatro veces con 1000 ml de salmuera y se evaporó en un rotavapor Buchi R220 empleando un baño de calentamiento a una temperatura de 45 °C. Al residuo remanente se añadieron 4000 ml de tolueno. La mezcla se calentó a 110 °C. 1 l de tolueno se eliminó por destilación. El resto se dejó
- 10 enfriar a temperatura ambiente, y se dejó reposar durante 48 h, periodo en el que cristalizó el ácido 2-metoxi-paracónico. Se recogió el material cristalino, se filtró y se secó a vacío a 45 °C en un horno de vacío hasta peso constante.
Rendimiento: 220 g (49 %). Relación *cis/trans*: 46/54
- 15 Conversión de la mezcla racémica *cis* y *trans* de ácido metoxi-paracónico a ácido 2-metoxi-paracónico todo *trans* (2-4): 1020 g de ácido metoxiparacónico se añadieron a una mezcla de 1729 ml de ácido sulfúrico concentrado y 2570 ml de agua. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Se obtuvo una relación *cis/trans* de 33:64. A continuación la mezcla se calentó a 60 °C durante 2,5 h. Se obtuvo una relación *cis/trans* de 11:89 (análisis mediante HPLC). Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y posteriormente se filtró. El material sólido se
- 20 redisolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. Se observó una relación *cis/trans* de 6:94. El material sólido se recrystalizó en tolueno caliente. El material cristalino obtenido se secó a vacío a 40° C durante 48 h. Rendimiento: 855 g (84 %). Relación *cis/trans*: 8/92. Punto de fusión: 132-133 °C
RMN (CDCl₃, 300 MHz): 2,9 (2H, d), 3,4 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,85 (1H, d), 6,8-7,4 (4H, m)
- 25 Esterificación del ácido metoxi-paracónico, Racemato (2-5): 193 g del ácido metoxi-paracónico se disolvieron en 600 ml de THF. Se añadieron a la mezcla 145 g de CDI (899 mmol, 1,1 equiv.), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió una cantidad de 65 ml de etanol absoluto (o de metanol para preparar el éster metílico), y la mezcla se agitó hasta completitud (~ 120 min). La mezcla de reacción bruta se extrajo usando acetato de etilo y una disolución
- 30 saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera. Tras la evaporación, se obtuvo una cantidad de 188 g del éster etílico deseado.
- Reducción del ácido metoxi-paracónico racémico, éster etílico (2-6): Preparación de lactol racémico: 105 g de éster etílico (397 mmol) en 700 ml de tolueno a 5 °C. Se añadieron 3 equiv. DIBAL-H (1,19 mol, 1,19 l, solución 1 M). Se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. Se inactivó con metanol. Se añadieron 2,5 l de acetato de etilo. 700 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera. Se evaporó, el residuo oleoso se recrystalizó en cloroformo/hexanos. El sólido se filtró y se secó a vacío.
- 35 Rendimiento: 53 g (237 mmol, 59 %).
- 40 Reacción de Wittig que utiliza lactol racémico-Síntesis del diol racémico (2-8): Una cantidad de 191 g de bromuro de carboxipropiltrifenilfosfonio, 1000 ml de tolueno anhidro y 100 g de t-butóxido de potasio se mezclaron a 80° C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una cantidad de 25 g de lactol racémico purificado (114,5 mmol) predisoluto en 180 ml de THF anhidro. La reacción continuó durante 60 min. La mezcla de reacción en bruto se vertió sobre 1500 ml de agua-hielo, se añadieron 300 ml de acetato de etilo. Se volvió a extraer la
- 45 fase acuosa con 300 ml de acetato de etilo. A continuación, la fase acuosa se acidificó con HCl 2 N, y se extrajo tres veces usando 300 ml de acetato de etilo. Los sólidos formados se eliminaron por filtración. La fase orgánica se evaporó. Al residuo evaporado se añadieron 500 ml de dietil éter. El matraz se volteó durante 10 min, y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se extrajo 3 veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. A continuación, la fase acuosa se acidificó con HCl 2 N hasta pH 4. A continuación la fase acuosa se extrajo 3 veces
- 50 usando 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para dar 45 g de material.
- Cromatografía en columna: El diol racémico se purificó con gel de sílice (longitud de columna 35 cm, 4 cm de diámetro). El diol racémico se disolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo y se aplicó a la columna. Se añadió
- 55 1 l de acetato de etilo (60 %)/hexanos (40 %) a una probeta. Se extrajeron 300 ml de EtOAc/hexanos de la probeta, y se añadieron a la columna. Los restantes 700 ml de EtOAc/hexanos de la probeta se diluyeron hasta 1 l usando acetato de etilo. 300 ml de la nueva solución EtOAc/hexanos se añadió seguidamente a la columna y se dejó que pasara por la columna. Los restantes 700 ml de EtOAc/hexanos de la probeta se diluyeron de nuevo hasta 1 l usando acetato de etilo. 300 ml de la nueva solución EtOAc/hexanos se añadió seguidamente a la columna y se dejó que pasara por la columna. Los restantes 700 l de EtOAc/hexanos de la probeta se diluyeron una vez más hasta 1 l usando acetato de etilo. 300 ml de la nueva solución EtOAc/hexanos se añadió seguidamente a la columna y se dejó que pasara por la columna. Las fracciones puras del diol racémico se recogieron y se evaporaron para dar 26 g del diol racémico puro.
- 60 Rendimiento: 26 g (88,3 mmol, 79 %)
- 65

Conversión del diol racémico en acetonida racémica (2-10): 26 g (88 mmol) del diol purificado se mezcló con 260 ml de dimetoxipropano y 26 mg de p-TsOH. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron tres gotas de trietilamina, y la mezcla se evaporó. Al residuo remanente se añadieron 150 ml de hexano, y la mezcla se agitó durante la noche. El sólido se eliminó por filtración y se secó para dar 25 g (75 mmol) de acetonida racémica.

Rendimiento: 85 %

Desmetilación de la acetonida racémica (2-12): Se preparó una suspensión de hidruro de sodio y etanotiol por adición de 16,7 g de etanotiol a una mezcla de 21,5 g de NaH en 375 ml de DMPU. La suspensión se calentó a 80 °C, y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

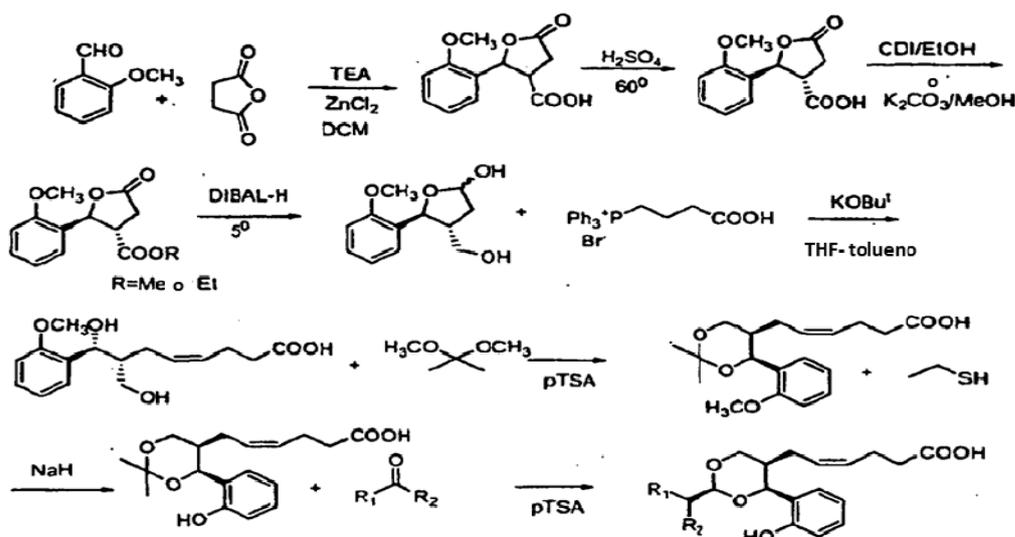
15 g de acetonida racémica se disolvieron en 75 ml de DMPU y se añadieron a la suspensión de EtSH/NaH. La reacción se calentó a 130 °C durante 2 h. A continuación la mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo, y se extrajo con DCM. La capa acuosa se acidificó con HCl 2 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se evaporó a sequedad.

Rendimiento: 16,5 g (bruto).

Preparación del racémico (2-14): Una cantidad de 28 mmol de acetonida racémica desmetilada se mezcló con 15 ml de 2-clorobenzaldehído, 0,5 g de p-TsOH, y 60 ml de tolueno. La mezcla se agitó durante 24 h y se evaporó. La mezcla de reacción en bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando un instrumento de cromatografía Biotage Horizon®. La mezcla se purificó con DCM (19)/metanol(1) para dar 6,5 g de un sólidos después de la evaporación.

Rendimiento: 6,5 g (16,7 mmol, 59 %)

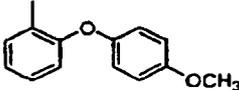
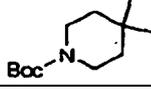
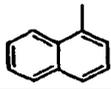
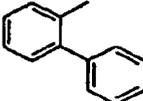
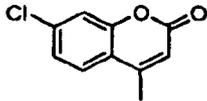
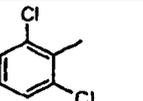
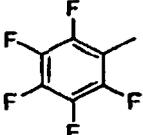
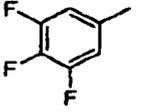
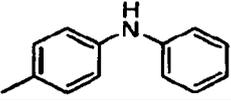
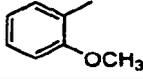
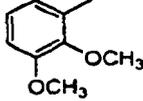
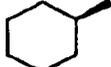
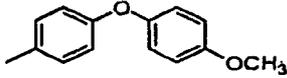
Esquema 3: ruta sintética de los moduladores de PPAR descritos en la Tabla I (y en la Tabla II)



25

Tabla I

	R ₁	R ₂
		H
		H
		H
		H

	R ₁	R ₂
		H
		
		H
		H
		H
		H
		H
		H
		H
		H
		H
		H
		H
		H
		H
		H

Ejemplo 2 Síntesis del modulador de PPAR 2 (SN2, Tabla II)

5 Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 2 (SN2, Tabla II) de acuerdo con el Esquema 3. Una cantidad de 100 mg (0,31 mmol) de acetona racémica (ácido 6-[4-(2-hidroxifenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il]-hex-4-enoico) 2-12 tal como se describe en el Ejemplo 1 se mezcló con 1 ml de tolueno y 10 mg de ácido p-toluenosulfónico. A la mezcla se añadieron 2 equiv. (0,62 mmol, 108 mg) de 2,3-diclorobenzaldehído. La mezcla se agitó durante 24 h y se

evaporó usando una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se purificó en una columna de gel de sílice, usando metanol (1)/DCM(19). Las fracciones puras se identificaron mediante TLC, se recogieron, se evaporaron y se analizaron mediante HPLC y espectrometría de masas.

Espectro de masas (electropulverización, modo negativo): [M-H]⁻ = 435

5

Ejemplo 3 Síntesis del modulador de PPAR 6 (SN6, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 6 (SN6, Tabla II) de acuerdo con el Esquema 3. Una cantidad de 100 mg (0,31 mmol) de acetonida racémica se mezcló con 1 ml de tolueno y 10 mg de ácido p-toluenosulfónico. A la mezcla se añadieron 2 equiv. (0,62 mmol, 70 mg) de ciclohexanona. La mezcla se agitó durante 24 h y se evaporó usando una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se purificó en una columna de gel de sílice, usando metanol (1)/DCM(19). Las fracciones puras se identificaron mediante TLC, se recogieron, se evaporaron y se analizaron mediante HPLC y espectrometría de masas.

10

Espectro de masas (electropulverización, modo negativo): [M-H]⁻ = 359

15

Ejemplo 4 Síntesis del modulador de PPAR 8 (SN8, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 8 (SN8, Tabla II) de acuerdo con el Esquema 3.

20

Preparación de N-Boc 4-oxopiperidina: Una cantidad de 2 g 4-oxopiperidina se disolvió en 20 ml de dioxano/agua. A la mezcla se añadieron 2 equiv. de bicarbonato de sodio, seguido de 1,0 equiv. Boc₂O. La mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con HCl 0,2 N y salmuera. A continuación la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite que cristalizó. Una cantidad de 100 mg (0,31 mmol) de acetonida racémica se mezcló con 1 ml de tolueno y 10 mg de ácido p-toluenosulfónico. A la mezcla se añadieron 2 equiv. (0,62 mmol) de N-Boc-4-oxopiperidina. La mezcla se agitó durante 24 h y se evaporó usando una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se purificó en una columna de gel de sílice en miniatura, usando metanol (1)/DCM(19). Las fracciones puras se identificaron mediante TLC, se recogieron, se evaporaron y se analizaron mediante HPLC y espectrometría de masas.

25

Espectro de masas (electropulverización, modo negativo): [M-H]⁻ = 460

30

Los ensayos biológicos citados anteriormente en el presente documento se realizaron con el producto de reacción incluyendo el grupo protector Boc aún presente en el anillo de espiro-piperidina.

Ejemplo 5 Síntesis del modulador de PPAR 9 (SN9, Tabla II)

35

Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 9 (SN9, Tabla II) de acuerdo con el Esquema 3.

Preparación de 1-naftalenocarboxaldehído. Una cantidad de 3,87 ml de cloruro de oxalilo (44,24 mmol) se disolvió en 100 ml de DCM. La mezcla se enfrió a -60 °C. Una cantidad de 5,6 ml DMSO se añadió gota a gota usando una jeringa. La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución de 5 g de naftaleno-1-metanol en 75 ml de DCM. La reacción continuó durante 1 h a -60 °C. Se añadió una cantidad de 20 ml de trietilamina. Se dejó que la mezcla alcanzara 15 °C. La mezcla se transfirió a un embudo de extracción, se lavó con agua, HCl 1 M, agua y salmuera. La capa orgánica se secó a continuación con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto fue lo suficientemente puro para usarse sin purificación adicional en la siguiente etapa.

40

45

Una cantidad de 100 mg (0,31 mmol) de acetonida racémica (2-12 como se ha descrito anteriormente) preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 se mezcló con 1 ml de tolueno y 10 mg de ácido p-toluenosulfónico. A la mezcla se añadieron 2 equiv. (0,62 mmol, 97 mg) de 1-naftalenocarboxaldehído. La mezcla se agitó durante 24 h y se evaporó usando una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se purificó en una columna de gel de sílice, usando metanol (1)/DCM(19). Las fracciones puras se identificaron mediante TLC, se recogieron, se evaporaron y se analizaron mediante HPLC y espectrometría de masas.

50

Espectro de masas (electropulverización, modo negativo): [M-H]⁻ = 417

Ejemplo 6 Síntesis del modulador de PPAR 11 (SN11, Tabla II)

55

Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 11 (SN11, Tabla II) de acuerdo con el Esquema 3.

Una cantidad de 100 mg (0,31 mmol) de acetonida racémica (2-12 del Ejemplo 1) se mezcló con 1 ml de tolueno y 10 mg de ácido p-toluenosulfónico. A la mezcla se añadieron 2 equiv. (0,62 mmol, 62 mg) de hexanal. La mezcla se agitó durante 24 h y se evaporó usando una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se purificó en una columna de gel de sílice, usando metanol (1)/DCM(19). Las fracciones puras se identificaron mediante TLC, se recogieron, se evaporaron y se analizaron mediante HPLC y espectrometría de masas.

60

Espectro de masas (electropulverización, modo negativo): [M-H]⁻ = 361

Ejemplo 7 Síntesis del modulador de PPAR 13 (SN13, Tabla II)

65

Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 13 (SN13, Tabla II) de acuerdo con el Esquema 3.

Una cantidad de 100 mg (0,31 mmol) de acetonida racémica se mezcló con 1 ml de tolueno y 10 mg de ácido p-toluenosulfónico. A la mezcla se añadieron 2 equiv. (0,62 mmol, 130 mg) de o-2-oxo-4a,8a-dihidro-2H-cromeno-4-carbaldehído. La mezcla se agitó durante 24 h y se evaporó usando una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se purificó en una columna de gel de sílice en miniatura, usando metanol (1) /DCM(19). Las fracciones puras se identificaron mediante TLC, se recogieron, se evaporaron y se analizaron mediante HPLC y espectrometría de masas.

Espectro de masas (electropulverización, modo negativo): [M-H]⁻ = 469

Ejemplo 8 Síntesis del modulador de PPAR 19 (SN19, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 19 (SN19, Tabla II) de acuerdo con el Esquema 3.

Una cantidad de 100 mg (0,31 mmol) de acetonida racémica se mezcló con 1 ml de tolueno y 10 mg de ácido p-toluenosulfónico. A la mezcla se añadieron 2 equiv. (0,62 mmol, 103 mg) de 2,3-dimetoxibenzaldehído. La mezcla se agitó durante 24 h y se evaporó usando una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se purificó en una columna de gel de sílice, usando metanol (1)/DCM(19). Las fracciones puras se identificaron mediante TLC, se recogieron, se evaporaron y se analizaron mediante HPLC y espectrometría de masas.

HPLC: tiempo de retención (gradiente A): 15,23, 15,39 min, 95 % (suma de una mezcla de isómeros 1:1)

Espectro de masas (electropulverización, modo negativo): [M-H]⁻ = 427,2

Ejemplo 9 Síntesis del modulador de PPAR 14 (SN14, Tabla II) Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 14 (SN14, Tabla II) de acuerdo con el Esquema 3.

A una solución en agitación del diol (0,08 g, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente se añadió 2,6-diclorobenzaldehído (0,07 g, 0,40 mmol) y pTSA (3 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h y se inactivó con trietilamina (2-3 gotas) antes de concentrar a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice eluido con hexano/EtOAc (8:2) para obtener el acetal (100 mg, rendimiento del 45 %) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,37-7,13 (m, 4H), 7,00 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,46 (s, 1H), 5,51-5,15 (m, 3H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,99-2,81 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 4H), 1,93-1,87 (bd, 1H, J = 10,9 Hz), 1,73-1,67 (bd, 1H, J = 10,9 Hz). EM: 450 (M⁺)

Ejemplo 10 Síntesis del modulador de PPAR 15 (SN15, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 15 (SN15, Tabla II) de acuerdo con el Esquema 3. Compuesto 2-12 del Esquema 2, Ejemplo 1 (100 mg, 0,31 mmol) se disolvió en THF (5 ml), y se añadió una cantidad catalítica de pTSA (5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 8 h. 2,3,4,5,6-Pentafluorobenzaldehído (158 mg, 0,62 mmol) se añadió a la masa de reacción; se añadió de nuevo una cantidad catalítica de pTSA. Las condiciones de reacción se mantuvieron durante 24 h más. Tras finalizar la reacción, se añadió Et₃N seco para ajustar a pH = 7. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto final 15.

Esquema 4: ruta sintética de los compuestos descritos en la Tabla III (y en la Tabla II)

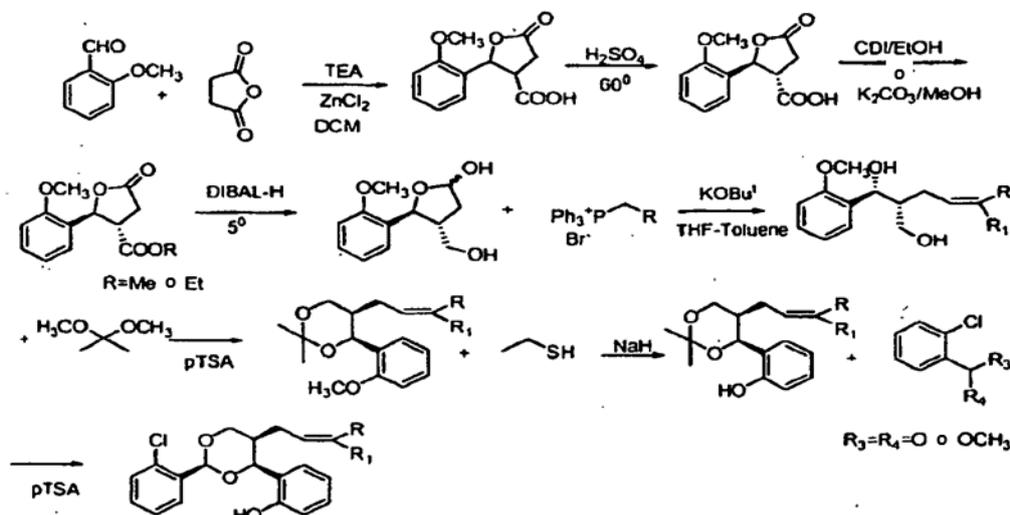
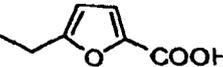


Tabla III

	R	R ₁
		H
		H
	H	COOH
		H

Ejemplo 10 Síntesis del modulador de PPAR 23 (SN23, Tabla II)

5 Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 23 (SN23, Tabla II) de acuerdo con el Esquema 4.

Reacción de Wittig Una cantidad de 10 g (22,56 mmol) BrPPh₃(CH₂)₄CO₂H se mezcló con 5,06 g (45 mmol) KOtBu en 60 ml de tolueno seco. La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad de 1,26 g de lactol racémico en 10 ml de THF anhidro y la reacción continuó durante 2 h. La elaboración, como en la preparación de 2-8 del Esquema 2.
10 Rendimiento: 3,3 g (bruto, y se usó como tal en la siguiente etapa).

Preparación de acetonida. El diol, obtenido en la etapa anterior, se disolvió en 40 ml de dimetoxipropano. Se añadió una cantidad de 25 mg de p-TsOH y la reacción se agitó durante 24 h. Se añadió una gota de trietilamina y la mezcla se evaporó. La mezcla en bruto se filtró en una columna de gel de sílice pequeña.
15 Rendimiento: 1,6 g

Desmetilación de acetonida Una cantidad de 1,91 ml de etanotiol (25,83 mmol) se mezcló con 50 ml de DMPU. Se añadió una cantidad de 51,7 mmol de NaH (2,06 g de una dispersión al 60 % en aceite) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 1,5 g de acetonida (4,3 mmol) en 7,5 ml de DMPU y la mezcla se agitó durante 2 h a 125 °C. La mezcla en bruto se vertió sobre agua-hielo, y se extrajo con 2 x 50 ml de DCM. La fase acuosa se acidificó con HCl 2 N, a continuación se extrajo con EtOAc, y finalmente se lavó con salmuera. La fase orgánica se evaporó para dar 1,6 g de hidroxi-acetonida.
20

Reacción con 2-clorobenzaldehído La hidroxi-acetonida (1,6 g, en bruto) se mezcló con 2 ml de 2-clorobenzaldehído, 8 ml de tolueno anhidro, y 50 mg de pTsOH. La mezcla se agitó durante 24 h, se evaporó, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.
25 Espectro de masas (electropulverización, modo negativo): [M-H]⁻ = 415

Ejemplo 11 Síntesis del modulador de PPAR 17 (SN17, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 17 (SN17, Tabla II) de acuerdo con el Esquema 4.

Una cantidad de 100 mg (0,31 mmol) de acetonida racémica se mezcló con 1 ml de tolueno y 10 mg de ácido p-toluenosulfónico. A la mezcla se añadieron 2 equiv. (0,62 mmol, 122 mg) de 4-fenilaminobenzaldehído. La mezcla se agitó durante 24 h y se evaporó usando una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se purificó en una columna de gel de sílice en miniatura, usando metanol (1)/DCM(19). Las fracciones puras se identificaron mediante TLC, se recogieron, se evaporaron y se analizaron mediante HPLC y espectrometría de masas.
35

40 Síntesis del éster metílico del ácido o-metoxiparacónico:

a) A una solución agitada de ácido (5 g, 21,18 mmol) en DMF (150 ml) se añadió K₂CO₃ (29,2 g, 211,8 mmol) seguido por yoduro de metilo (6,01 g, 42,3 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), CH₂Cl₂ (30 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml) y la combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para obtener el éster, que fue lo suficientemente puro para usarlo en una reacción adicional. (Rendimiento: 4,34 g, 81,9 %).
45

b) A una solución agitada del ácido 5 (10 g, 42,3 mmol) en éter seco (60 ml) se añadió una solución de diazometano recientemente preparada (200 ml de solución, generado a partir de 10 g de nitrato metil urea) a 0 °C y se agitó durante 30 min a t.a. Tras completar la desaparición del material de partida, se evaporó el éter para obtener el éster 6, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación. (Rendimiento: 9,8 g, 98 %). Aceite viscoso de color amarillo
50 RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,38-7,22 (2H, m), 6,94-6,82 (m, 2H), 5,79 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,36-3,24 (m, 1H), 2,9-2,8 (m, 2H).
55

Ejemplo 12 Síntesis del modulador de PPAR 34 (SN34, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 34 (SN34, Tabla II).

Una mezcla del diol 7 (0,4 g, 1,36 mmol) y clorobenzaldehído dimetilacetal (0,28 g, 1,63 mmol) en tolueno seco (2 ml) se agitó durante la noche en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (-5 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la completa desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ sólido; la solución se decantó de la mezcla de reacción y se concentró en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el acetal bencilidina.

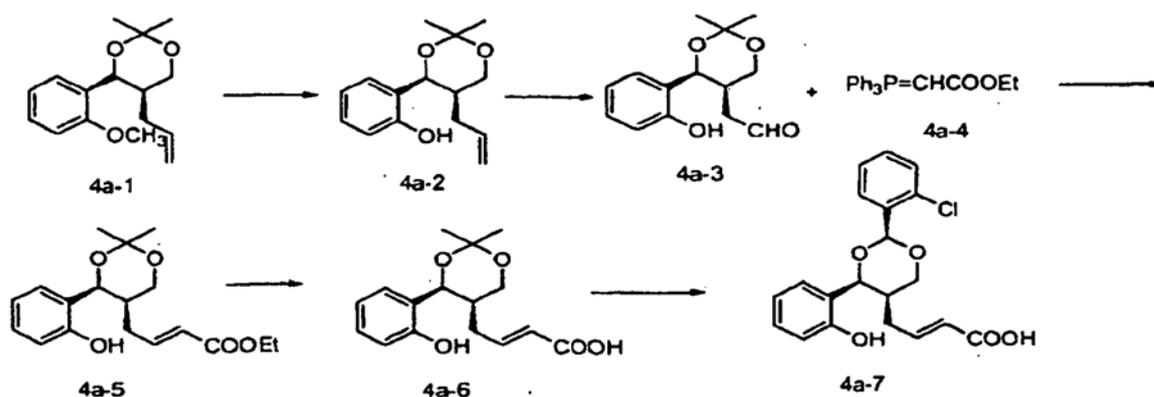
Rendimiento: 0,31 g (59 %)

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,2 (m, 3H), 6,87 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,72 (d, J = 15, 6 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 15,6 Hz, 2H), 4,1 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,68-2,56 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

A una solución de este compuesto (0,2 g, 0,48 mmol) en THF:H₂O (4 ml, 3:1), se añadió LiOH·H₂O (0,3 g, 7,15 mmol), metanol (0,5 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHSO₄ y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera (10 ml), se evaporó en un evaporador rotatorio y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna. Rendimiento: 95 mg (51 %)

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,2 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,9 (t, J = 7,5, 6,6 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,67 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,18 (dd, J = 11,32 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,09 (m, 2H). EM: 411 (M+Na)⁺

Esquema 4a



Ejemplo 13 Síntesis del modulador de PPAR 25 (SN25, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 25 de la Tabla II.

Etanotiol (0,7 ml, 9,5 mmol) se añadió a una suspensión en agitación de NaH (60 % en aceite) (0,38 g, 9,5 mmol) en DMF seco (8 ml) a 0-5 °C y se agitó durante 20-30 min. El compuesto 4a-1 (0,25 g, 0,95 mmol) en DMF seco (2 ml) se añadió lentamente gota a gota a la mezcla anterior manteniendo la temperatura. La temperatura de la masa de reacción aumentó a 120-130 °C y se mantuvo durante 6-8 h. Tras finalizar la reacción, la masa se enfrió a 0-5 °C y se inactivó con HCl 1 N (1 ml) ajustando el pH 4-5. El compuesto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y se separó la capa acuosa. La combinación de fracciones orgánicas se recogió, se lavó con salmuera, agua, se secó con sulfato de sodio (2 g), se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4a-2 puro (acetato de etilo:hexano; 2,5:7,5). Rendimiento: 155 mg (rendimiento de 65,6 %).

El Compuesto 4a-2 (0,15 g, 0,6 mmol) se disolvió en una mezcla de acetona y agua en la relación de 8:2 (10 ml). A la mezcla anterior, OsO₄ (cantidad catalítica, 0,05 M) y se añadió NMO (0,14 g, 1,2 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 8-10 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Tras finalizar la reacción, se inactivó mediante una disolución saturada de Na₂S₂O₅ (3 ml). El disolvente acetona se eliminó a vacío y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La combinación de fracciones orgánicas se recogió, se lavó con salmuera, agua, se secó con sulfato de sodio (2 g), se concentró a vacío.

A una solución del producto en bruto (un diol no representado en el esquema) en una mezcla de THF: H₂O (8:2, 10 ml), Se añadió NaIO₄ (0,27 g, 1,8 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 1 h. Tras finalizar la reacción se inactivó mediante una disolución saturada de Na₂S₂O₅ (3 ml). El compuesto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y se separó la capa acuosa. La combinación de fracciones orgánicas se recogió, se lavó con salmuera, agua, se secó con sulfato de sodio (2 g), se concentró a vacío. El producto en bruto 4a-3 se procesó para reacción adicional.

A una solución del compuesto 4a-3 en benceno seco (10 ml), se añadió iluro de C2-Wittig (0,15 g, 0,42 mmol). La masa de reacción se mantuvo en agitación bajo condiciones inertes durante 2-3 h a temperatura ambiente. El exceso de benceno se eliminó en un evaporador rotatorio y de esta forma el compuesto en bruto resultante 4a-5 se sometió a purificación mediante cromatografía en columna. (acetato de etilo: hexano; 0,5:9,5).

Rendimiento: 0,11 g (95 %)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,2-7,1 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,85-6,6 (m, 4H), 5,8-5,69 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,15-4,0 (q, J = 6,1 Hz, 8,74, 3H), 3,80-3,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,7-2,55 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 6H), 1,25-1,11 (t, J = 6,1 Hz, 3H), Masa: 343,1 (M₊+Na)

A una disolución del compuesto 4a-5 (0,11 g, 0,34 mmol) en una mezcla de THF: H₂O (8:2, 5 ml), Se añadió LiOH·H₂O (0,1 g, 2,4 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 8-10 h. Tras finalizar la reacción se inactivó mediante una disolución saturada de NaHSO₄ (1 ml) ajustando el pH a 4-5. El compuesto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y se separó la capa acuosa. La combinación de fracciones orgánicas se recogió, se lavó con salmuera, agua, se secó con sulfato de sodio (2 g), se concentró a vacío. El producto en bruto 4a-6 se procesó para reacción adicional.

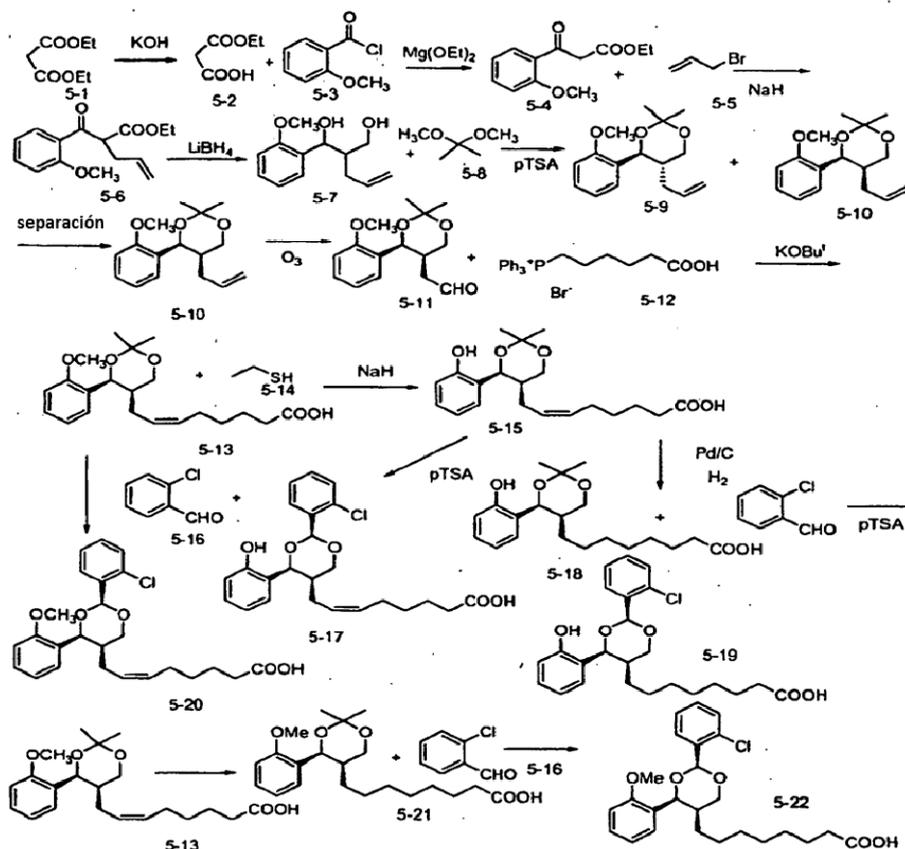
El Compuesto 4a-6 (85 mg, 0,29 mmol) se disolvió en THF, y se añadió una cantidad catalítica de pTsoH a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 6-8 h. o-Clorobenzaldehído (81 mg, 0,58 mmol) se añadió a la masa de reacción; se añadió de nuevo una cantidad catalítica de pTsoH. Las condiciones de reacción se mantuvieron durante 5-6 h más. Tras finalizar la reacción se añadió Et₃N seco ajustando el pH = 7. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto final 25 (Tabla II). (acetato de etilo : hexano; 3,5:6,5).

Rendimiento: 35 mg (32 %)

La pureza del compuesto anterior determinada por HPLC es 79,2 %, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto puro (pureza del 98 %, 15 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85-7,69 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,5-7,30 (m, 4H), 7,19-7,08 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,08-7,0 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,99-6,70 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), δ 5,9-5,75 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,5 (s, 1H), 4,4-4,1 (s, amplio, 2H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,9-2,7 (m, 1H), 2,35-2,19 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,1-1,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H). Masa: 374,1 (M₊₊H) HPLC: 98,93 % (TR: 4,12)

Esquema 5



Ejemplo 14 Síntesis del modulador de PPAR 37 (SN37, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador PPAR 37 de la Tabla II de acuerdo con el Esquema 5.

Preparación de hidrogenomalonato de etilo 5-2 en el esquema 5:

A una solución en agitación de malonato de dietilo (20 g, 0,125 moles) en etanol (100 ml) a t.a., una solución de KOH al 85 % KOH (7 g, 0,125 moles) en etanol (30 ml) se añadió con enfriamiento ocasional. Después de 20 min, la mezcla se acidificó con HCl conc. y se filtró. La torta de filtro (KCl) se lavó con etanol (50 ml). La combinación de filtrados se concentró, y el líquido residual se sometió a cromatografía en columna (hexano-EtOAc: 85:15) para dar 1 (14,7 g, 87 %). RMN¹H (CDCl₃): 1,22 (3H, t), 3,39 (2H, s), 4,39-4,41 (2H, c).

Preparación del ceto éster 5-4:

A una suspensión de 14,34 g de etóxido de magnesio (0,13 moles) en THF seco (100 ml) se añadieron 10,5 g de hidrogenomalonato de etilo 1 5-2 (0,08 moles) y se calentó a temperatura de reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de cloruro de 2-metoxibenzoílo 2 (14,59 g; 0,085 moles) en THF seco (25 ml) se añadió a una velocidad tal que la temperatura de reacción no superó 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche y se dejó reposar durante dos días. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó para obtener el producto en forma de un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (hexano-EtOAc: 95:5) para obtener el producto (4,33 g, rendimiento del 25 %). El producto se confirmó mediante datos espectrales. RMN¹H (CDCl₃): 1,23 (3H, t), 3,85 (5H, s), 4,10-4,22 (2H, c), 6,90-7,05 (2H, m), 7,42-7,51 (1H, m), 7,69-7,80 (1H, d).

A una suspensión en agitación de hidruro sódico (60 %, 0,9 g, 0,08 moles) en THF seco (40 ml), el éster acetilado (4,33 g, 0,019 moles) se añadió gota a gota a 0-10 °C y se agitó durante 15 min. Se añadió bromuro de alilo 3 (2,30 g, 0,019 moles) a la mezcla de reacción a t.a. y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3-4 h. La mezcla reacción se enfrió y se añadió una solución de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (n-hexano-EtOAc: 95:5) para obtener 4 (2,5 g, rendimiento del 50 %). RMN¹H (CDCl₃): 1,15 (3H, t), 2,61-2,72 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,05-4,11 (2H, c), 4,30-4,33 (1H, m), 4,92-5,10 (2H, m), 5,78-5,81 (1H, m), 6,92-7,15 (2H, m), 7,40-7,49 (1H, m), 7,71775 (1H, d).

Preparación del diol (5-7):

A la suspensión enfriada de borohidruro de litio (0,83 g, 0,038 moles) en THF seco (15 ml) se añadió la solución enfriada del cetoéster alquilado 4 5-4 (2,5 g, 0,0095 moles) en THF seco (25 ml) a una velocidad tal que la temperatura no superó 10 °C. La agitación continuó durante 4-5 h a t.a. y el progreso de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 mediante la adición de HCl 2 N; se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, agua, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó para obtener la mezcla de reacción *cis* y *trans* del diol 5 5-7 (2 g, rendimiento del 94 %) y continuó a la siguiente etapa sin más purificación. HPLC: *cis* 77,318 %, tiempo de retención 20,244 min.; *trans* 22,682 %, tiempo de retención 22,337 min. (Las condiciones de HPLC se mencionan en el cromatograma).

Preparación de la acetónida 5-10:

Una solución del diol 5-7 (2 g, 0,009 mmoles), 2,2-dimetilpropano (15 ml, 0,12 mmoles), cantidad catalítica pTSA (10 mg) se agitó a t.a. durante 4-5 h y el progreso de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se neutralizó con Et₃N. El exceso de DMP se eliminó a vacío y la mezcla oleosa *cis-trans* se separó mediante cromatografía en columna para obtener 6b 5-10 (0,925 g, rendimiento del 40 %). RMN¹H (CDCl₃): 1,51 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,62-1,80 (2H, m), 2,25-2,41 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,08-4,11 (1H, m), 4,85-4,96 (2H, m), 5,35 (1H, d, J = 2,3), 5,41-5,62 (1H, m), 6,75-6,81 (1H, d), 6,90-6,97 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m).

Preparación de 1,3-dioxanoaldehído (Ozonolisis) 5-11:

Se hizo pasar O₃ a través de una solución de acetónida 5-10 (0,93 g, 0,004 moles) en DCM seco (10 ml) a -78 °C hasta que apareció un color azul permanente. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta que desapareció el color azul. Una solución de TPP (1,1 g, 0,0043 moles) en DCM (5 ml) se añadió a la solución incolora a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El progreso de la mezcla de reacción se controló mediante TLC. El disolvente se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el aldehído 7 (0,5 g, rendimiento del 54 %). RMN¹H (CDCl₃) δ 1,50 (3H, s), 1,54 (3H, s), 2,23 (1H, dd), 2,44 (1H, m), 2,75-2,80 (1H, m), 3,65 (1H, dd), 3,81 (3H, s), 4,21-4,22 (1H, dd), 5,39 (1H, d, J = 2,2), 6,90 (1H, d), 6,95-6,97 (1H, t), 7,18-7,21 (1H, m), 7,39-7,40 (1H, d), 9,45 (1H, s). IR (cm⁻¹): 2992, 2933, 2720, 1723, 1595, 1491, 1462, 1379, 1239 y 1197.

Preparación de la sal de Wittig 5-12:

Una solución de ácido 6-bromohexenoico (3 g, 0,0512 moles) y trifetilfosfina 4,8 g, 0,018 moles) en acetona seca (50 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 20-24 h y el exceso de disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar como resultado un aceite incoloro que se trituró con benceno seco y se lavó sucesivamente con benceno seco y éter (3 veces cada uno). Durante el procedimiento de lavado, el material cristalizado se secó a presión reducida para dar la sal de Wittig en forma de un polvo microcristalino (3.6 g, rendimiento del 55 %).

Preparación del ácido (1,3-dioxano-5-il) carboxílico 2,4-sustituido (SN37, Tabla II) (producto de Wittig) 5-13:

Una solución de hidruro de sodio (60 %, 0,364 g, 0,0152 moles) en THF seco (5 ml) se añadió a una solución en agitación de sal de Wittig 8 5-12 (0,95 g, 0,002 moles) en THF seco (10 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 30 min. A continuación se añadió la solución del aldehído 7 5-11 (0,5 g, 0,0019 moles). La reacción se mantuvo en agitación durante 36 h. Tras finalizar la reacción, se añadió agua, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La solución acuosa se lavó con acetato de etilo y se acidificó hasta pH 2 con HCl al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexano: acetato de etilo -75:25) para dar el producto de Wittig 9 5-13 (0,2 g, rendimiento del 35 %). RMN ¹H (CDCl₃): s) 1,49 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,40-1,49 (4H, m), 1,55-1,95 (4H, m), 2,22-2,48 (3H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,05-4,15 (1H, m), 5,12-5,42 (2H, m), 5,35 (1H, d, J=2,30), 6,75-6,80 (1H, d), 6,92-6,99 (1H, t), 7,21-7,25 (1H, m), 7,40-7,47 (1H, d). LC/MS: Pureza 91 % y masa: 385 (M + Na).

Ejemplo 15: Síntesis del modulador de PPAR 36 (SN36, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador de PPAR 36 de la Tabla II (ácido 2,2-dimetil-4-(2-hidroxifenil)-1,3-dioxano-5-il-carboxílico) (5-15) (desprotección del grupo metoxi):

Se añadió etanotiol (0,13 g, 0,00203 moles) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ a una suspensión en agitación de hidruro de sodio (60 %, 1 g, 0,004167 moles) en DMPU (5 ml). Después de 30 min. se añadió una solución del compuesto 5-13 (0,00055 moles) en DMPU. La mezcla se calentó a 120 °C durante 2-3 h, se enfrió, se vertió sobre hielo-agua y la mezcla acuosa se lavó con DCM. La capa acuosa se acidificó hasta pH 5 con HCl al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se evaporó. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexano: acetato de etilo -75:25) para dar el producto de Wittig 5-15 (0,6 g, rendimiento del 66 %). RMN ¹H (CDCl₃): 1,51 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,22-1,34 (4H, m), 1,52-2,00 (4H, m), 2,21-2,34 (2H, t), 2,53-2,69 (1H, m), 3,79-4,11 (2H, m), 5,15-5,40 (2H, m), 5,38-5,40 (1H, d, J = 2,40), 6,70-6,95 (3H, m), 7,05 - 7,15 (1H, m), 8,20-8,30 (1H, amplio). LC/MS: Pureza 99 % y masa: 371 (M + Na).

Ejemplo 16: Síntesis del modulador de PPAR 35 (SN35, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador de PPAR 35 de la Tabla II (ácido [2,4,5-cis]-2-o-clorofenil-4-o-metoxifenil-1,3-dioxano-5-il)octenoico - (5-20 esquema 5):

Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (50,48 mg, 0,359 mmoles), p-TSA (cantidad catalítica, 5 mg) y compuesto de acetona 5-15 (130 mg, 0,359 mmoles) se agitó en 4 ml de tolueno seco durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla se sometió a cromatografía en columna (hexano-EtOAc: 80:20) para dar el producto 5-20 (55 mg, rendimiento del 34,3 %). RMN ¹H (CDCl₃, δ): 1,21-2,03 (8H, m); 2,25 (2H, t, J=7,554 Hz); 2,28 (1H, m); 3,83 (3H, s); 4,16 (2H, m); 5,13-5,38 (2H, m); 5,41 (1H, d, J=2,266 Hz); 6,03 (1H, s); 6,81 (1H, d, J=7,554 Hz); 6,93 (1H, t, J=7,55 Hz); 7,14-7,36 (4H, m); 7,43 (1H, t, J=6,043 Hz); 7,82 (1H, d, J = 7,554 Hz). CL-EM: Pureza 89,19 % (71,05 +18,14, dos diastereómeros) y masa 462 (M+18).

Ejemplo 17: Síntesis del modulador de PPAR 38 (SN38, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador de PPAR 38 de la Tabla II (ácido [2,4,5-cis]-2-o-clorofenil-4-o-metoxifenil-1,3-dioxano-5-il)octenoico - (5-21):

- A la solución del compuesto de olefina 5-13 (150 mg, 0,414 mmol) en 5 ml de acetato de etilo seco, se añadió cuidadosamente 10 mol% de Pd al 10 % - C (44 mg). La mezcla de reacción se dejó en agitación bajo atmósfera de H₂ durante 1,5-2 h. Tras finalizar la reacción, la mezcla se filtró a través de celite y la torta (Pd-C) se lavó con acetato de etilo seco (2 X 5 ml). La combinación de filtrados se concentró, y el líquido residual se sometió a cromatografía en columna (hexano-EtOAc: 80:20) para dar el producto 5-21 (SN38) (80 mg, rendimiento de 53,05 %). RMN ¹H (CDCl₃, δ): 1,06-1,60 (12H, m); 1,46 (3H, s); 1,53 (3H, s); 1,67 (1H, m); 2,25 (2H, t, J=7,554 Hz); 3,76 (1H, d, J=10,009 Hz); 3,81 (3H, s); 4,15 (1H, d, J=8,687 Hz); 5,32 (1H, d, J=2,455 Hz); 6,77 (1H, d, J=7,365 Hz); 6,92 (1H, t, J=7,554 Hz); 7,16 (1H, t, J=6,043 Hz); 7,38 (1H, d, J = 5,854 Hz).

Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (34,25 mg, 0,247 mmoles), p-TSA (cantidad catalítica, 3 mg) y compuesto de acetonida 12 5-21 (80 mg, 0,34 mmoles) se agitó en 3 ml de tolueno seco durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla se sometió a cromatografía en columna (hexano-EtOAc: 80:20) para dar el producto 13 5-22 (50 mg, rendimiento del 45,09 %).

RMN¹H (CDCl₃, δ): 1,08-1,92 (13H, m); 2,26 (2H, t, J=7,554 Hz); 3,83 (3H, s); 4,20 (2H, m); 5,36 (1H, d, J=2,266 Hz); 6,02 (1H, s); 6,81 (1H, d, J=7,554 Hz); 6,92 (1H, t, J=7,554 Hz); 7,15-7,36 (4H, m); 7,42 (1H, t, J=7,554 Hz); 7,81 (1H, d, J = 7,554 Hz).

CL-EM: Pureza 87,53 % y masas 464 (M+18).

Ejemplo 18: Síntesis del modulador de PPAR 24 (SN24, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador de PPAR 24 de la Tabla II f (ácido [2,4,5-c/s]-2-o-clorofenil-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan5-il)octenoico (5-17).

Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (48,47 mg, 0,344 mmoles), p-TSA (cantidad catalítica, 5 mg) y compuesto de acetonida (120 mg, 0,344 mmoles) se agitó en 4 ml de tolueno seco durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla se sometió a cromatografía en columna (hexano-EtOAc: 80:20) para dar el producto 5-17 (40 mg, rendimiento del 27 %). RMN¹H (CDCl₃, δ): 1,13-2,80 (11H, m); 4,10-4,37 (2H, m); 5,17-5,41 (2H, m); 5,44 (1H, d, J=2,340 Hz); 6,00 (1H, s); 6,74-7,74 (8H, m).

CL-EM: La pureza es 94,43 % (diastereómeros, 80,12+14,31 respectivamente) y masa 448 (M+18).

Ejemplo 19 Síntesis: Síntesis del modulador de PPAR 31 (SN31, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador de PPAR 31 de la Tabla II (ácido [2,4,5-c/s]-2-o-clorofenil-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan5-il)octanoico. (5-19)

A la solución de la olefina 5-15 (60 mg, 0,172 mmol) en 3 ml de acetato de etilo seco, 10% mol (19 mg, 0,0172 mmol) se añadió Pd al 10 % - C. La mezcla de reacción se dejó en agitación bajo atmósfera de H₂ durante 8 h. Tras finalizar la reacción, la mezcla se filtró a través de celite y la torta (Pd-C) se lavó con acetato de etilo seco (2 X 5 ml). La combinación de filtrados se concentró, y el líquido residual se sometió a cromatografía en columna (hexano-EtOAc: 80:20) para dar el producto 5-18 (40 mg, rendimiento del 66,29 %).

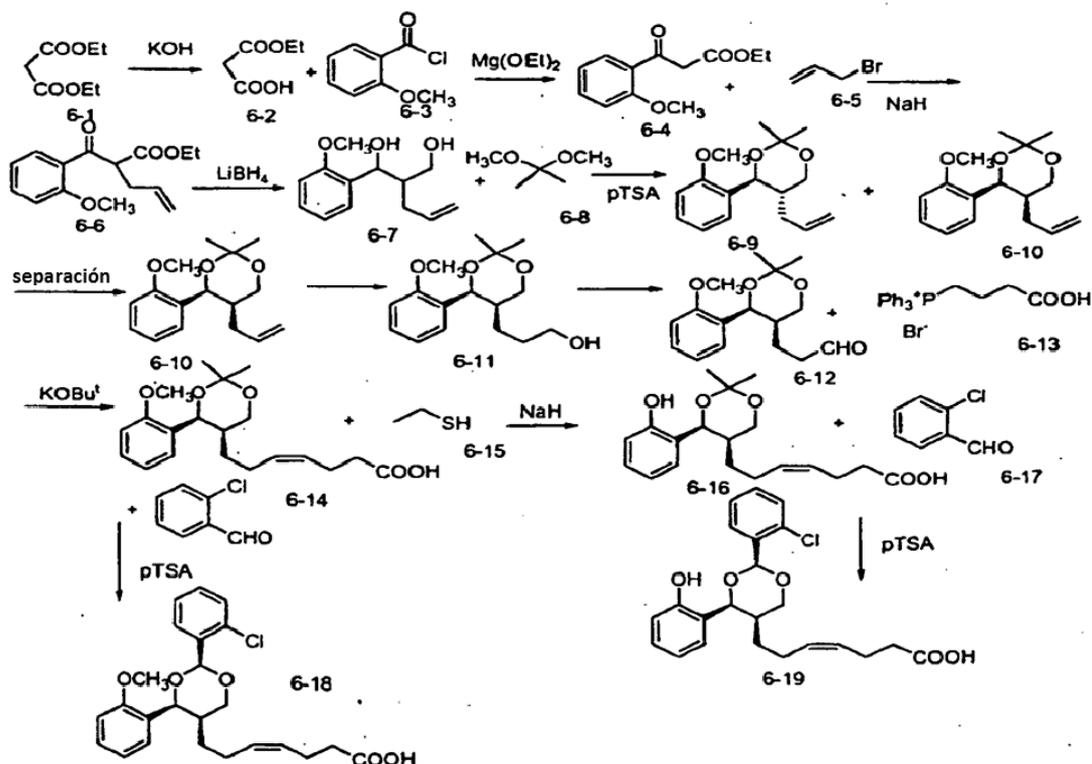
RMN¹H (CDCl₃, δ): 1,05-1,88 (13H, m); 1,54 (3H, s); 1,58 (3H, s); 2,29 (2H, t, J=7,031 Hz); 3,86 (1H, d, J=11,719 Hz); 4,15 (1H, d, J=12,5 Hz); 5,36 (1H, d, J=2,344 Hz); 6,82 (3H, m); 7,12 (1H, m); 8,32 (1H, amplio).

Una mezcla de 2-clorobenzaldehído (16 mg, 0,114 mmoles), p-TSA (cantidad catalítica, 3 mg) y compuesto de acetonida 15 5-18 (40 mg, 0,114 mmoles) se agitó en 3 ml de tolueno seco durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla se sometió a cromatografía en columna (hexano-EtOAc: 80:20) para dar el producto 16 5-19 (20 mg, rendimiento del 40,28 %).

RMN¹H (CDCl₃, δ): 1,07-2,35 (13H, m); 2,98 (2H, t, J=7,554 Hz); 3,65-4,41 (2H, m); 4,62 (1H, d, J=10,575 Hz); 5,90 (1H, s); 6,77-7,66 (8H, m).

CL-EM: Pureza 85 % y masas 450 (M+18).

Esquema 6



5 Ejemplo 20: Síntesis del modulador de PPAR 32 (SN32, Tabla II)

Este ejemplo describe la síntesis del modulador de PPAR 32 de la Tabla II

10 A una solución del alqueno 6-10 (descrito anteriormente en 5-10) (1,2 g, 4,5 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (0,34 g, 4,5) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura. A esta mezcla se añadió NaOH 3 N (3 ml) y H_2O_2 al 30 % (1 ml) a 0 °C y con agitación continua durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 ml). La combinación de capas orgánicas se evaporaron a vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexanos; 2:8).

15 Rendimiento: 0,9 g (70 %)

RMN^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,51-7,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,3-7,2 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,05-6,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,9-6,82 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,5-5,4 (s 1H), 4,25-4,19 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,92-3,78 (m, 4H), 3,53-3,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,85-1,70 (m, 1 H), 1,51 (d, $J = 11,3$ Hz, 6H), 1,32-1,0 (m, 4H).

20 Preparación de 6-12: IBX (0,525 g, 1,87 mmol) se disolvió en DMSO seco (1 ml) y se agitó durante 10 min a ta y se enfrió a 0 °C. A esto se añadió el alcohol 6 (0,35 g, 1,25 mmol) en THF seco THF (9 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter (10 ml), se agitó durante 20 min y se filtró. El filtrado se lavó con agua (2 x 10 ml), la capa de éter se secó (Na_2SO_4) y se concentró en un evaporador rotatorio. El producto se purificó mediante un filtro de columna para obtener el aldehído 6-12 (acetato de etilo:hexanos; 2:8).

25 Rendimiento: 300 mg (rendimiento de 86,4 %).

RMN^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 9,59 (s, 1H), 7,54-7,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,28-7,20 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,08-6,95 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,90-6,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), δ 4,26-4,21 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80-3,75 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,4-1,7 (m, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,45-1,40 (m, 2H).

30 Preparación de 6-14: El bromuro de (3-carboxipropil)trifenilfosfonio se secó a vacío a 100 °C durante 2-3 h. A una solución en agitación de bromuro de (3-carboxipropil)trifenilfosfonio (1,47 g, 3,43 mmol) en tolueno seco (10 ml), terc-butoxido de potasio (0,774 g, 6,89 mmol) se añadió en porciones a temperatura ambiente en condiciones inertes. La mezcla se calentó a 80 °C y la temperatura se mantuvo durante 30-40 min. La masa de reacción se enfrió a 50 °C y el aldehído (compuesto 6-12) (0,3 g, 1,07 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió gota a gota a la mezcla anterior. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Tras finalizar la reacción, la masa se enfrió a 0-5 °C y se inactivó con HCl 1 N (1 ml) ajustando el pH 4-5. El compuesto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y se separó la capa acuosa. La combinación de capas orgánicas se recogió y se secó con sulfato de sodio (2 g), se concentró al vacío. El

35

producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto 6-14 puro (acetato de etilo:hexano; 2:8).

Rendimiento: 325 mg (86 %).

5 RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,45-7,4 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,25-7,10 (t, J = 7,1, 1H), 6,95-6,85 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,80-6,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,40-5,30 (s, 1H), 5,25-5,10 (m, 2H), 4,2-4,1 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,85-3,8 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,35-2,05 (m, 4H), 1,75-1,5 (m, 3H), 1,50-1,45 (d, J=11,4 Hz, 6H), 0,85-0,75 (m, 2H).

Masa: 371,1 (M++Na).

10 Preparación de 6-16: Etanotiol (0,44 g, 7,17 mmol) se añadió a una suspensión en agitación de NaH al 60 % (0,287 g, 7,17 mmol) en DMF seco (10 ml) a 0-5 °C y se agitó durante 20-30 min. El compuesto 8 6-14 (0,25 g, 0,71 mmol) en DMF seco (2 ml) se añadió lentamente gota a gota a la mezcla anterior manteniendo la temperatura. La temperatura de la masa de reacción aumentó a 120-130 °C y se mantuvo durante 6-8 h. Tras finalizar la reacción, la masa se enfrió a 0-5 °C y se inactivó con HCl 1 N (1 ml) ajustando el pH 4-5. El compuesto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y se separó la capa acuosa. La combinación de fracciones orgánicas se recogió, se lavó con salmuera, agua, se secó con sulfato de sodio (2 g), se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 6-16 puro (acetato de etilo:hexano; 2,5:7,5).

Rendimiento: 155 mg (65 %).

20 El Compuesto 6-16 (130 mg, 0,38 mmol) se disolvió en THF (8 ml), y se añadió una cantidad catalítica de pTsoH a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 6-8 h. o-Clorobenzaldehído (109 mg, 0,77 mmol) se añadió a la masa de reacción; se añadió de nuevo una cantidad catalítica de pTsoH. Las condiciones de reacción se mantuvieron durante 5-6 h más. Tras finalizar la reacción se añadió Et₃N seco ajustando el pH = 7. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto final SN32 (Tabla II) 6-19. (acetato de etilo: hexano; 3,5:6,5).

25 Rendimiento: 65 mg (40 %).

La pureza según HPLC después de la cromatografía en columna es 80,3 % con impurezas cercanas. Esto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto con una pureza de 92,4 % según HPLC (20 mg obtenidos).

30 RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,7-7,6 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,10-7,0 (s, 1H), 6,99-6,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,80-6,60 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,85-5,80 (s, 1H), 5,25-5,10 (s a, 2H), 4,27-4,05 (dd, J = 6,4, 9,6 Hz, 2H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,0-1,65 (m, 3H), 1,29-1,1 (m, 2H).

Masa: 415,1 (M-H)

35 Pureza determinada mediante HPLC: 92,48 % (columna: waters novapak 3,9 x 300 mm; fase móvil: 70 % CH₃CN + 30 % de tampón acetato de amonio; TA: 2,472).

40 Se sintetizó un análogo adicional de la siguiente forma: El Compuesto 6-14 (90 mg, 0,25 mmol) se disolvió en una mezcla de THF: HCl 0,2 N (10 ml, 9:1) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó en un evaporador rotatorio para obtener 68 mg de producto bruto, que se utilizó en la reacción siguiente sin purificación.

45 El compuesto en bruto anterior (68 mg, 0,22 mmol) se disolvió en THF seco, a esta mezcla se añadió 2-clorobenzaldehído (61 mg, 0,44 mmol) y una cantidad catalítica de pTSA (~4 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la desaparición del material de partida, la mezcla se neutralizó con trietilamina (ajustando el pH = 7) y el disolvente se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 25 % en hexano) para obtener el compuesto 11.

Rendimiento: 32 mg (34 %).

50 RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,9-7,8 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,45-7,15 (m, 5H), 6,95-6,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,85-6,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,25 (s a, 2H), 4,2 (2, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,35-2,1 (m, 4H), 2,05-1,82 (m, 3H), 1,3-1,1 (m, 2H).

Masa: 429,1 (M-H)

55 pureza determinada mediante HPLC: 97,84 % (columna: waters novapak 3,9 x 300 mm; fase móvil: 70 % CH₃CN + 30 % tampón acetato de amonio (0,05 % AcOH; TA: 7,428).

Ejemplo 21 Ensayos de transactivación de PPARgamma

Cultivo celular, plásmidos y transfecciones

60 Este es un ejemplo de un ensayo de transactivación para determinar la activación de modulación de PPAR gamma.

65 Gal4-PPARgammaLBD (Helledie et al 2000), UASx4-TK luc (Chen y Evans, 1995) y CMV-beta-galactosidasa (disponible comercialmente, por ejemplo Clontech) se utilizaron en estos ensayos para mostrar la transactivación de PPAR gamma. La construcción indicadora UASx4-TK-luc (donde UAS significa secuencia activadora en dirección 5', por sus siglas en inglés) contiene cuatro elementos sensibles a Gal4. El plásmido Gal4-PPARgammaLBD codifica una proteína de fusión Gal4-DBD-PPARgamma-LBD (es decir, el dominio de unión a ADN, DBD, de Gal4 fusionado al

dominio de unión al ligando, LBD, de PPARgamma) que puede transactivar el plásmido indicador UASx4-TK-luc mediante su unión a UAS. El plásmido CMV-beta-galactosidasa (donde CMV es citomegalovirus) se usa para normalizar valores experimentales.

5 Los fibroblastos embrionarios de ratón (MEF) se hicieron crecer en medio basal AmnioMax (Gibco) suplementado con 7,5 % de Amniomax suplementado con C-100 (Gibco), suero de feto de ternera (FBS) al 7,5 %, glutamina 2 mM, 62,5 microg/ml de penicilina y 100 microg/ml de estreptomycin (medio de crecimiento). Como alternativa, células ME3 (Hansen et al., 1999) se hicieron crecer en DMEM suplementado con suero de ternera al 10 % (ST), 62,5 microg/ml de penicilina y 100 microg/ml de estreptomycin (medio de crecimiento). Las células se volvieron a sembrar en placas, normalmente en placas de 24 pocillos, de forma que en el momento de la transfección las células son confluentes en un 50-70 %.

15 Las células se transfectaron con Gal4-PPARgammaLBD (Helledie et al 2000), UASx4-TK luc (Chen y Evans, 1995) y CMV-beta-galactosidasa (disponible comercialmente, por ejemplo Clontech) usando Lipofectamin Plus (Invitrogen) o Metafectane (Biontex) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, por pocillo de una placa de 24 pocillos, UASx4TKluc (0,2 microg) Gal4-PPARgammaLBD (o pM-hPPARgamma-LBD; 0,1 microg) y CMV-beta-galactosidasa (0,05 microg) en 30 µl de DMEM (exento de suero y antibióticos) se mezcló con 30 microl de DMEM (exento de suero y antibióticos) que contenía 1 microl de metafecteneina. La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 20 min para permitir la formación de complejos de ácido nucleico-lípido y a continuación se añadieron aproximadamente 60 microl a cada pocillo que contenía las células confluentes en un 50-60 %. A continuación, las células se incubaron a 37 °C en una incubadora de CO₂ durante 6 a 12 horas y a continuación el medio se sustituyó por medio suplementado con antibióticos y la sustancia de interés (por ejemplo, ácido 4-(Z)-6-(2-o-clorofenil-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il) hexenoico, denominado en el presente documento como DPD, o rosiglitazona (Avandia) como control positivo, todos disueltos en DMSO) o un volumen comparable de DMSO (<0,5 % del volumen total de cultivo celular). DPD está disponible en el mercado o se puede sintetizar de acuerdo con el Ejemplo 1. Las células se recogieron después de 12 -24 horas y se midieron las actividades de la luciferasa y la beta-galactosidasa de acuerdo con protocolos normalizados.

20 La transactivación de PPAR fue más de 40 veces superior con la rosiglitazona (un agonista de PPARgamma conocido) que con DMSO en solitario, y aproximadamente 10 veces superior con ácido 4-(Z)-6-(2-o-clorofenil-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il) hexenoico 10 microM (véase "DPD" en la fig. 2). Así, el ácido 4-(Z)-6-(2-o-clorofenil-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il) hexenoico es un agonista de PPAR gamma.

30 No se observaron diferencias en la actividad de transactivación de PPAR gamma entre los enantiómeros del DPD purificados mediante HPLC quiral.

35 La Tabla II resume los resultados obtenidos con varios análogos de DPD (SN1) y compara sus actividades. "P" representa una actividad PPAR gamma similar a 10 microM comparado con DPD 10 microM (SN1 en la Tabla II). "P-" representa el mismo nivel de actividad de la sustancia ensayada a 30 microM, comparado con DPD 10 microM (es decir, menos potente); "P+" representa un nivel de actividad mayor de "P" y un nivel de actividad a 3 microM comparable con DPD 10 microM (es decir, más potente); "P++" representa un nivel de actividad a 3 microM superior al de DPD 10 microM pero a 1 microM menor que el de DPD 10 microM; y "P+++" representa un nivel de actividad a 1 microM comparable el de DPD 10 microM. "-" significa que el ensayo no se ha realizado.

45 Cuando se realizó este ensayo esencialmente como se ha descrito anteriormente, pero con el PPAR gamma humano de longitud completa en lugar de con el dominio de unión a ligando del PPAR gamma, se observó que la activación del hPPARg2 de longitud completa era un 64 % del control positivo Avandia (Fig. 3).

Ejemplo 22 Ensayos de transactivación de PPARdelta

50 Este ejemplo describe un ensayo de transactivación para determinar la activación de modulación de PPARdelta.

55 Se ensayaron el DPD y otros ligandos para determinar su capacidad para transactivar PPARdelta esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. Sin embargo, la construcción de transactivación es mPPARdeltaLBD, donde el dominio de unión a ligando de PPAR delta sustituye el de PPAR gamma y L165041 (comercialmente disponible) se utiliza como agonista selectivo de PPARdelta en lugar de la rosiglitazona. En las condiciones utilizadas, se demuestra que L165041 aumentaba la transactivación de PPAR delta en aproximadamente 50 veces, mientras que DPD dio como resultado poco o ningún aumento en la transactivación (véase la fig. 2). De este modo, el DPD muestra selectividad para PPAR gamma.

60 Cuando se realizó este ensayo esencialmente como se ha descrito anteriormente, pero con el PPAR delta humano de longitud completa en lugar de con el dominio de unión a ligando del PPAR delta, activación de hPPARdelta de longitud completa, no se observó activación (Fig. 4), confirmando la selectividad de DPD por PPAR gamma.

Ejemplo 23 Ensayos de transactivación de PPARalfa

65 Este ejemplo describe un ensayo de transactivación para determinar la activación de modulación de PPARalfa.

Se ensayaron el DPD y otros ligandos para determinar su capacidad para transactivar PPARalfa esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. Sin embargo, la construcción de transactivación es mPPARalphaLBD, donde el dominio de unión a ligando de PPAR alfa sustituye el de PPAR gamma y GW7647 (comercialmente disponible) se utiliza como agonista selectivo de PPARalfa en lugar de la rosiglitazona. En las condiciones utilizadas, se demuestra que GW7647 aumentaba la transactivación de PPAR alfa en aproximadamente 2 veces, mientras que DPD no dio como resultado la transactivación (véase la fig. 2). De este modo, el DPD muestra selectividad para PPAR gamma.

Ejemplo 24 RXR Ensayos de transactivación

Este ejemplo describe un ensayo de transactivación del ácido retinoico X.

Se ensayaron los compuestos para determinar su capacidad para transactivar RXR esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. Sin embargo, la construcción de transactivación es hRXR α LBD, donde el dominio de unión al ligando RXR sustituye el del PPAR gamma y el ácido {4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5, 6, 7, 8-tertrahidro-2-naftil)etenil]benzoico} (LG1069, comercialmente disponible) se utiliza como agonista selectivo de RXR en lugar de la rosiglitazona. En las condiciones utilizadas, se demuestra que LG1069 aumenta la transactivación de RXR en aproximadamente 5 veces, mientras que DPD no dio como resultado la transactivación (véase la fig. 2). De este modo, el DPD muestra de nuevo selectividad para PPAR gamma.

Ejemplo 25 Ensayos de diferenciación de los adipocitos

Este ejemplo describe un ensayo para determinar la diferenciación de los adipocitos. Los compuestos se ensayaron para determinar si inducen diferenciación de los adipocitos y también para determinar si inhiben la diferenciación de los adipocitos.

Cultivo celular y diferenciación

Los MEF se hicieron crecer en medio basal AmnioMax (Gibco) suplementado con 7,5 % de Amniomax suplementado con C-100 (Gibco), suero de feto de ternera (FBS) al 7,5 %, glutamina 2 mM, 62,5 μ g/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomycin (medio de crecimiento). En la confluencia, se indujo la diferenciación de los MEF en medio de crecimiento mediante la adición de dexametasona 1 microM (Sigma) isobutilmetilxantina 0,5 mM (Sigma), 5 microg/ml de insulina (Sigma) y compuesto de ensayo 10 microM disueltos en o DMSO en solitario. Posteriormente se renovó el medio cada 48 h con medio de crecimiento suplementado con 5 microg/ml de insulina y ligando o DMSO.

En resumen, para ensayar los compuestos como inductores de la diferenciación de los adipocitos, 3T3-L1 se hicieron crecer hasta confluencia en DMEM con suero de ternera al 10 % (ST), normalmente en placas de 24 pocillos. 2 días después de la confluencia (día 0), se indujo la diferenciación de las células con DMEM suplementado con suero de feto de ternera al 10 % (FBS), dexametasona 1 μ M y el compuesto de ensayo (01, 1 y 10 microM). BRL49653 (1,0 μ M disuelto en Me₂SO al 100 %) se utilizó como control positivo. Después de 48 h, las células se volvieron a alimentar con DMEM que contiene FBS al 10 % suplementado con el compuesto de ensayo o el control positivo. Desde el día 4, las células se hicieron crecer en DMEM con FBS al 10 % y el medio se cambió en días alternos hasta el día 8. En el día 8, las células se tiñeron con Oil Red O como se describe a continuación.

Para ensayar los compuestos como inhibidores de la diferenciación de los adipocitos, se hicieron crecer células 3T3-L1 como anteriormente hasta dos días después de la confluencia (designado como día 0), después de lo cual, se indujo la diferenciación de las células con DMEM que contenía suero de feto de ternera al 10 % (FBS), dexametasona 1 μ M (Sigma), metilisobutilxantina 0,5 mM (Sigma), 1 μ g/ml de insulina (Roche Molecular Biochemicals) y el compuesto de ensayo. Se indujo la diferenciación de las células en presencia del disolvente de los compuestos de ensayo que se utilizó como control positivo. Después de 48 h, las células se volvieron a alimentar con DMEM que contiene FBS al 10 % suplementado con el compuesto de ensayo o el control positivo. Desde el día 4, las células se hicieron crecer en DMEM con FBS al 10 % y el medio se cambió en días alternos hasta el día 8. En el día 8, las células se tiñeron con Oil Red O como se describe a continuación.

Tinción con Oil Red O

Las células cultivadas como se ha descrito anteriormente, se utilizaron para su tinción con Oil Red. Las placas se lavaron con PBS y las células se fijaron en paraformaldehído al 3,7 % durante 1 h y se tiñeron con oil red O tal como se describe en (Hansen et al 1999). La solución madre de Oil red O se preparó por disolución de 0,5 g de Oil Red O (Sigma) en 100 ml de isopropanol. La solución de trabajo de Oil red O se preparó por dilución de la disolución madre con agua (6:4) seguido de filtración.

DPD indujo muy poca tinción de color rojo en el ensayo de inducción. Como la tinción de color rojo es indicativa de la presencia de adipocitos, se puede inferir que DPD no induce la diferenciación de los adipocitos. Sin embargo, DPD no inhibe los adipocitos, ya que no muestra un efecto significativo en la inhibición de la diferenciación de los adipocitos. La Tabla II resume los resultados obtenidos con diferentes análogos del DPD (SN1), "0" representa resultados similares a

DPD, "-1" representa una diferenciación de los adipocitos aún menor, "+1" representa mayor diferenciación de los adipocitos (ambos relativos al DPD) y "-" significa no ensayado.

5 Un ensayo realizado esencialmente como se ha descrito anteriormente, pero usando preadipocitos humanos también demostró que DPD induce muy poca tinción de color rojo, similar a DMSO.

Ejemplo 26 Identificación de agonistas parciales comparado con agonistas completos

10 Este ejemplo describe un ensayo para determinar los agonistas parciales de agonistas de PPAR, que son especialmente deseables como compuestos farmacéuticos.

15 En resumen, los ensayos de transactivación se realizaron esencialmente como se describe en el Ejemplo 1 pero se añadió a cada pocillo Avandia 100 nM (un agonista completo), junto con concentraciones crecientes de compuestos de ensayo (o sin nada de compuesto como control). Los compuestos que reducen la transactivación mediante Avandia son agonistas parciales de PPAR. En la Tabla 5 se representan gráficamente los resultados.

20 Los agonistas parciales de PPAR gamma se identificaron con este ejemplo por su capacidad para desplazar un agonista de PPAR gamma conocido de su unión a PPAR gamma, por ejemplo, Avandina en este caso. Como alternativa, se pueden usar otros agonistas completos, por ejemplo L165041 300 nM para identificar agonistas parciales de PPAR delta usando el ensayo de transactivación tal como se ha descrito en el Ejemplo 2.

Ejemplo 27 Ensayo de desplazamiento del ligando agonista parcial de PPAR gamma

25 Se realizó un ensayo adicional para identificar agonistas parciales de PPAR gamma usando el ensayo de competición POLARSCREEN PPAR de Invitrogen, tal como sigue para el análisis de la unión al bolsillo de unión del ligando de PPAR gamma.

1. Dispensar 20 microl de compuesto de ensayo 2X en la cubeta
- 30 2. Añadir 20 microlitros de complejo PPAR-LBD/Fluormone Green 2X y mezclar
3. Incubar en la oscuridad durante 2 horas
- 35 4. Medir el valor de la polarización por fluorescencia
5. Como control, usar rosiglitazona (Avandia)

Los resultados con DPD comparado con AVANDIA se muestran en la Fig. 6.

40 Ejemplo 28 Ensayos de captación de glucosa

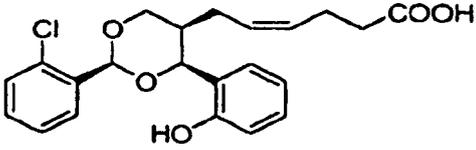
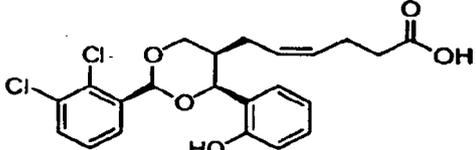
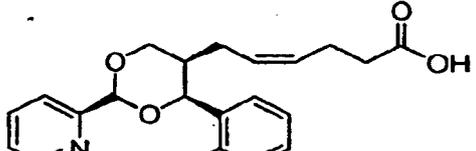
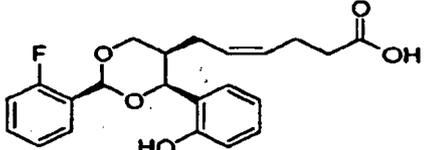
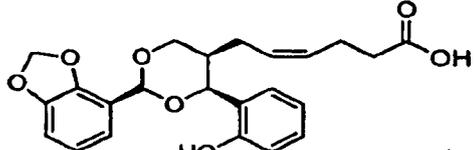
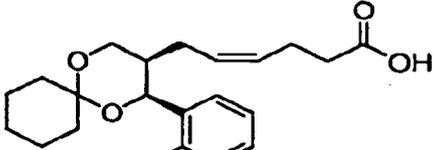
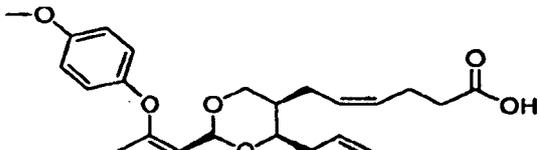
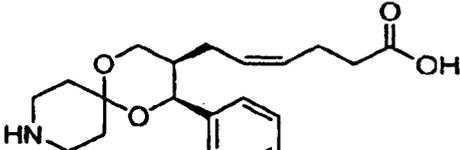
45 Este ejemplo ilustra que los compuestos identificados como agonistas de PPAR gamma también producen un efecto fisiológico en ensayos celulares, lo que se espera de un agonista de PPAR, concretamente un efecto sobre la captación de glucosa. Los ensayos de captación de glucosa son importantes para determinar la adecuabilidad de un compuesto para el tratamiento de la resistencia a la insulina.

50 En resumen, se hicieron crecer preadipocitos 3T3-L1 en placas de 12 pocillos hasta la confluencia. Las células se lavaron con DMEM exento de suero y se incubaron con 1 ml del mismo medio a 37 °C durante 1-2 h. A continuación, las células se lavaron con tampón de Krebs-Ringer- Hepes (KRP) y a continuación se incubaron con 0,9 ml de tampón KRP a 37 °C durante 30 min. Se añadió insulina a las células a una concentración final de 0, 0,3, 1 y 3 nM y se incubaron durante 15 min a 37 °C. La captación de glucosa se inició mediante la adición de 0,1 ml de tampón de Krebs-Ringer fosfato (KRP) suplementado con [³H] 2-desoxi-D-glucosa 10 mM (1 mCi/l). Después de una incubación de 10 minutos a 37 °C, el medio se aspiró y las placas se lavaron con PBS enfriado en hielo para finalizar la captación de glucosa inducida. Las células se lisaron con 0,5 ml de Triton X-100 al 1 % y se determinaron los niveles de radioactividad usando un contador de centelleo. En la Figura 7 se representan gráficamente los resultados.

55 En resumen, DPD y numerosos análogos citados en la Tabla II demuestran ser agonistas de PPAR gamma, mientras que la sustancia 10 parece ser un antagonista de PPAR gamma. Las sustancias 7 y 13 son análogos especialmente interesantes ya que muestran mayor potencia aunque causando poca o ninguna diferenciación de los adipocitos.

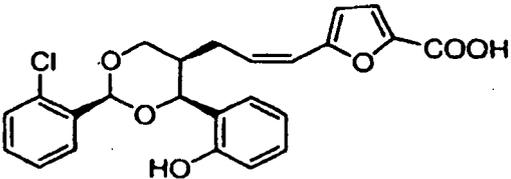
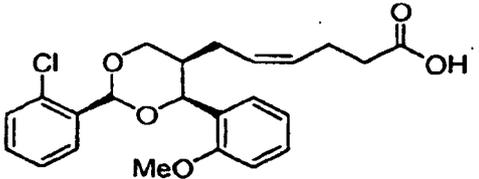
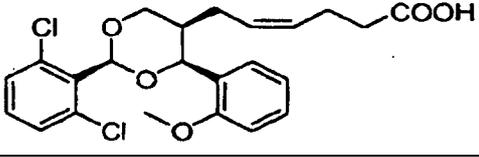
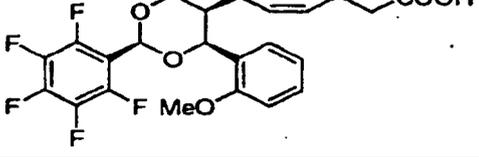
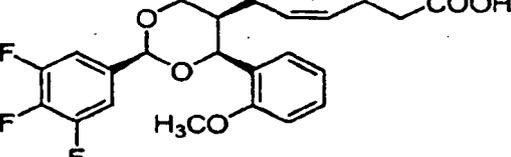
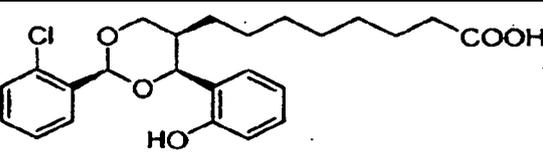
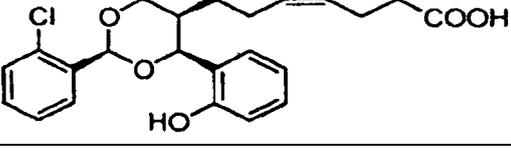
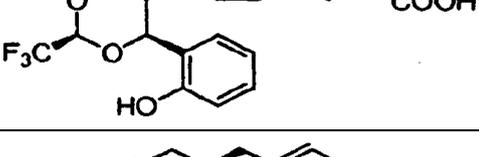
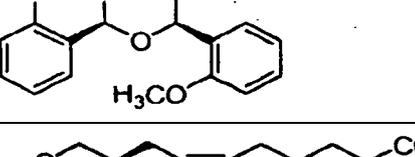
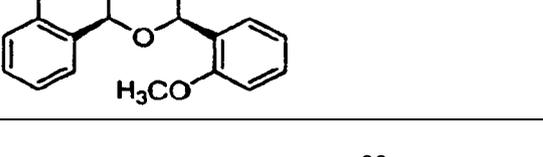
60

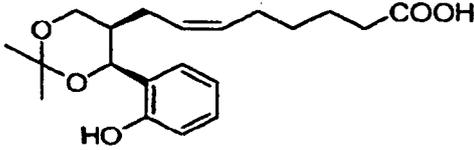
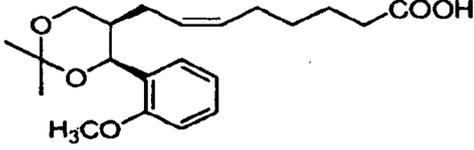
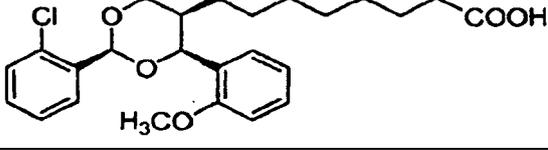
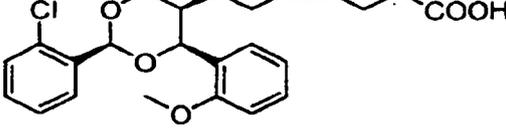
Tabla II

SN	Estructura	PPAR	Adip.
1		P	0
2		P	0
3			
4		P+	0
5		P-	0
6		P	0
7		P+++	0
8		Derivado de Boc inactivo	-1

SN	Estructura	PPAR	Adip.
9		P	0
10		Antagonista	0
11		P+	+1
12		P	-1
13		P+++	-1
14			
15			
16			

SN	Estructura	PPAR	Adip.
17	<p>anilloNHanillo</p>		
18		P	-1
19		P	0
20		P	0
21		P+	0
22			
23		P+	+1
24		P+	
25			

SN	Estructura	PPAR	Adip.
26			
27		Inactivo	
28		Inactivo	
29		P	
30		P	
31		P+	0
32		P++	
33		P	
34		P	
35		P	

SN	Estructura	PPAR	Adip.
36		Inactivo	
37		Inactivo	0
38		P+	
39			

Ejemplo 29 Actividad del receptor de tromboxano

5 Este ejemplo demuestra que aunque ambos enantiómeros de la sustancia 1 tienen actividad agonista de PPAR, solamente uno actúa como antagonista del receptor de tromboxano. Cada enantiómero del DPD (SN1 en la Tabla II) fue aislado mediante cromatografía quiral en las siguientes condiciones:

Columna: 250x4,6 mm Chiralpak AD-H 5 μ m
 Fase móvil: 80/20/0.1 n-Heptano/Etanol/Ácido trifluoroacético
 Caudal: 1 ml/min
 Detección: UV a 230 nm
 Temperatura: 25 °C

10 Las muestras se disolvieron en n-Heptano/Etanol 80/20

15 El Enantiómero 1 se eluye en primer lugar en la columna quiral y el Enantiómero 2 se eluye en segundo lugar en la columna quiral.

20 Se ensayaron los enantiómeros 1 y 2 en ensayos de unión de radioligando para determinar la unión al receptor de tromboxano esencialmente como se describe en Hedberg et al. (1988) J Pharmacol. Exp. Ther. 245:786-792 y Saussy et al. (1986) J. Biol. Chem. 261: 3025-3029. Mientras que se descubrió que el Enantiómero 1 era un potente ligando del receptor de tromboxano (CI50 0,841 nM), el enantiómero 2 no parece unirse (CI50 >10 nM).

25 Sería deseable tratar determinadas poblaciones de pacientes con un enantiómero que actúe como antagonista del receptor de tromboxano, en cuyo caso se administraría el enantiómero 1 (por ejemplo, donde se desean simultáneamente los beneficios de los antagonistas del receptor de tromboxano). Donde sea deseable no tener efectos sobre el receptor de tromboxano (por ejemplo, cuando no se necesitan efectos cardiovasculares adicionales, tal como cuando un paciente no necesita este tratamiento o cuando un paciente ya está recibiendo un tratamiento diferente), se administraría benéficamente el enantiómero 2.

Ejemplo 30 Inhibición de la proliferación de células cancerosas

30 Este ejemplo demuestra el efecto antiproliferativo del DPD sobre el crecimiento de células cancerosas e ilustra la utilidad de los análogos descritos en el presente documento para el tratamiento del cáncer.

35 Una línea celular de carcinoma de cuello de útero (HeLa) genomanipulada para expresar de forma estable actividad indicadora de un biosensor recombinante y una línea celular no de cáncer, HaCaT (Boukamp et al., 1988, J. Cell Biol 106(3):761-771) se utilizó con un kit Caspa Tag kit (disponible comercialmente, por ejemplo de Chemicon). La detección de la proliferación se realizó con un citómetro de flujo para cribado automatizado de alto contenido.

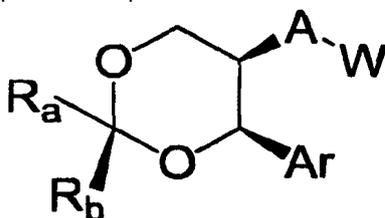
40 El DPD (Sustancia 1) se diluyó a 20 microM en medio de cultivo celular sin suero ajustado a DMSO al 1 %. La detección de eventos celulares se realizó por duplicado en placas de 96 pocillos después de 48 horas de tratamiento

en los canales FL2 (dilución de un marcador proliferativo) de un citómetro de flujo HTS (FACS Calibur HTS, Becton Dickenson). En el día 1, las células sembraron en placas de 96 pocillos. Las células se trataron con DPD y los controles adecuados el día 2 y el análisis se realizaron el día 4.

- 5 El DPD inhibió el 90 % de la proliferación de células HeLa a 20 microM. El DPD no tuvo efectos sobre la línea celular no de cáncer HaCaT, estableciendo de esta forma un efecto antiproliferativo selectivo sobre células cancerosas mediante DPD (SN1 en la Tabla II).

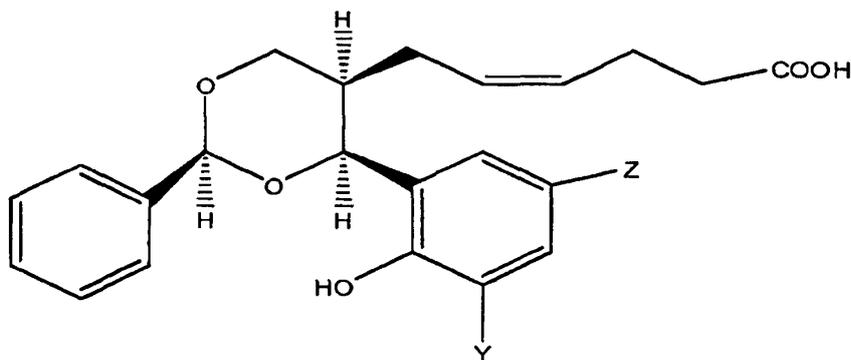
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 1,3-dioxano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección sensible al receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) seleccionada entre resistencia a la insulina, diabetes, síndrome metabólico, obesidad, pre-diabetes, diabetes, dislipidemia, y cicatrización de heridas, en la que el derivado está representado por la fórmula:



en la que

- 10 A es una cadena de carbono lineal o ramificada de 3 a 7 átomos de carbono con hasta 2 dobles enlaces;
W es COOH, OH, NH₂, SO₃H, OSO₃H, o un grupo aromático seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, piridina, furano, 2-metilpiridina y un dioxolano, cada uno opcionalmente sustituido con COOH, OH o NaH₂;
- 15 Ar es un fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por hidroxilo o metoxi en las posiciones orto, meta y/o para;
- y,
- 20 Ra y Rb son independientemente hidrógeno, alqueno C2-6, alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes halógeno, pentafluorofenilo, arilo o aril(C1-4)alquilo, estando dichos sustituyentes arilo o aril(1-4C)alquilo opcionalmente sustituidos con un máximo de cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6) lineal o ramificado, alquilen(C1-4)dioxi, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, alcanoiloxi(C2-6), alquiltio(C1-6), alcano(C1-6)sulfonilo, alcano(C1-6)ilamino y oxapolimetileno de 2 a 4 átomos de carbono, o Ra y Rb juntos formas polimetileno de 2 a 7 átomos de carbono, que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes alquilo(C1-4).
- 25 2. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la reivindicación 1, en la que A es una cadena de carbono lineal de 3 a 7 átomos de carbono, y W es COOH.
3. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha cadena de carbono incluye un doble enlace entre C2-C3 o C3-C4.
- 30 4. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que Ar es un grupo fenilo o naftilo sustituido con 2-OH o 2-OMe.
5. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que Ra es H y Rb es un grupo arilo seleccionado entre el grupo que consiste de fenilo, bencilo, 2-piridina o 3-piridina o 4-piridina, furano, bifenil 1-naftilo y bifenil 2-naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, OH, O-alquilo, amino, N-monoalquilo, N-dialquilo, nitroalquilo o tialquilo.
- 35 6. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es un derivado de 2,4-difenil-1,3-dioxano de la Fórmula II o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que la fórmula II está representada mediante:
- 40



en la que X se selecciona entre flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido, ciano, metoxi y nitro, o el grupo fenilo-X puede ser un derivado de cromeno opcionalmente sustituido; e Y y Z son individualmente hidrógeno o halógeno.

5 7. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la reivindicación 6, en la que los grupos en las posiciones 2, 4 y 5 del anillo de dioxano en el derivado representado por la fórmula I tienen estereoquímica relativa cis.

10 8. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en la que X se selecciona entre 2-flúor, 2-cloro, 2-bromo, 2-ciano, 2-trifluorometilo, 3-flúor, 3-cloro, 3-ciano, 3-nitro, 3-metoxi, 4-cloro, 4-ciano, 4-nitro y 4-metoxi; Y es hidrógeno o flúor; y Z es hidrógeno.

15 9. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la reivindicación 8, en la que X se selecciona entre 2-cloro, 3-cloro, 2-ciano, 4-ciano, 3-nitro y 4-nitro; e Y y Z son hidrógeno.

20 10. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho derivado es ácido 4-(Z)-6-(2-o-clorofenil-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il) hexenoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 11. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

A es una cadena de carbono lineal o ramificada de 3 a 7 átomos de carbono con hasta 2 dobles enlaces;

W es COOH, OH, NH₂, SO₃H, OSO₃H, o un grupo aromático seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, piridina, furano, 2-metilpiridina y un dioxolano, cada uno opcionalmente sustituido con COOH, OH o NH₂ Ar es un fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y (4-metoxifenoxi)-fenilo, o un grupo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado entre 2-piridina, 3-piridina, tiofeno, y furano, y,

30 Ra es H y Rb es un grupo arilo o un heterociclo opcionalmente sustituido con tres sustituyentes diferentes seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, OH, O-alquilo, O-arilo, amino o N-monoalquilo o N-dialquilo o N-monoarilo o N-diarilo, nitro, tialquilo u oxo.

35 12. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la reivindicación 11, en la que A es una cadena lineal de cinco átomos de carbono con un doble enlace, W es COOH, Ar es fenilo sustituido en la posición orto con OH o OMe y Rb es un heterociclo o un grupo fenilo sustituido con O-arilo.

40 13. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho derivado es el ácido 4(Z)-6-(2-[4-metoxifenoxi-o-fenil]-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o dicho derivado es el ácido 4(Z)-6-(2-3-[6-cloro-4H-cromen-4-onal]-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 14. El derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho compuesto está presente como una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada entre sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, sales de aluminio y amonio, y sales con aminas orgánicas y bases cuaternarias que forman cationes fisiológicamente aceptables.

50 15. Un derivado para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado se selecciona entre:

4(Z)-6-(2-[4-metoxifenoxi-o-fenil]-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoico; ácido

4(Z)-6-(2-[6-cloro-4H-cromen-4-onal]-4-o-hidroxifenil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoico; ácido

(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-clorofenil)-4-(2-hidroxifenil)-1,3-dioxan-5-il)hex-4-enoico; ácido

(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-metoxifenil)-1,3-dioxan-5-il)hex-4-enoico; ácido

(Z)-6-((2S,4S,5R)-4-(2-metoxifenil)-2-(perfluorofenil)-1,3-dioxan-5-il)hex-4-enoico; ácido

(E)-4-((2S,4S,5R)-2-(2-clorofenil)-4-(2-metoxifenil)-1,3-dioxan-5-il)but-2-enoico; ácido

55 (Z)-8-((2S,4S,5R)-2-(2-clorofenil)-4-(2-metoxifenil)-1,3-dioxan-5-il)oct-6-enoico; ácido

(Z)-8-((4S,5R)-4-(2-metoxifenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)oct-6-enoico; ácido

8-((2S,4S,5R)-2-(2-clorofenil)-4-(2-metoxifenil)-1,3-dioxan-5-il)octanoico; y ácido

(Z)-7-((2S,4S,5R)-2-(2-clorofenil)-4-(2-metoxifenil)-1,3-dioxan-5-il)hept-4-enoico.

60

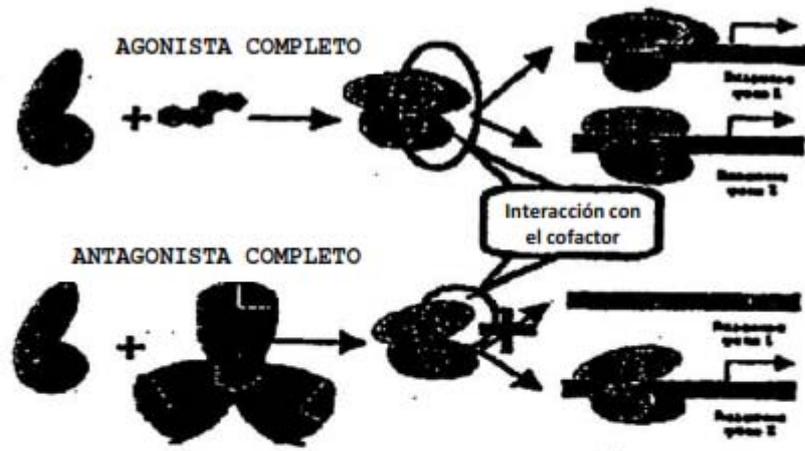


FIG. 1

Transactivación de PPAR-LBD Activación dependiente de la dosis de hPPAR γ -LBD

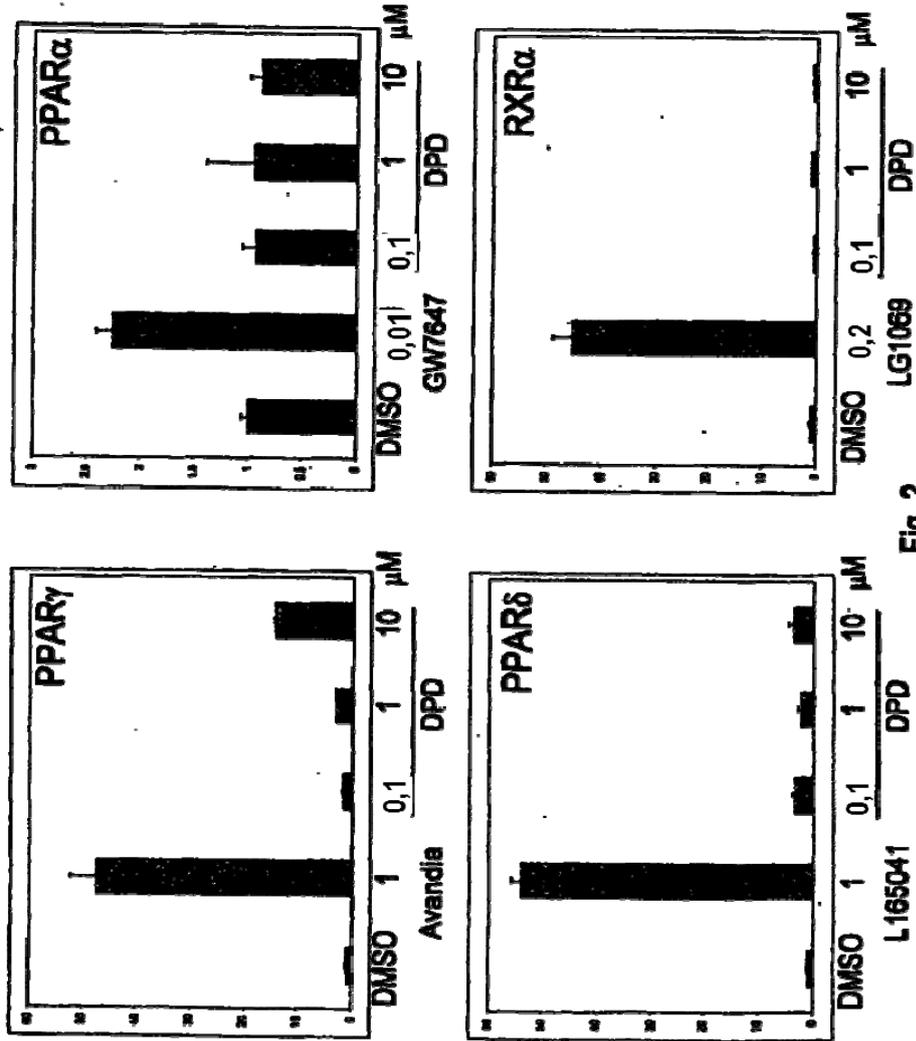


Fig. 2

**Transactivación de PPAR γ -FL
Activación de hPPAR γ 2 de longitud completa al
64% del control positivo de Avandia**

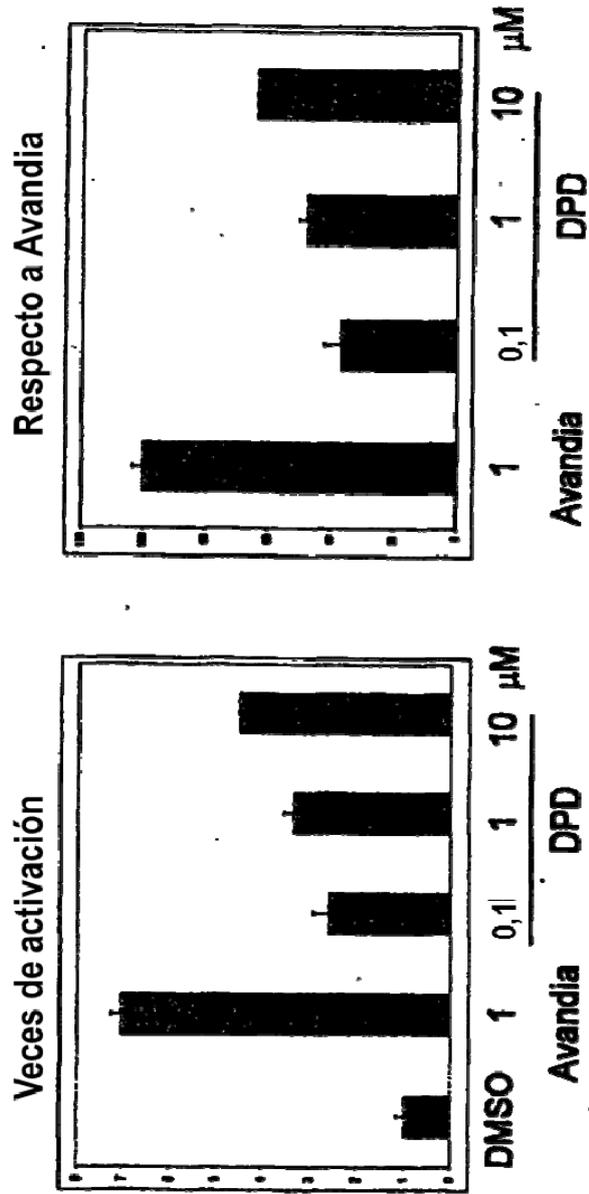


Fig. 3

**Transactivación de PPAR δ -FL
Sin activación de hPPAR δ de longitud completa**

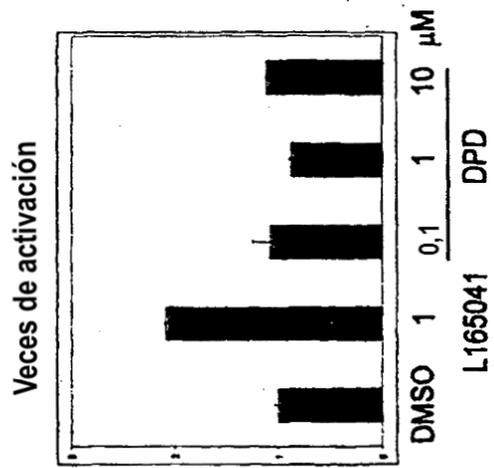


Fig. 4

Ensayo de desplazamiento del ligando de PPAR γ Unión a hPPAR γ -LBD con una $CI_{50} = 15 \mu\text{M}$

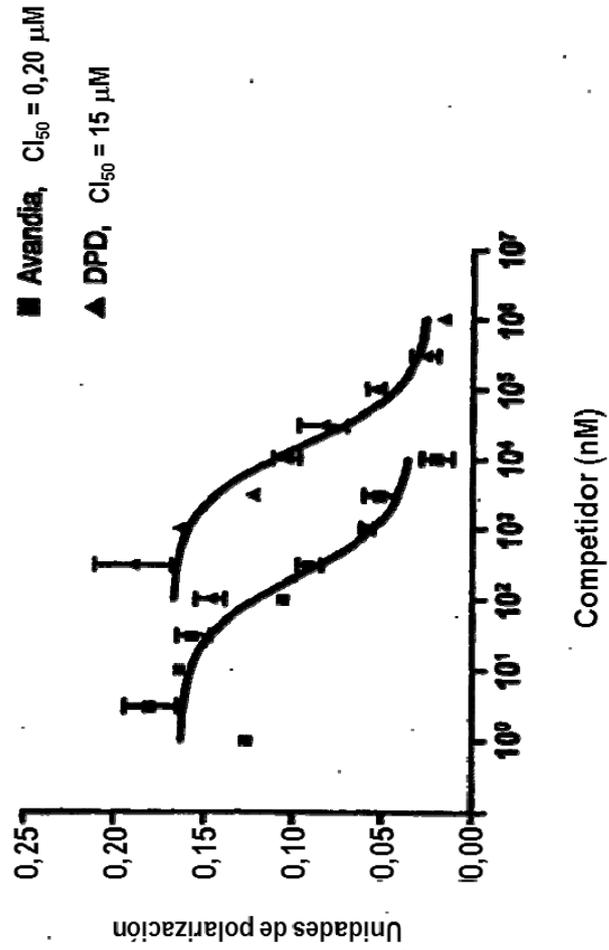


Fig. 6

Captación de glucosa estimulada por insulina Aumento de captación de glucosa estimulada por insulina dependiente de la dosis

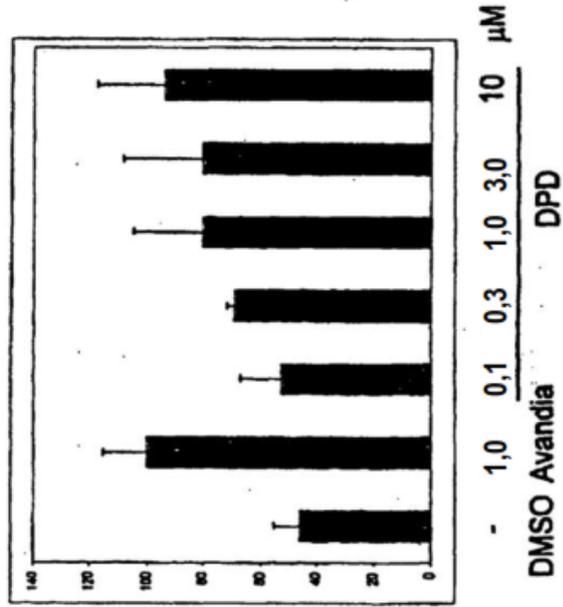
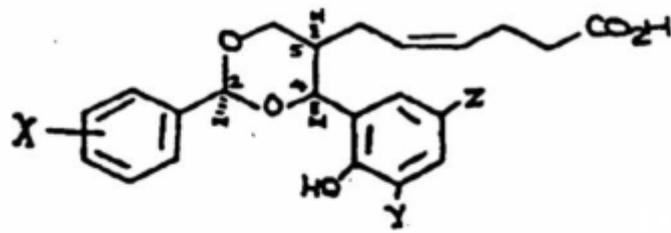
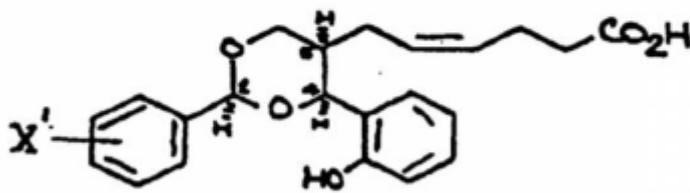


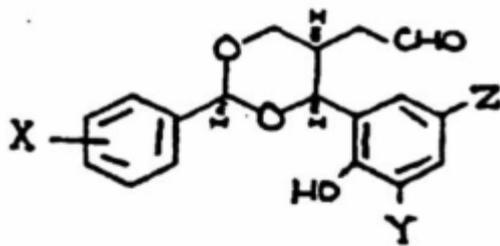
Fig. 7



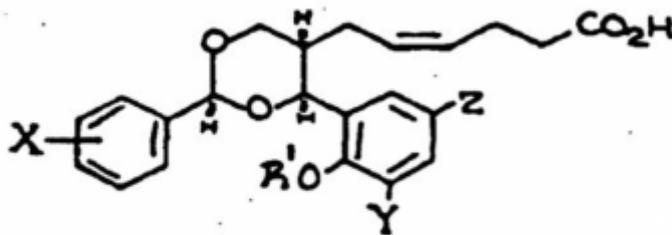
II



III

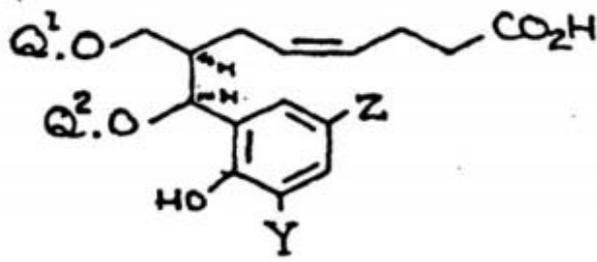


IV

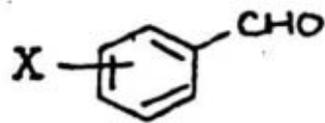


V

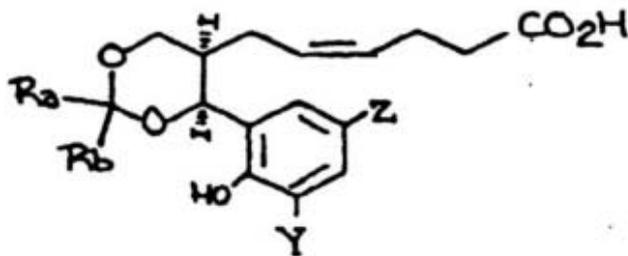
Figura 8



VI



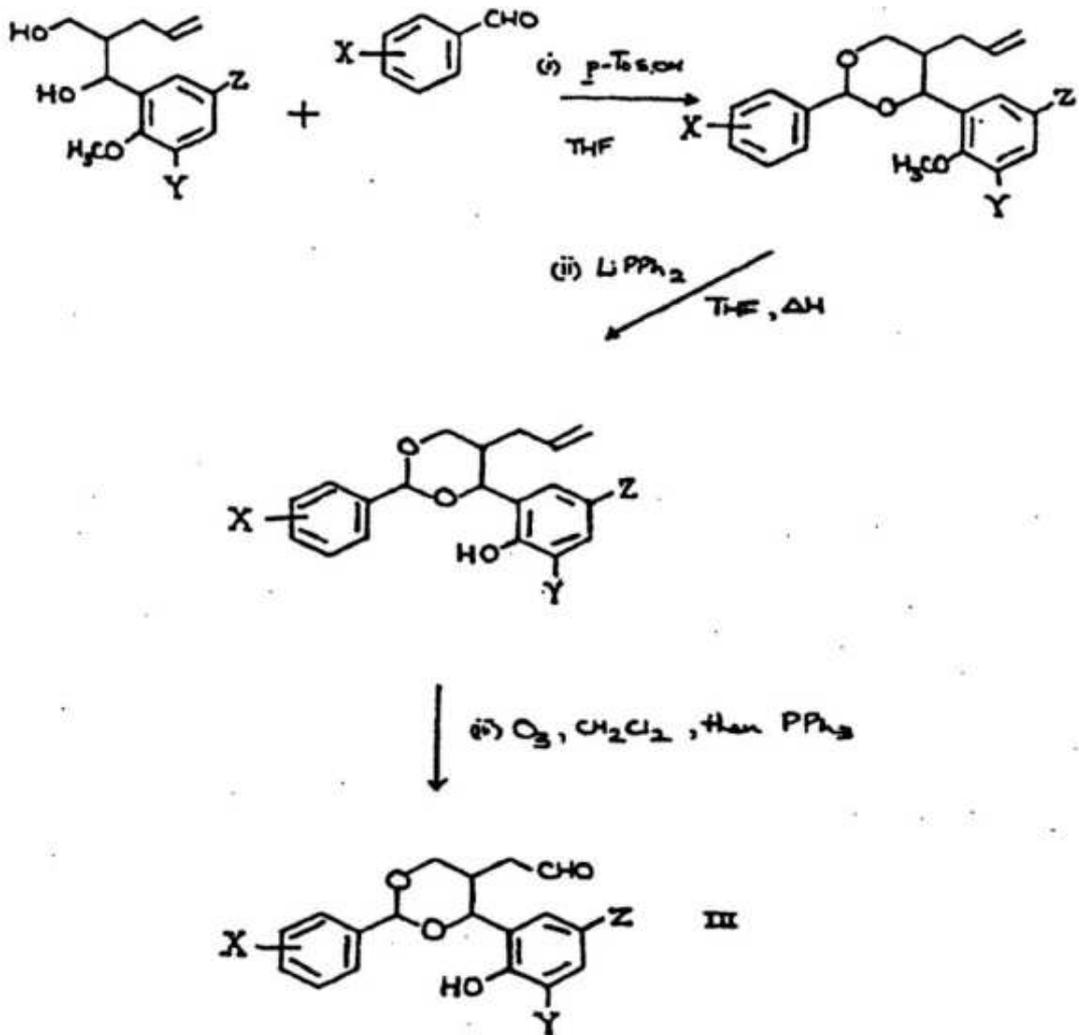
VII



VIII

Figura 9

Esquema 1



Tos = *p*-toluensulfonilo
 ph = fenilo

Figura 10