

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 202**

51 Int. Cl.:

C07C 323/10 (2006.01)

C07C 323/62 (2006.01)

C07C 323/20 (2006.01)

C07C 59/68 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2005 E 05796702 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 1794116**

54 Título: **Ácidos y análogos 4-(tio(fenoxialquil)) - fenoxiacético**

30 Prioridad:

15.09.2004 US 609967 P

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

21.09.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**DEANGELIS, ALAN;
DEMAREST, KEITH T.;
KUO, GEE-HONG;
PELTON, PATRICIA;
WANG, AIHUA y
ZHANG, RUI**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 546 202 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).

Ácidos y análogos 4-(tio(fenoxialquil)) – fenoxiacético**Descripción**

- 5 **[0001]** El invento presenta a los ácidos y análogos 4-(tio(fenoxialquil)) – fenoxiacético, sus composiciones, y los métodos para utilizarlos.

Antecedentes

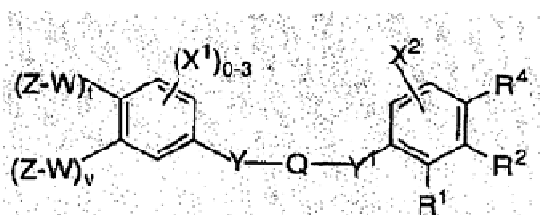
- 10 **[0002]** Los receptores activados por el proliferador de perixomas (PPAR - peroxisome proliferator-activated receptors) son sensores metabólicos que regulan la expresión de los genes involucrados en la homeostasis de la glucosa y de los lípidos. Agonistas del sub - tipo PPAR, tales como LOPID® (Gemfibrozil) y TRICOR® (fenofibrato), y agonistas del subtipo PPAR γ , tales como AVANDIA® (maleato de rosiglitazona), se usan para el tratamiento de dislipidemia y diabetes, respectivamente. Otro miembro de esta familia receptora nuclear, el receptor activado por el proliferador de perixomas delta (PPAR delta o PPAR δ), también es un factor de transcripción necesario que se ha reportado que juega un papel en la regulación de genes involucrados en el metabolismo de lípidos y el gasto de energía. El PPAR delta ha demostrado actuar como un receptor “puente” que modula la expresión de otros PPARs (Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci. USA, 99(5): 2613-2618). Cada subtipo de receptor tiene una distribución diferente de tejidos: 1) el PPAR α muestra la más alta expresión en el hígado, 2) el PPAR γ aparece principalmente en el tejido de adiposa, y 3) el PPAR δ tiene la distribución más amplia - en forma ubicua en la rata adulta (Braisant et al., 1996, Endocrinology (Endocrinología). 137(1): 354-366) y en todos los tejidos humanos probados hasta el momento, incluyendo el hígado, el riñón, la adiposa abdominal y el músculo esquelético (Auboeuf et al., 1997, Diabetes 46(8):1319-1327).
- 25 **[0003]** El receptor activado por el proliferador de perixomas alfa (PPAR alfa o PPAR α) es un factor de transcripción necesario que regula los genes relacionados al metabolismo del ácido graso y a la acción de la insulina. Los genes regulados por el PPAR alfa incluyen las enzimas involucradas en la oxidación beta de los ácidos grasos, la proteína de transporte del ácido graso del hígado, y apo A1, un componente importante de las lipoproteínas de alta densidad (HDL – high density lipoproteins). Las agonistas selectivas de alta afinidad con el PPAR alfa incrementan la oxidación del ácido graso hepático, que a cambio reduce la circulación de triglicéridos y de ácidos grasos libres.
- 30 **[0004]** Ejemplos de agonistas PPAR alfa que son útiles de varias formas para la hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis incluyen fibratos tales como fenofibratos (Fournier), gemfibrozil (Parke-Davis / Pfizer, Mylan, Watson), Clofibratos (Wyeth-Ayerst, Novopharm), Bezafibratos, ciprofibratos y ureidofibratos tales como GW 7647, GW 9578, y GW 9820 (GlaxoSmithKline).
- 35 **[0005]** Diabetes es una enfermedad causada, o a la que han contribuido muchos factores y se caracteriza por hiperglicemia que puede asociarse con una mortalidad incrementada y prematura debido a un mayor riesgo de enfermedades micro - vasculares y macro - vasculares tales como la nefropatía, la neuropatía, la retinopatía, la aterosclerosis, el síndrome de ovario poliquístico (PCOS - polycystic ovary syndrome), la hipertensión, la isquemia, infartos y enfermedades del corazón. La diabetes de tipo I (IDDM) resulta de una deficiencia genética de insulina, la hormona que regula el metabolismo de la glucosa. La diabetes de tipo II se conoce como diabetes mellitus sin dependencia de insulina (NIDDM - non-insulin dependent diabetes mellitus), y se debe a una resistencia profunda al efecto regulatorio de la insulina en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos en los tejidos principales que son sensibles a la insulina, es decir, los músculos, el hígado y el tejido adiposo. Esta resistencia a la insulina o sensibilidad reducida a la insulina resulta en una activación insuficiente de la insulina de la absorción, oxidación y almacenamiento de la glucosa, en los músculos y la represión inadecuada de la insulina de lipólisis en el tejido adiposo así como la producción y secreción de glucosa en el hígado. Muchos diabéticos de tipo II también son obesos, y se cree que la obesidad causa y / o empeora muchos problemas de la salud y sociales tales como enfermedades coronarias del corazón, infartos, apnea obstructiva del sueño, gota, hiperlipidemia, osteoartritis, reducción en fertilidad, y funciones psicosociales deterioradas.
- 40 **[0006]** Se ha sugerido que un tipo de compuestos, tiazolidinedionas (glitazones), son capaces de mejorar muchos síntomas del NIDDM al vincularse a la familia de receptores activados por los proliferadores de perixomas (PPAR). Ellos incrementan la sensibilidad de la insulina en el músculo, en el hígado y en el tejido adiposo en varios modelos animales de NIDDM, lo que resulta en la corrección de los niveles elevados de plasma de glucosa, triglicéridos y ácidos grasos libres no esterificados sin ninguna ocurrencia de hipoglicemia. Sin embargo, efectos no deseados han ocurrido en estudios animales y / o humanos incluyendo hipertrofia cardíaca, hemodilución y toxicidad del hígado.
- 45 **[0007]** Muchos agonistas PPAR γ que está en desarrollo tienen un anillo de tiazolidinedionas como elemento estructural. Los agonistas PPAR γ han demostrado ser extremadamente útiles para el tratamiento de NIDDM y otros desórdenes que incluyen resistencia a la insulina. La troglitazona, la rosiglitazona, y la pioglitazona han sido aprobadas para el tratamiento de diabetes de tipo II en los Estados Unidos. También hay alguna indicación de que los derivados de tiazolidindiona que contienen bencimidazol pueden ser utilizados para el tratamiento del trastorno de intestino irritable (IBD - irritable bowel disorder), inflamaciones y cataratas (JP 10195057).
- 50
- 55
- 60
- 65

[0008] Las enfermedades cardiovasculares (CVD - Cardiovascular disease) tienen prevalencia en el mundo y a menudo se asocian con otros estados de enfermedad tales como la diabetes y la obesidad. Muchos estudios poblacionales han intentado identificar los factores de riesgo para las CVDs; de estos, los niveles altos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C – low density lipoprotein cholesterol) en el plasma, niveles altos de triglicéridos en el plasma (> 200 mg / dl) y bajos niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C - high density lipoprotein cholesterol) en el plasma se consideran entre los factores más importantes. Actualmente, existen algunas terapias que tienen como objetivo la reducción del HDL-C y de triglicéridos.

[0009] Recientemente, ligandos potentes de PPARS han sido publicados, suministrando un mejor entendimiento de su función en el metabolismo lípido. El efecto principal de éstos, compuestos en los ratones db/db (Leibowitz et al., 2000, FEBS Lett. 473(3):333-336) y monos rhesus obesos Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 98(9):5306-5311) fue un incremento en el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y una reducción de triglicéridos, con poco efecto en la glucosa (a pesar de que se redujeron los niveles de insulina en los monos). El HDL-C remueve el colesterol de las células periféricas por medio de un proceso que se llama transporte reverso del colesterol. El primer paso y que limita la tasa, es una transferencia de colesterol y fosfolípidos celulares de la Apolipoproteína A-I, componente del HDL que es mediado a través del transportador A1 de casetes que se vinculan con ATP (ABCA1) (Lawn et al., 1999, J. Clin. Investigation (investigación clínica) 104(8): R25-R31). La activación de PPARS ha demostrado incrementar los niveles HDL-C por medio de regulación transcripcional del ABCA1 (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 98(9): 5306-5311). Por medio de la inducción de la expresión ARNm del ABCA1 en los macrófagos, las agonistas PPAR δ pueden incrementar los niveles de HDL-C en los pacientes y pueden remover el exceso de colesterol de los macrófagos cargados de lípidos, inhibiendo por lo tanto, el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. La terapia existente para la hipercolesterolemia incluye drogas estatinas, que disminuyen el LDL-C pero tienen poco efecto en el HDL-C y los hidratos, las agonistas PPAR α que tienen poca potencia e inducen solamente una elevación modesta del HDL-C. Adicionalmente, al igual que los fibratos, las agonistas los PPAR δ también pueden reducir los triglicéridos, un factor de riesgo adicional para las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. Los niveles elevados de ácidos grasos libres han demostrado contribuir a la resistencia de la insulina y al progreso de la diabetes (Boden, G. PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN PHYSICIANS (PROCEDIMIENTOS DE LA ASOCIACIÓN DE MÉDICOS AMERICANOS) (1999 May-Jun), 111(3), 241-8).

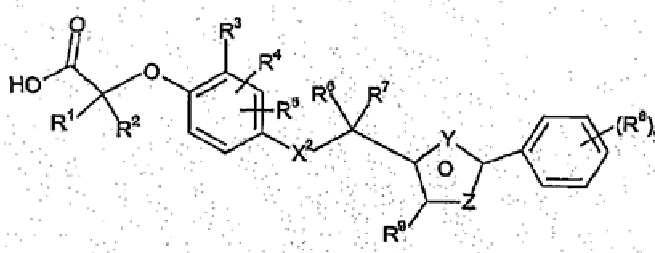
[0010] Ejemplos de agonistas PPAR Delta que son útiles de varias formas para la hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis incluyen a L-165041 (Leibowitz et al., 2000) y GW501516 (Oliver et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (Procedimientos de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América) (2001), 98(9), 5306-5311). El tratamiento de monocitos THP-1 diferenciados con expresiones de ARNm de ABCA1 inducidas por GW501516 y la descarga mejorada del colesterol por parte de estas células.

[0011] WO 97/28115 presenta componentes de la fórmula (A), que soportan agentes de anti - obesidad y antidiabéticos.



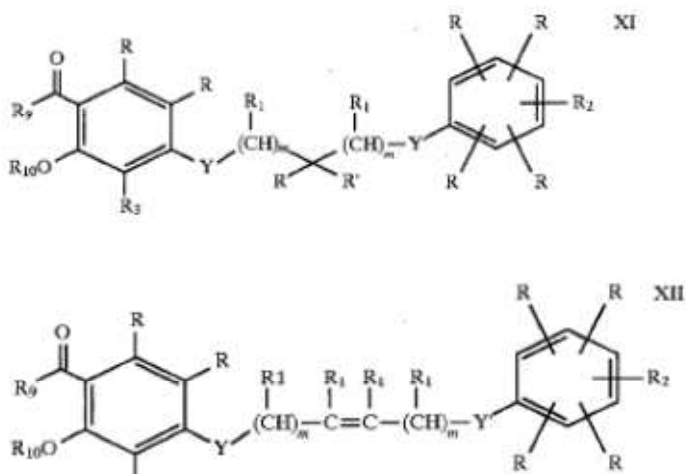
Fórmula (A)

[0012] WO 02/062774 presenta los componentes de la fórmula (B), que son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los PPAR.

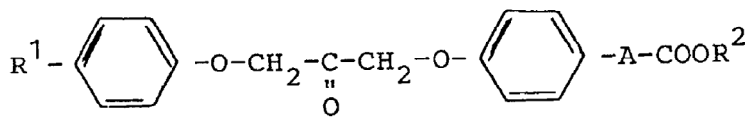


Fórmula (B)

5 **[0013]** US 5'847.008 habla acerca de los acetilfenoles de las fórmulas (XI) y (XII) utilizados como componentes de anti - obesidad y anti - diabetes.



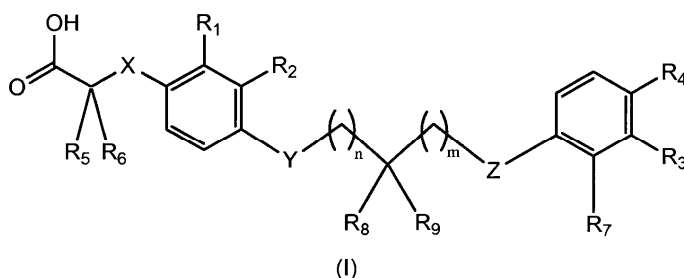
10 **[0014]** DE 3028776 habla acerca de la 1,3-Difenoxipropan-2-ona derivada de la fórmula (C)



formula (C)

Resumen del Invento

15 **[0015]** El invento presenta a los componentes de la fórmula (I) a continuación:



20 donde

25 X se selecciona del enlace covalente, S y O;

Y es S u O;

30 Z es O CH₂, siempre que cuando Y sea O, entonces Z sea O;

- R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halo, y NR_CR_D donde R_C and R_D son independientemente H o alquilo C₁₋₃;
- 5 R₃ y R₄ son seleccionados independientemente de H, halo, cianuro, alquilo C₁₋₅, hidroxilo, acilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, y NR_CR_D donde R_C y R_D son independientemente H o alquilo C₁₋₃, siempre y cuando R₃ y R₄ no sean ambos H;
- 10 R₅ y R₆ son seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₈ y sustituidos por alquilo C₁₋₈, siempre y cuando R₅ y R₆ no sean ambos H;
- R₇ es seleccionado de H, halo, alquilo C₁₋₈, fenilo;
- 15 R₈ y R₉ juntos forman alquilidenilo C₁₋₉ o alquenilidenilo C₃₋₉; o R₈, R₉ y el átomo del carbón al cual están adheridos cuando están en la forma alcano C₃₋₇;
- n es 0, 1 o 2; y
m es 0, 1 o 2;
- 20 O una sal farmacéuticamente aceptable, donde
- “Alquilo” y “alcoxi” pueden ser sustituidos opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes:
- 25 halógeno; hidroxilo; amino; alcoxilo; nitro; alquilo; ciano; fenilo;
heteroarilo; heterociclilo; fenoxi; heteroariloxi; heterociclioxi;
tioalquilo; tiofenilo; y carboxilo;
- 30 “Alqueno” es sustituido opcionalmente con uno o más de sustituyentes independientemente de cianuro- y tio-; y
- 35 “arilo” es sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente de alquilo C_{1-C₈}; alcoxi C_{1-C₈}; alquilo fluorado C_{1-C₈}; alcoxi fluorado C_{1-C₈}; halógeno; ciano; Alquilcarbonilo C_{1-C₈}; carboxilo; hidroxilo; amino; nitro; Alquilamino C_{1-C₄}; Dialquilamino C_{1-C₄}; y, mono-, di- no sustituidos o tri - fenilo sustituido donde los sustituyentes del fenilo se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-C₈}; Alcoxi C_{1-C₈}; alquilo fluorado C_{1-C₈}; alcoxi fluorado C_{1-C₈}; halógeno; ciano; acetilo; carboxilo; hidroxilo; amino; nitro; alquilamino; dialquilamino y heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;
- 40 “Heteroarilo” se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes de alquilo C_{1-C₈}; halógeno y arilo.
- [0016] El invento también destaca composiciones que incluyen uno o más compuestos de la fórmula (I) y un portador o excipiente farmacéutico.
- 45 [0017] Estos compuestos y los métodos descritos a continuación también podrían incluir agentes farmacéuticamente activos, tales como agentes que reducen los lípidos o agentes que reducen la presión sanguínea, o ambos.
- 50 [0018] Otro aspecto del invento presenta compuestos de la fórmula (I) para su uso en métodos para tratar, prevenir, o inhibir el progreso de, una condición mediada directa o indirectamente por los PPAR Delta. Aquella condición incluye, pero no se limita a, diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, infartos, trastorno del intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hiper - LDL - colesterolemia, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta, e hipo - HDL - colesterolemia), aterosclerosis, obesidad, y otros trastornos relacionados con el metabolismo de los lípidos y la homeostasis energética y sus complicaciones.
- 55 [0019] Otra sección de este invento incluye compuestos de la fórmula (I) para su uso en un método para inhibir el comienzo y / o inhibir el progreso de una condición mediada por las PPAR delta, método que involucra la administración para un paciente que necesita un tratamiento con un monto farmacéuticamente efectivo de un compuesto o una composición aquí descrita.
- 60 [0020] Ejemplos de condiciones que pueden ser tratados con agonistas PPAR Delta incluyen, sin limitarse a, diabetes, enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico X, hipercolesterolemia, hipo - HDL - colesterolemia, hiper - LDL - colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, y la obesidad. La dislipidemia incluye hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta. Por ejemplo, la dislipidemia (incluyendo la hiperlipidemia) podría ser una o más de las siguientes condiciones: baja HDL (menos de 35 o 40 mg / dl), altos triglicéridos (más de 200 mg /
- 65 decilitros), y alto LDL (más de 150 mg por decilitro).

[0021] Características adicionales y ventajas del invento serán evidentes durante la lectura de la presentación, ejemplos y declaraciones detallados a continuación.

5

Descripción Detallada

[0022] El invento destaca composiciones que contienen compuestos de la fórmula (I) descritas en la sección de resumen, y los métodos para usarlas.

10

[0023] Los compuestos más importantes del invento son los agonistas PPAR Delta que tienen por lo menos una y preferiblemente dos o tres de las siguientes características cuando se administran a pacientes que tienen hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajo HDL-C, obesidad, diabetes y / o el síndrome metabólico X: 1) incrementan el nivel de HDL-C, 2) reducen los triglicéridos, 3) reducen los ácidos grasos libres, y 4) reducen los niveles de insulina. Mejoras en los niveles de HDL-C y triglicéridos es beneficioso para la salud cardiovascular. Adicionalmente, el nivel reducido de triglicéridos y de ácidos grasos libres contribuye para reducir la obesidad y mejoran o previenen la diabetes.

15

[0024] Los PPAR Delta, que se expresan en forma ubicua, pueden actuar como un receptor puente que regula la expresión / actividad de otros receptores nucleares tales como otros PPARs. Por ejemplo, los PPAR Delta han demostrado bloquear las expresiones de adipogénesis y de acil - CoA mediadas por las PPAR γ ; también se ha demostrado una asociación con los co - represores de receptores nucleares SMRT (mediador silenciador de los receptores de las hormonas retinoide y tiroide – silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors), SHARP (proteína represora asociada con SMART y con histona – SMART and histone deacetylase – associated repressor protein), y HDACs (histona deacetilasa). Por lo tanto, las condiciones mediadas directamente por estos receptores nucleares, tales como la obesidad y la diabetes Tipo II, pueden mediar indirectamente por las PPAR Delta (refiérase, por ejemplo a, Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci EE.UU., 99(5): 2613-2618).

20

25

[0025] Algunos aspectos del invento se relacionan al tratamiento de hipertrigliceridemia, niveles crecientes de HDL, niveles que se reducen de LDL, y / o una revisión del colesterol total. Preferiblemente, los métodos de tratamiento se asocian con mejoras en la magnitud, duración, o grado de los efectos secundarios, tales como edema, que se asocia normalmente con otras terapias existentes.

30

[0026] El invento se describe en más detalle a continuación. La especificación se la plantea de la siguiente manera: A) Términos; B) Compuestos; C) Síntesis; D) Formulación y Administración; E) Uso; F) Ejemplos Biológicos; G) Otras Secciones; y Declaraciones.

35

A. Términos

[0027] El término “sujeto” se usa en este documento, refiriéndose a un animal, preferiblemente un mamífero, y mejor aún, un humano, el cual ha sido objeto del tratamiento, observación o experimentación.

40

[0028] El término “monto terapéuticamente efectivo” como se usa en este documento, significa el monto del componente activo o agente farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un sistema de tejidos, animales o humanos que está siendo buscado por un investigador, veterinario, doctor médico u otro trabajador clínico, que incluye el alivio, prevención, tratamiento o retraso del inicio o progreso de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

45

[0029] Las condiciones mediadas directa o indirectamente por los PPARs Delta incluyen, pero no se limitan a, la diabetes, enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico X, la hipercolesterolemia, la hipo – HDL - colesterolemia, la hiper – LDL - colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, y la obesidad.

50

[0030] Para propósitos terapéuticos, el término “monto efectivo usado en conjunto” tal como se utiliza en este documento, significa el monto de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o médica en el sistema de tejidos, animales o humanos que se está buscando por el investigador, veterinario, doctor médico u otro trabajador clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibiendo el inicio o el progreso de un trastorno), el término “monto efectivo en conjunto” se refiere al monto de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe, en un sujeto, el inicio o el progreso de un trastorno, lo cual se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro trabajador clínico. Por lo tanto, este invento suministra combinaciones de dos o más drogas en esos casos, por ejemplo, (a) cada droga se administra en montos terapéuticamente independientes o profilácticamente efectivos; (b) por lo menos una droga en la combinación es administrada en un monto que es sub - terapéutico o sub - profiláctico si se administra por sí sola, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con las drogas secundarias o adicionales de acuerdo

55

60

al invento; o (c) ambas (o más) drogas se administran en un monto que es sub - terapéutico o sub - profiláctico si se administran solas, pero son terapéuticas o profilácticas cuando se administran juntas.

[0031] A menos que se especifique de otra forma, tal como se usa en este documento ya sea en forma individual o como parte de un grupo sustituyente, "alquilo" y "alcoxi" incluyen cadenas lineales ramificadas que tienen de uno a ocho átomos de carbón, tales como C₁₋₈, C₁₋₄, C₃₋₈, C₂₋₅, o cualquier otro rango, y a menos que se especifique de otra forma, incluyen fracciones sustituidas y no sustituidas. Por ejemplo, los alquilos C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo normal, 3 (2-metilbutilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, hexilo normal, 2 y 2-hexil metilpentilo. Los radicales alcoxi se forman de grupos alquilos con cadenas lineales o ramificadas que se describieron previamente. "Alquilo" y "alcoxi" incluyen fracciones no sustituidas y sustituidas con una o más sustituciones, tales como entre 1 y 5, 1 y 3, o 2 y 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser iguales (dihidroxi, dimetilo), similares (cloro, fluoro) o diferentes (sustituido por clorobencilo- o aminometilo). Ejemplos de alquilo sustituido incluyen halpalquilo (tales como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo, y 3-iodociclopentilo), hidroxialquilo (tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo), aminoalquilo (tales como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo), alcóxialquilo, nitroalquilo, alquilalquilo, cianoalquilo, fenialquilo, heteroarilalquilo, heterociclicialquilo, fenoxialquilo, heteroariloxialquilo (tal como 2-piridiloxialquilo), heterociclicloxi-alquilo (tal como 2-tetrahidropiranoriquilo), tioalquilalquilo (tal como MeS-alquilo y), tiofenialquilos (tales como phS-alquilo) y carboxialquilo. Un grupo amino di (alquilo C₁₋₃) incluye grupos seleccionados independientemente de alquilo, para formar, por ejemplo, metilpropilamino y isopropilmetilamino, adicionalmente, grupos de dialquilamina que tienen dos del mismo grupo alquilo tal como dimetilamino o dietilamino.

[0032] El término "alquelino" incluye opcionalmente radicales de cadenas lineales e hidrocarburos ramificadas tal como se describió anteriormente con por lo menos un enlace doble carbón - carbón (sp²). Los alquenos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o allyl) sopropenilo (o 1-metilnilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, y hexa-2,4 radicales de hidrocarburos -dienilo con una mezcla de enlaces dobles y triples, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinilos en el presente documento. Alquenilos incluyen cicloalquenilos. *Cis* y *trans* o formas (E) y (Z) se incluyen dentro del invento. "Alquenilo" puede estar sustituido con uno o más substitutos incluyendo, pero no limitado a, cianoalquenilo, y tioalquenilo.

[0033] El término "alquilino" incluye radicales de hidrocarburos de cadenas lineales y ramificadas como se describió anteriormente con por lo menos un vínculo triple carbón - carbón (sp). Los alquinilos incluyen etinilo, propinilos, butinilos, y pentinilos. Los radicales hidrocarbonados que tienen una mezcla de enlaces dobles y triples, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinilos en este documento. Alquinilos no incluyen cicloalquinilos.

[0034] El término "Ac" como se usa aquí, ya sea usando sólo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo (CH₃CO—). El término "acilo" como se usa aquí, se refiere a un sustituyente que tiene un grupo carbonilo (C = O) y uno o más grupos alquilos o alquilenos. Por ejemplo, acilo C₂₋₄ incluye sin limitarse, acetilo, CH₃CH₂-(C=O)-CH₂-1, y CH₃CH₂CH₂(C=O)—.

[0035] El término "halógeno" o "halo" incluirá yodo, bromo, cloro y fluoro.

[0036] Los términos "arilo" o "ar" como se utiliza aquí se refiere a un sistema de anillos hidrocarburos aromáticos sustituidos o no sustituidos tales como el fenilo y el naftilo. Cuando se sustituye el grupo Ar o arilo podría tener de uno a tres sustituyentes que son seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquilo fluorado C₁₋₈ (por ejemplo, trifluorometilo), fluorado alcoxi C₁₋₈ (por ejemplo, trifluorometoxi), halógeno, ciano, alquilcarbonilo C₁₋₈ tal como acetilo, carboxilo, hidroxi, amino, nitro, alquilamino C₁₋₄ (es decir, -NH-alquilo C₁₋₄), dialquilamino C₁₋₄ (es decir, -NH-C₁₋₄ en donde los grupos alquilo pueden ser los mismos o diferentes), o fenilos no sustituidos, mono-, di- o sustituidos tri- donde los sustituyentes del fenilo se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquilo fluorado C₁₋₆, alcoxi fluorado C₁₋₈, halógeno, ciano, acetilo, carboxilo, hidroxi, amino, nitro, alquilamino, dialquilamino o heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

[0037] El término "heteroarilo" como se utiliza aquí representa un sistema de aros aromáticos mono cíclicos policíclicos estables de seis o cinco miembros sustituidos o no sustituidos que consisten de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo heteroarilo puede adherirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que resulta en la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzopirazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, o triazolilo. Cuando el grupo heteroarilo es sustituido, el grupo heteroarilo puede tener de uno a tres sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, alquilo C₁₋₈, halógeno y arilo.

[0038] El término “heterociclilo” incluye aros no aromáticos que tienen átomos de carbono y por lo menos un heteroátomo (O, S, N) o una fracción de heteroátomo (SO₂, CO, CONH, COO) en el anillo. El heterociclilo puede estar saturado, parcialmente saturado, no aromático o fusionado. Ejemplos de heterociclos incluyen ciclohexilimino, imdazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piridilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, y tienilo.

[0039] A menos que se indique de otra forma, los heteroarilos y heterociclos pueden tener una valencia que los conecta al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono, tal como el 3-furilo o 2-imidazolilo o por medio de un heteroátomo, tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. Preferiblemente un heterociclilo mono cíclico tiene entre 5 y 7 átomos anulares, o entre 5 y 6 átomos anulares; podrían existir entre uno y cinco heteroátomos o fracciones de heteroátomos en el anillo, y preferiblemente entre 1 y 3, o entre 1 y 2 heteroátomos o fracciones de heteroátomos.

[0040] Heterociclos y heteroarilos también incluyen anillos fusionados, por ejemplo, bicíclicos, tales como aquellos fusionados opcionalmente con un anillo aromático de seis o cinco miembros heterocíclicos o cargos cíclicos sustituidos opcionalmente. Por ejemplo, “heteroarilo” incluye un anillo heteroaromático de seis miembros sustituidos opcionalmente que contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno fusionados con un anillo aromático heterocíclico o cargo cíclico de cinco o seis miembros sustituidos opcionalmente. Dicho anillo aromático de cinco o seis miembros heterocíclicos fusionado con el anillo aromático de cinco o seis miembros mencionado podría contener 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno en ocasiones donde sea un anillo de seis miembros, o 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados del oxígeno, nitrógeno y sulfuro en los casos que es un anillo de cinco miembros.

[0041] Uno de los objetivos de la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación específica en una molécula es independiente de sus definiciones en otras ubicaciones de la molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución de los compuestos de este invento puede seleccionarse por una persona con conocimiento en la industria para suministrar compuestos que sean estables desde punto de vista químico y que puedan ser sintetizados fácilmente con técnicas conocidas en la industria así como con los métodos que se establecen en esta presentación.

[0042] En las ocasiones en que las fracciones químicas estén combinadas, tales como en etoximetilo o feniletilo, el término es descrito en la dirección desde la periferia hasta el punto de conexión del resto de la molécula. Por ejemplo, etoximetilo es CH₃CH₂OCH₂- y el feniletilo es un grupo fenil vinculado por -CH₂CH₂- al resto de la molécula (y no un grupo fenil ligado a la molécula con un grupo CH₃CH₂ como un sustituyente del fenil). Cuando se usan los paréntesis, estos indican una sustitución periférica.

[0043] Como se utiliza aquí, el término “composición” se usa para cubrir un producto que contiene los ingredientes especificados en los montos específicos, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en los montos específicos.

[0044] Los compuestos del invento se describen en más detalle en la siguiente sección.

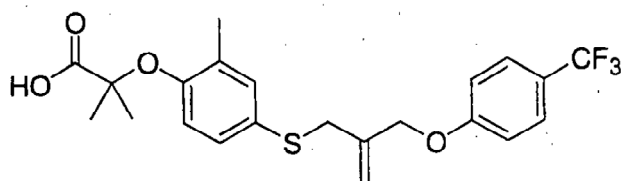
B. Compuestos

[0045] Este invento destaca composiciones y métodos para el uso de los compuestos de la fórmula (I) como se describió anteriormente. Por ejemplo, donde R₄ es “metil o metoxi”, a menos que se indique de otra forma, estos términos incluyen colectivamente: metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo, y diclorofluorometoxi.

[0046] Los ejemplos incluyen estos compuestos donde: (a) X es S u O; (b) X es un enlace covalente; (c) X es O; (d) Y es O; (e) Y es S; (f) Z es O; (g) Z es CH₂; (h) m es 1; (i) m es 2; (k) n es 1; (l) R₁ y R₂ son seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, F, Cl y Br; (m) R₁ y R₂ son seleccionados independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl; (n) R₃ y R₄ son seleccionados independientemente de H, halo, ciano, acetilo, alquilo C₁₋₂, y alcoxi C₄₋₂; (o) R₃ se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, metilo, y metoxi; (p) R₄ se selecciona independientemente de entre H, halo, ciano, alquilo C₁₋₂, y alcoxi C₁₋₂; (q) R₃ se selecciona independientemente de entre H, halo, ciano, alquilo C₁₋₂, y alcoxi C₁₋₂, y R₄ se selecciona independientemente de entre F, Cl, metilo, y metoxi; (r) R₃ se selecciona de entre metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, -CH (CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N (CH₃)₂, -O-CH₂COOH, y -COCH₃, y R₄ se selecciona de H, Cl, y metilo; (s) R₈ y R₉ forman juntos alquilidenilo C₁₋₉ o C₃₋₉, o R₈, R₉ y el átomo de carbono al que se unen forman en conjunto cicloalquilo C₃₋₇; (u) R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se selecciona entre F, Cl, acetilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi; (v) R₁ se selecciona de entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, y R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo; (w) X es O e Y es O; (x) Z es O e Y es O; (y) R₁ se selecciona de entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona de entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se selecciona de entre F, Cl, metilo, y metoxi; (z) X es O, Y es O, R₃ se selecciona de entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi; (z2) Z es O, Y es O, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi; (aa) R₁ se selecciona de entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona de entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo

, y metoxi, y R₈ y R₉ forman juntos alquilidenilo C₁₋₉ o alquenilidenilo C₃₋₉, o R₈, R₉ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos cicloalquilo C₃₋₇; (Cc) X es O, Y es O, Z es O, R₁ se selecciona de entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona de entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi; (Dd) X es O, Y es O, Z es O, R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi, y R₈ y R₉ forman juntos alquilidenilo C₁₋₉ o alquenilidenilo C₃₋₉, o R₈, R₉ y el átomo de carbono al que se unen forman juntos cicloalquilo C₃₋₇; (Ff) X es O, Y es O, Z es O, R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona de entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, R₄ se selecciona de entre F, Cl, metilo, y metoxi, m es 1, y n es 1; (Hh) R₅ y R₆ son alquilo C₁; (ii) R₅ y R₆ son metilo; (jj) R₅ y R₆ son ambos metilo, tanto X y Z son O, R₇ es H, y R₈ y R₉ forman = CH₂; o combinaciones de los anteriores.

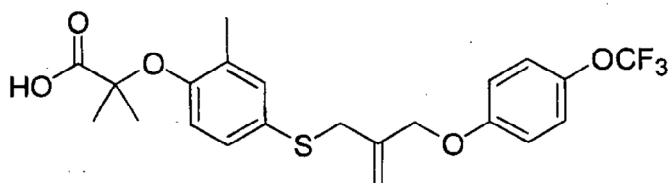
[0047] Los compuestos de este invento pueden seleccionarse adicionalmente de:



Compuesto 1

2-Metil-2- (2-metil-4-[2- (4-trifluorometil-fenoximetil) allilsulfanil]-fenoxi} ácido propiónico

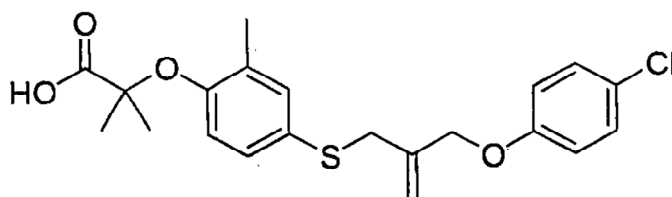
[0048]



Compuesto 2

2-metil-2- {2-metil [2- (4-trifluorometoxi-fenoximetil) - alilsulfanil] fenoxi} ácido propiónico

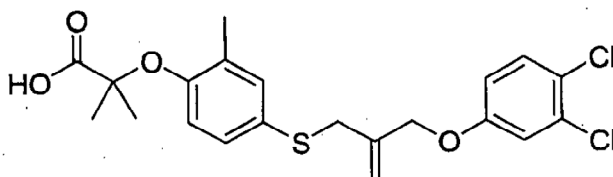
[0049]



Compuesto 3

2- {4- [2- (4-cloro-fenoximetil) alilsulfanil] 2-metil-fenoxi} -2-metil- ácido propiónico

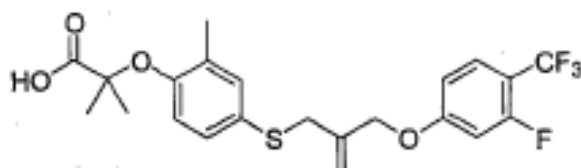
[0050]



Compuesto 4

2- {4- [2- (3,4-dicloro-fenoximetil) alilsulfanil] 2-metil-fenoxi} -2-metil- ácido propiónico

[0051]



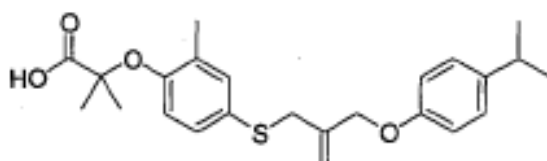
5

Compuesto 5

2- {4- [2- (3-fluoro-4- trifluorometil-fenoximetil) - alilsulfanil] -2-metil-fenoxi} -2-metil- ácido propiónico

10

[0052]



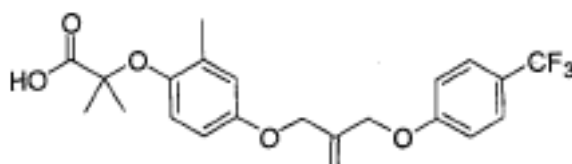
15

Compuesto 6

2- {4- [2- (4-alilsulfanil isopropil-fenoximetil) - 2-metil-fenoxi} -2-metil- ácido propiónico

20

[0053]

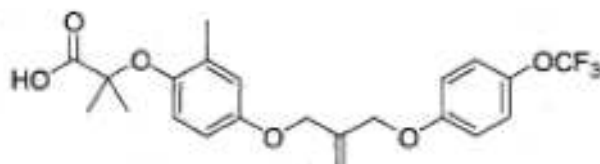


25

Compuesto 7

2-metil-2- {2-metil-4- [2- (4-trifluorometil-fenoximetil) aliloxi] fenoxi} ácido propiónico

[0054]



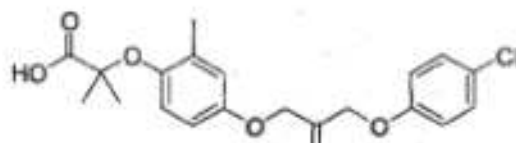
30

Compuesto 8

2-metil-2- {4--2-metil [2- (4-trifluorometoxi-fenoximetil) - aliloxi] - fenoxi} - ácido propiónico

35

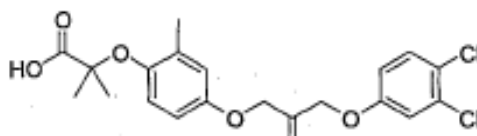
[0055]



Compuesto 9

2- {4- [2- (4-cloro-fenoximetil) aliloxi] fenoxi} -2-metil -2-metil- ácido propiónico

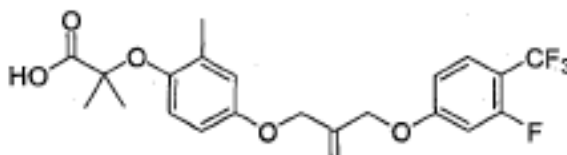
[0056]



Compuesto 10

2- {4- [2- (3,4-dicloro-fenoximetil) aliloxi] -2-metil fenoxi} -2-metil- ácido propiónico

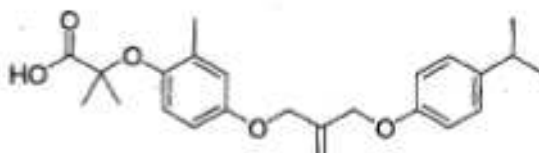
[0057]



Compuesto 11

2- {4- [2- (3-fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil) aliloxi] -2-metil-fenoxi} -2-metil- ácido propiónico

[0058]



Compuesto 12

2- {4- [2- (4-isopropil-fenoximetil) aliloxi] -2-metil-fenoxi} -2-metil- ácido propiónico

[0059] Un compuesto importante se lista en la Tabla 1:

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura
1	

[0060] Los compuestos farmacéuticos del invento incluyen una composición farmacéutica que contiene un portador farmacéuticamente aceptable y compuesto que se describió anteriormente.

[0061] Donde los compuestos, de acuerdo a este invento, tienen por lo menos un centro quiral, de esa misma forma pueden existir enantiómetros. Donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, y pueden existir

adicionalmente como diasterómeros. Debe quedar claro que aquellos isómeros y sus mezclas están presentadas dentro del alcance de este invento. Adicionalmente, algunas formas cristalinas de los compuestos podrían existir como polimorfos y como tales deben ser incluidos en este invento. Adicionalmente, algunos de los compuestos podrían formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y aquellos solvatos están cubiertos bajo el alcance de este invento.

[0062] El invento suministra los componentes presentados y las formas farmacéuticamente aceptables que se relacionan de cerca a estos compuestos, tales como sales, ésteres, amidas, hidratos o sus formas solvatadas; formas enmascaradas o protegidas; y mezclas racémicas, o formas enantioméricamente u ópticamente puras.

[0063] Las sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de carboxilato (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico no aromático C₁₋₈) sales, ésteres, y amidas de adición de aminoácidos, que están dentro de una relación beneficio / riesgo razonable, farmacológicamente eficaces y adecuados para el contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, o respuesta alérgica. Las sales representativas incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, tactiobionato, y laurylsulfonato. Estas pueden incluir cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio, y magnesio, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina tales como tetrametil amonio, metilamina, trimetilamina, y etilamina. Refiérase a, por ejemplo, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," ("Sales Farmacéuticas") J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19. Amidos representativos farmacéuticamente aceptables del invento incluyen aquellos derivados de amoniaco, aminas alquilo C₁₋₈ primarias y aminas secundarias di (alquilo C₁₋₆). Las aminas secundarias incluyen fracciones de anillos hetero cíclicos o hetero aromáticos de cinco o seis miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas se derivan del amoniaco, las aminas primarias alquilo C₁₋₃, y las aminas di (alquilo C₁₋₂). Los ésteres farmacéuticamente aceptables representativos de la invención incluyen alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo, y ésteres de alquilo fenil (C₁₋₆). Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos.

[0064] El invento también incluye compuestos presentados que tienen uno o más grupos funcionales (por ejemplo, aminos o carboxilos) encubiertos por un grupo de protección. Algunos de estos compuestos encubiertos o protegidos son aceptables farmacéuticamente; otros serán útiles como intermediarios. Intermediarios y procesos sintéticos que se presentan aquí, y sus modificaciones pequeñas, también están dentro del alcance de este invento.

GRUPOS PROTECTORES DEL HIDROXILO

[0065] Protección para el grupo de hidroxilos incluye éteres metílicos, éteres metílicos sustituidos, éteres etílicos sustituidos, éteres bencílicos sustituidos, y éteres de sililo.

Éteres Metílicos Sustituidos

[0066] Ejemplos de éteres metílicos sustituidos incluyen metoximetilo, metiltiometo, t-butiltiometo, (fenildimetilsililo) metoximetilo, benciloximetilo, etilo-p-metoxibenziloximetilo, (4-metoxifenoxi) metilo, guaiacolmetilo, t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2, 2,2-tricloroetoximetilo, bis (2-cloroetoxi) metilo, - 2- (trimetilsilil) etoximetilo, tetrahidropirano, 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano S, S-dioxido, 1 - [(2-cloro-4-metil) fenil] -4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8- trimetil -4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

Éteres Etílicos Sustituidos

[0067] Los ejemplos de éteres etílicos sustituidos incluyen 1-etoxietilo, 1- (2-cloroetoxi) etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2- (fenilselenil) etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, y bencilo.

Éteres Bencílicos sustituidos

[0068] Los ejemplos de éteres bencílicos sustituidos incluyen p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, 3-metil-2-picolil- N -oxido, difenilmetilo, p, p'-dinitrobencidrilo, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, a-naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di (p-metoxifenil) fenilmetilo, tri (metoxifenil) metilo, 4- (4'-bromofenacilo) fenildifenilmetilo, 4,4', 4 "tris (4,5-dicloroftalimidofenilo) metilo, 4,4', 4 "(levulinoiloxifenilo) metil tris, 4,4', 4" (benzoiloxifenilo) metil tris, 3 - (/ midazol-1-ilmetil) bis (4', 4 "dimetoxifenil) metil, 1,1-bis (4-metoxifenilo) 1 'pirenilo metilo, 9-antrilo, 9- (9-fenil) xantenilo, 9- (9-fenil-10-oxo) antrilo, 1,3-benzodithiolan- 2-ilo, y bencisotiazolilo S, S-dioxido.

Sililo éteres

[0069] Ejemplos de sililo éteres incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetiltexilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmethylsililo, y t-butylmetoxifenilsililo.

Ésteres

[0070] Además de los éteres, un grupo hidroxilo puede estar protegido como un éster. Ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, PP-fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4- (etilenditio) pentanoato, pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, benzoato de p-fenilo, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato).

Carbonatos

[0071] Ejemplos de carbonatos incluyen metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2- (trimetilsililo) etilo, 2- (fenilsulfonil) etilo, 2- (trifenilfosfonio) etilo, isobutilo, vinilo, alilo, p-nitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo, 4-etoxi-1-naftilo, y ditiocarbonato de metilo.

División Asistida

[0072] Los ejemplos de división asistida incluyen 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o- (dibromometil) benzoato, 2-formilbenzenesulfonato, 2- (metiltiometoxi) etil carbonato, 4- (metiltiometoxi) butirato, y 2- (metiltiometoximetil) benzoato de metilo.

Varios Ésteres

[0073] Los ejemplos de ésteres diversos incluyen 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4- (1,1,3,3-tetrametilbutil) fenoxiacetato, 2,4-bis (1,1-dimetilpropil) fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E) -2-metil-2-butenato (tigloate), o- (metoxicarbonil) benzoato, PP-benzoato, a-naftoato, nitrato, alquilo N, N, N ', N'-tetrametilfosforodiamidato, N-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinotioilo, y 2,4-dinitrofenilsulfenato.

Sulfonatos

[0074] Los ejemplos de sulfonatos incluyen sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato, y tosilato.

GRUPOS PROTECTORES DE AMINOS

[0075] Protección para el grupo aminos incluye carbamatos, amidas, y grupos especiales protectores de -NH.

[0076] Los ejemplos de los carbamatos incluyen carbamatos de metilo y etilo, carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos de escisión asistida, carbamatos de escisión fotolítica, derivados de tipo urea, y carbamatos diversos.

Carbamatos

[0077] Los ejemplos de carbamatos de metilo y etilo incluyen metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, 9- (2-sulfo) fluorenilmetilo, 9- (2,7-dibromo) fluorenilmetilo, 2, 7 = di-t-but -[9- (10, 10- dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)] metilo, y 4-metoxifenacilo.

Etil sustituido

[0078] Los ejemplos de carbamatos de etilo sustituidos incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1- (1-adamantilo) -1-metiletilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil- 2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2, -tricloroetil, 1-metil-1- (4-bifenilipetil, 1- (3,5-di-t-butilfenilo) -1-metiletilo, 2- (2'- y 4 '-piridil) etilo, 2- (N, N-diciclohexilcarboxamido) etilo, t-butilo, 1-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinaamilo, 8-quinolilo, N -hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromobencilo, p-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfonilbencilo, 9-antrilmetilo y difenilmetilo.

Separación asistida

[0079] Los ejemplos de la separación asistida incluyen 2-metiltioetilo, 2-metilsulfoniletilo, 2- (p-toluenosulfonil) etilo, [2- (1,3-ditianilo)] metilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetilo -2-cianoetilo, m-cloro-p-aciloxibencilo, p- (dihidroxiboril) bencilo, 5-benzisoxazolilmetilo, y 2- (trifluorometil) -6-cromonilmetilo.

Separación Fotolítica

5 **[0080]** Los ejemplos de la separación fotolítica incluyen m-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, y fenil (o-nitrofenil) metilo.

Derivados de Tipo Urea

10 **[0081]** Ejemplos de derivados de tipo urea incluyen fenotiazinil- (10) -carbonilo, N'-p-toluenosulfonilaminocarbonilo, y N'-fenilaminotiocarbonilo.

Carbamatos diversos

15 **[0082]** Los ejemplos de carbamatos diversos incluyen t-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, p-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, p-declloxlencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxycarbonilvinilo, o- (N, N-dimetilcarboxamido) bencilo, 1, 1-dimetilo-3- (N, N-dimetilcarboxamido) propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di (2-piridil) metilo, 2-furanilmetilo, '2-yodoetilo, isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, p- (p' -metoxifenilazo) bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1- (3,5-dimetoxifenil) etilo, 1--1-metil (p-fenilazofenil) etilo, 1 metil-1-feniletilo, 1--1-metil (4-piridil) etilo, fenilo, p- (fenilazo) bencilo, 2,4,6-tri-t-butilfenilo, 4- (trimetilamonio) bencilo, y 2, 4,6-trimetilbencilo.

[0083] Ejemplos de amidas incluyen:

Amidas

25 **[0084]** N-formilo, N-acetilo, N-cloroacetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanil, N-benzoilo, Np -fenilbenzoilo.

Separación Asistida

30 **[0085]** N- o-nitrofenilacetilo, No-nitrofenoxiacetilo, N-acetoacetil, (N'-ditiobenciloxycarbonilamino) acetilo, N-3- (p-hidroxifenil) propionilo, N-3- (o-nitrofenil) propionilo, N-2-metil-2- (o-nitrofenoxi) propionilo, N-2-metil 2- (o-fenilasofenoxi) propionilo, N-4-clorobutirilo, N-3-metil-3-nitrobutirilo, N-o-nitrocinaoilo, derivado de N-acetilmetionina, N- o-nitrobenzoilo, N-o- (benzoiloximetil) benzoilo, y 4,5 -difetil-3-oxazolin-2-ona.

Derivados de Imida Cíclica

40 **[0086]** N-ftalimida, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, 5-sustituido 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, 5-sustituido 1,3-dibencil 1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, y 1-sustituido 3,5-dinitro-4-piridonilo.

GRUPOS ESPECIALES PROTECTORES DE NH

Ejemplos de grupos especiales protectores de NH incluyen:

N-alquilo y N-Aril Aminas

50 **[0087]** N-metilo, N-alilo, N [2- (trimetilsilipethoxi) metilo, N-3-acetoxipropilo, N- (1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin -3-y1), sales de amonio cuaternario, N-bencilo, N-di (4-metoxifenil) metilo, N-5-dibenzosuberilo, N-trifenilmetilo, N- (4-metoxifenil) difenilmetilo, N-9-fenilfluorenilo, N -2,7-dicloro-9-fluorenilmetilene, N-ferrocenilmetilo, y N-2-picolilamina N'-óxido.

Derivados de imina

55 **[0088]** N-1,1-dimetiltiometileno, N-bencilideno, Np-metoxibencilideno, N-difenilmetileno, N - [(2-piridil) mesitil] metileno, y N- (N', N'-dimetilaminometileno).

PROTECCIÓN PARA EL GRUPO DE CARBOXILOS

Esteres

60 **[0089]** Ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, benzoato.

Ésteres Metálicos Sustituidos

[0090] Ejemplos de ésteres metílicos sustituidos incluyen 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiommetilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, metoxietoximetilo, 2- (trimetilsilil) etoximetilo, benciloximetilo, fenacilo, p-bromofenacilo, α -metilfenacilo, p-metoxifenacilo, carboxamidometilo, y N-ftalimidometilo.

2- Ésteres Etílicos Sustituidos

[0091] Los ejemplos de 2-ésteres etílicos -sustituidos incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, w-cloroalquilo, 2- (trimetilsilil) etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-dithianil-2-metilo, 2- (p-nitrofenilsulfenilo) etilo, 2- (p-toluenosulfonil) etilo, 2- (2'-piridil) etilo, 2- (difenilfosfino) etilo, 1-metil-1-feniletilo, t-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, 3- buten-1-ilo, 4- (trimetilsilil) -2-buten-1-ilo, cinamilo, α -methylcinnamyl, fenilo, p- (metilmercapto) fenilo y bencilo.

Ésteres de Bencilo Sustituidos

[0092] Ejemplos de ésteres de bencilo sustituidos incluyen trifenilmetilo, difenilmetilo, bis (o-nitrofenil) metilo, 9-antrilmetilo, 2- (9,10-dioxo) antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-prenilmetilo, 2- (trifluorometil) -6-cromilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4- (metilsulfinil) bencilo, 4-sulfobencilo, piperonilo, 4-picolil y PP-bencilo.

Ésteres de sililo

[0093] Los ejemplos de ésteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, i-propildimetilsililo, fenildimetilsililo y di-t-butildimetilsililo.

Ésteres Activados

[0094] Los ejemplos de ésteres activados incluyen tioles.

Varios derivados

[0095] Los ejemplos de derivados diversos incluyen oxazoles, 2-alquil-1,3-oxazolininas, 4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidinas, 5-alquil-4-oxo-1,3-dioxolanos, orto ésteres, grupo fenilo y complejos pentaaminocobalto (III).

Ésteres de Estannilo

[0096] Los ejemplos de ésteres de estannilo incluyen trietilestannilo y tri-n-butilestannilo.

C. Síntesis

[0097] El invento suministra métodos para elaborar los compuestos presentados de acuerdo a métodos tradicionales sintéticos orgánicos así como una matriz de métodos sintéticos combinatorios. Los esquemas de la A a la G describen las rutas sintéticas sugeridas. Al usar estos esquemas, las guías a continuación, y los ejemplos, una persona con conocimiento técnico podría desarrollar métodos análogos o similares para compuestos definidos que están dentro del invento. Estos métodos son representativos de los esquemas sintéticos más importantes, pero no están diseñados para limitar el alcance del invento.

[0098] Un técnico con experiencia reconocerá que la síntesis de los compuestos de este invento pueden elaborarse al comprarlos compuestos intermedios protegidos descritos en cualquiera de los esquemas mencionados en este documento. Un técnico con experiencia reconocerá además que durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de este invento, podría ser necesario y / o deseable el proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en mención. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" "Grupos Protectivos en Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons, 1991. Estos grupos protectivos pueden removerse en una etapa conveniente usando métodos conocidos en la industria.

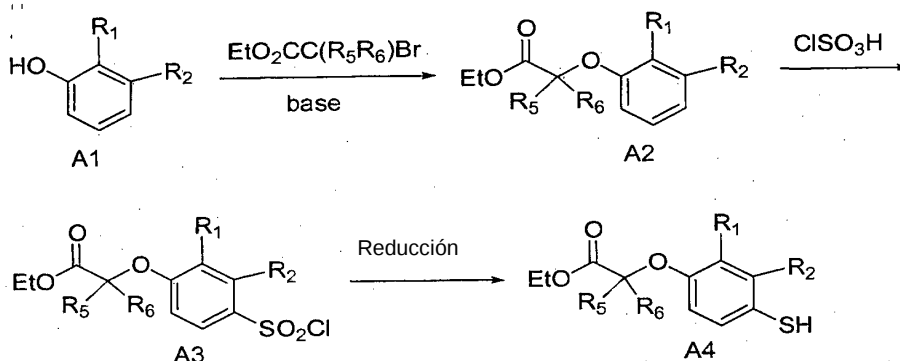
[0099] En los casos en que los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo al invento del lugar a la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse con técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o en enantiómeros individuales, pueden ser preparados ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los componentes podrían, por ejemplo, ser resueltos a sus componentes enantiómeros por medio de técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por medio de formación de sales. Los compuestos también pueden ser resueltos por medio de la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguidas por una separación y remoción cromatográfica del quiral auxiliar. Alternamente, los compuestos pueden ser resueltos usando una columna HPLC quiral.

[0100] Los ejemplos que utilizan las rutas sintéticas preferidas están incluidos en los ejemplos I y II. Los compuestos análogos a los compuestos objetivos de estos ejemplos pueden ser hechos de acuerdo a rutas similares. Los compuestos presentados son útiles para investigación básica y como agentes farmacéuticos tal como se describe en la siguiente sección.

Guía General

[0101] Un síntesis preferido de la fórmula (I) se demuestra en los esquemas A hasta el G.

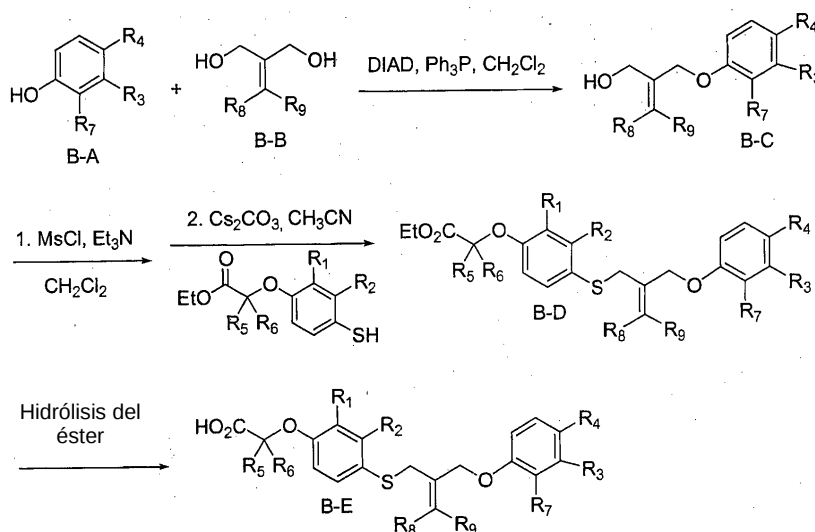
Esquema A



[0102] De acuerdo al esquema A, donde R₁, R₂, R₅ y R₆ tal como se describe en el gráfico anterior (excepto que R₅ y R₆ no forman un espiro cicloalquilo C₃₋₆ o un espiro heterociclilo de 5 o 6 miembros), fenol A1, una variedad de los cuales son comercialmente disponibles (tal como 3-metil fenol, 2-etilfenol, 2-propilfenol, 2,3-dimetilfenol, 2-clorofenol, 2,3-diclorofenol, 2-bromofenol, y 2-aminofenol), es alquilado para formar éster etílico A2 del ácido fenoxiacético con un éster ácido haloacético adecuado tal como el ácido bromoacético del éster etílico o éster etílico del ácido 2-bromo-2-metilpropiónico, en presencia de una base apropiada tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃, o NaH, en un disolvente adecuado tal como CH₃CN o THF. La sulfonación del éster etílico A2 del ácido fenoxiacético con un agente de sulfonación apropiado, tal como ácido clorosulfónico, ocurre selectivamente en la posición para que proporcione éster etílico A3 del ácido 4-clorosulfonilfenoxiacético. La transformación del cloruro de sulfonilo A3 a bencenotiol A4 se realiza usando un metal como un agente reductor, tal como estaño o cinc, en un medio ácido tal como el etanol o el dioxano.

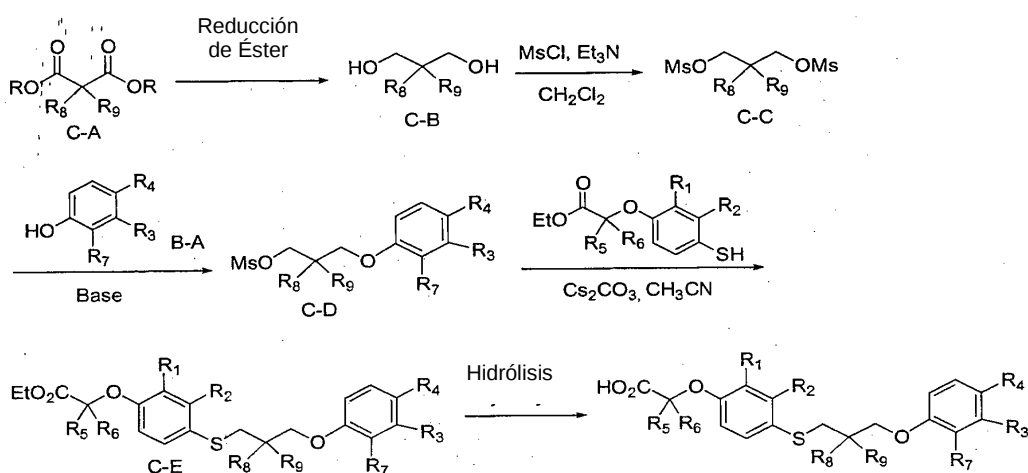
[0103] Se puede seleccionar al alquilo C₁₋₁₈, alquenilo C₂₋₂₆, fenilo, halo y ciano para R₈ y R₉ en los esquemas B, D y E.

Esquema B



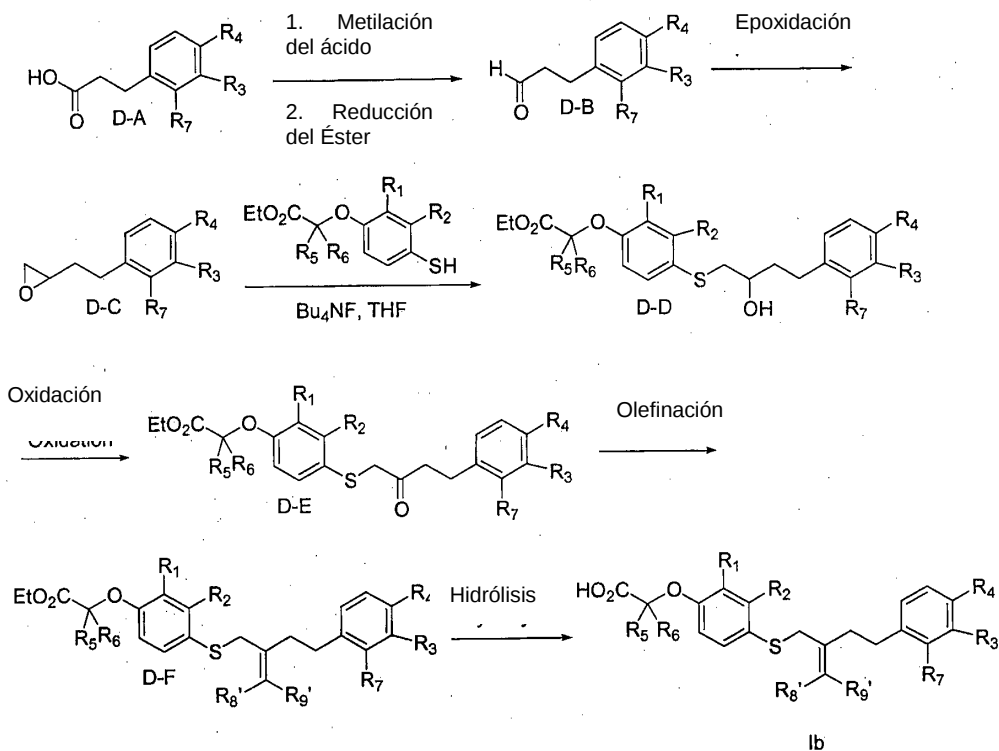
[0104] En el Esquema B, Reacción de Mitsunobu de 1,3-diol BB con BA fenol ofrece alcohol B-C mediante el empleo de una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonil tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado tal como THF. El éster etílico del ácido fenoxiacético B-D se obtiene en dos pasos: (1) se convierte el alcohol B-C al mesilato bajo condiciones estándar mediante el uso de cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , y (2) alquilación del bencenotiol B-D, preparado de acuerdo con Esquema A anterior, con el mesilato intermedio utilizando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH , en un disolvente apropiado tal como CH_3CN o THF, bajo nitrógeno. En condiciones de saponificación convencionales el éster etílico del ácido fenoxiacético B-D se convierte en ácido B-E bajo nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen el uso de NaOH como base en un sistema disolvente alcohólico acuoso tal como agua - metanol, o utilizando LiOH como base en un sistema de agua-THF más suave.

Esquema C



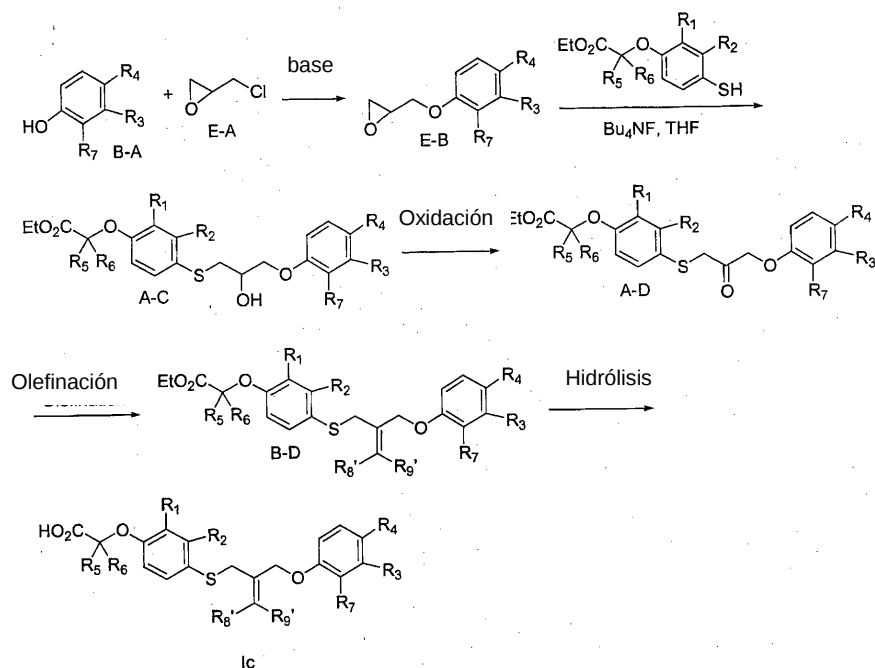
[0105] En el esquema C, el malonato C-A sustituido de R_8 y R_9 se reduce a propano-1,3-diol C-B mediante el uso de un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. Después el propano-1,3-diol C-B se convierte en dimesilato C-C mediante el uso de cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , el C-C reacciona con el B-A fenol en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH en un disolvente apropiado tal como CH_3CN o THF para producir el mesilato de C-D. El éster etílico C-E del ácido fenoxiacético se obtiene mediante alquilación de bencenotiol A-D, preparado de acuerdo con el Esquema A que se explicó anteriormente, con el C-D de mesilato usando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH en un disolvente apropiado tal como CH_3CN o THF bajo nitrógeno. En condiciones de saponificación convencionales el éster etílico C-E del ácido fenoxiacético se convierte a ácido bajo nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen el uso de NaOH como base en un sistema disolvente alcohólico acuoso tal como agua - metanol, o utilizando LiOH como base en un sistema de agua-THF más suave.

Esquema D



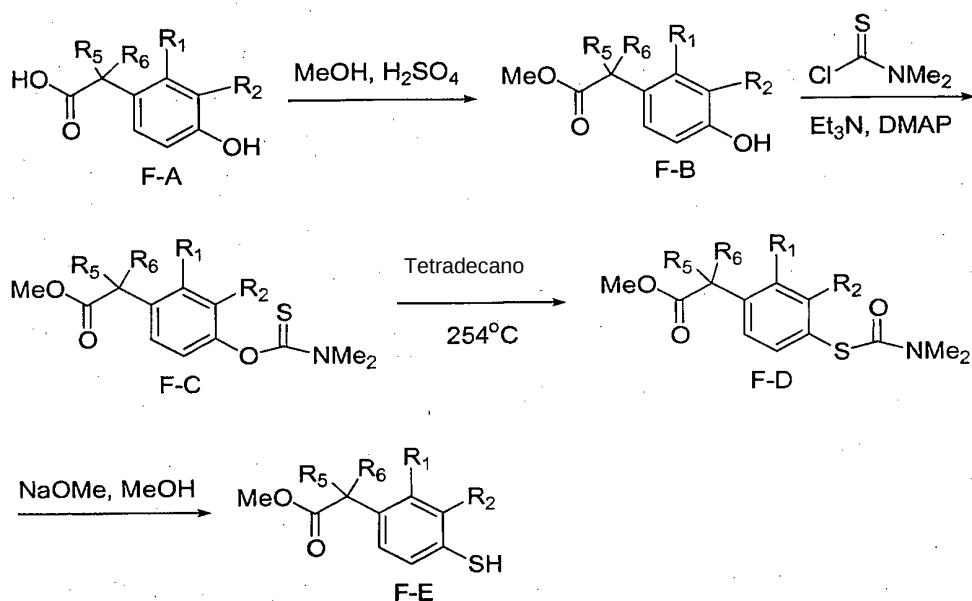
[0106] De acuerdo al esquema D, donde R_8' y R_9' se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-6} , se podría preparar aldehído D-B en dos pasos por medio de la metilación del ácido D-A usando (trimetilsilil) diazometano como agente de metilación seguido por la reducción del éster metílico intermedio con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio. El aldehído D-B se transforma a epóxido de D-C por reacción con metiluro de dimetilsulfonio, que se genera in-situ a partir de tratamiento de yoduro de trimetilsulfonio con una base fuerte tal como anión de DMSO. La apertura del anillo epóxido de D-C con bencenotiol A-D en la presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio proporciona el alcohol D-D, que se oxida a la cetona de D-E en condiciones de oxidación suaves utilizando anhídrido acético y dimetilsulfóxido. Existen varios tipos de olefinación de la cetona D-E que pueden llevarse a cabo para proporcionar alqueno D-F. Por ejemplo, la reacción de Wittig y olefinación de la D-E con el reactivo Tebbe todos darán D-F. Finalmente, la saponificación del éster etílico del D-F en condiciones estándar da ácido Ib.

Esquema E



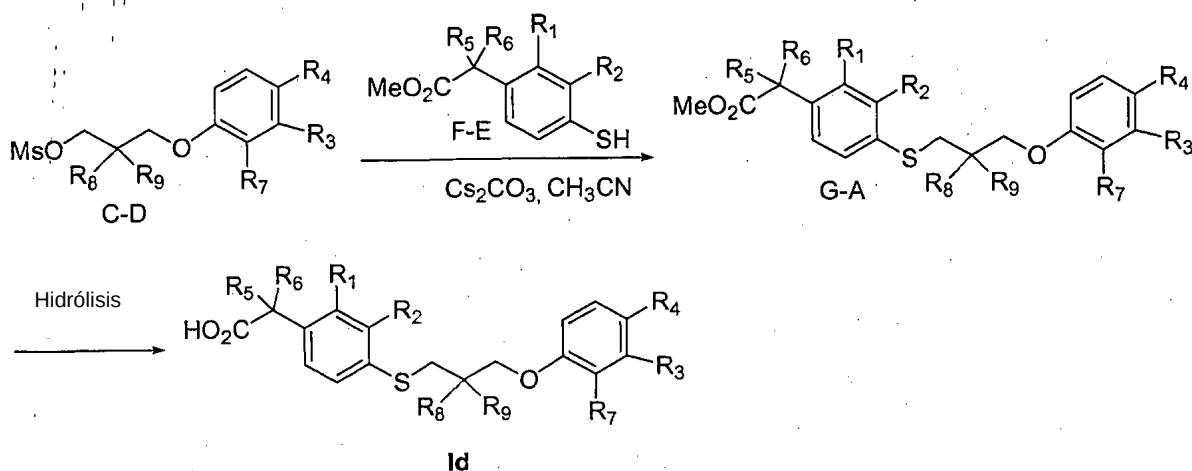
[0107] El Esquema E muestra otra ruta para preparar el ácido E-E tal como se demuestra en el esquema B. En el esquema E, el epóxido E-B se obtiene por tratamiento del fenol B-A con una base apropiada tal como carbonato de cesio seguido de su alquilación con el E-A 2-clorometil-oxirano. La apertura del anillo epóxido de E-B con el bencenotiol A-D, preparado en el Esquema A anteriormente, en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio proporciona el alcohol E-C, que se oxida por la cetona E-D en condiciones de oxidación suaves utilizando anhídrido acético y dimetilsulfóxido. Existen varios tipos de olefinación de la cetona E-D que pueden llevarse a cabo para proporcionar alqueno B-D. Por ejemplo, la reacción de Wittig y olefinación de E-D con el reactivo Tebbe todas darán B-D. Por último, la saponificación del éster etílico de B-D en condiciones estándar dará ácido Ic.

Esquema F. Síntesis de F-E



[0108] De acuerdo al esquema F, el (4-hidroxifenil) ácido acético F-A, una variedad de los cuales están disponibles comercialmente (tales como 3-bromo-4-hidroxifenil ácido acético, 3-cloro-4-hidroxifenil ácido acético, 3-fluoro-4-hidroxifenil ácido acético, 4- hidroxifenil ácido acético, y 4-hidroxifenil ácido acético), se metila para formar el éster metilo de ácido acético (4-hidroxifenil) F-B en metanol en presencia de una cantidad catalítica de un ácido adecuado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. El fenol F-B se convierte en éster metilo acético de ácido (4-dimetiltiocarbamoiloxifenil) F-C por medio de una reacción con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en presencia de algunas bases apropiadas tales como trietilamina y piridina 4- (dimetilamino). A alta temperatura, en el rango, preferiblemente de 250 a 300 ° C, el F-C se reordena a éster metílico del ácido acético (4-dimetilcarbamoilsulfanilfenilo) F-D en un disolvente con un punto de ebullición alto, tal como tetradecano. Gracias al tratamiento con una base adecuada, tal como el metóxido de sodio F-D, se transforma en éster metilo de ácido acético (4-mercaptofenil) F-E.

Esquema G

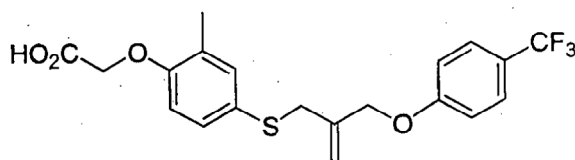


[0109] En el Esquema G, el éster metil de ácido acético G-A se obtiene por medio de la alquilación del bencenotiol F-E, preparado de acuerdo al esquema F que se mostró anteriormente, con el mesilato C-D usando una base apropiada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH en un solvente apropiado tal como CH_3CN o THE bajo exposición al nitrógeno. Bajo condiciones de saponificación estándar el éster metil G-A es hidrolizado al ácido **Id**.

EJEMPLOS

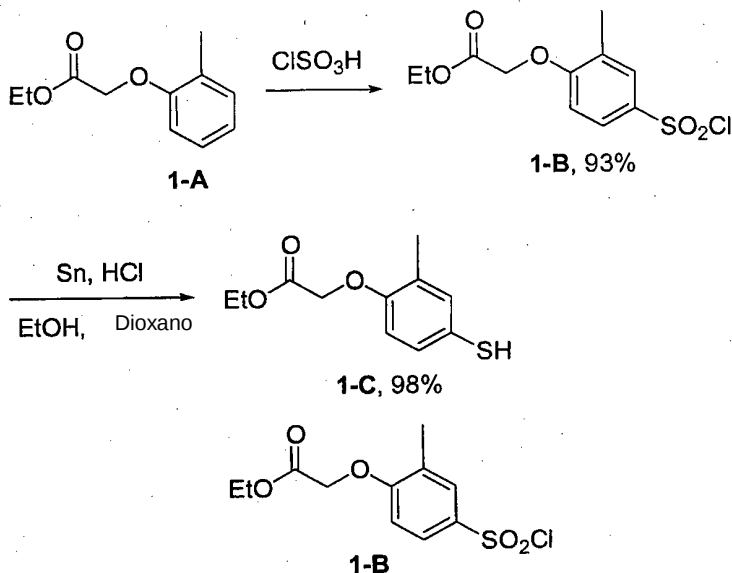
Ejemplo 1

[0110]



(2-metil-4- [2- (4-trifluorometil-fenoximetil) alilsulfanil] -fenoxi) - Ácido acético

Esquema 1

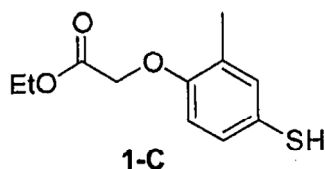


(4-clorosulfonil-2-metil-fenoxi) éster etílico de ácido acético

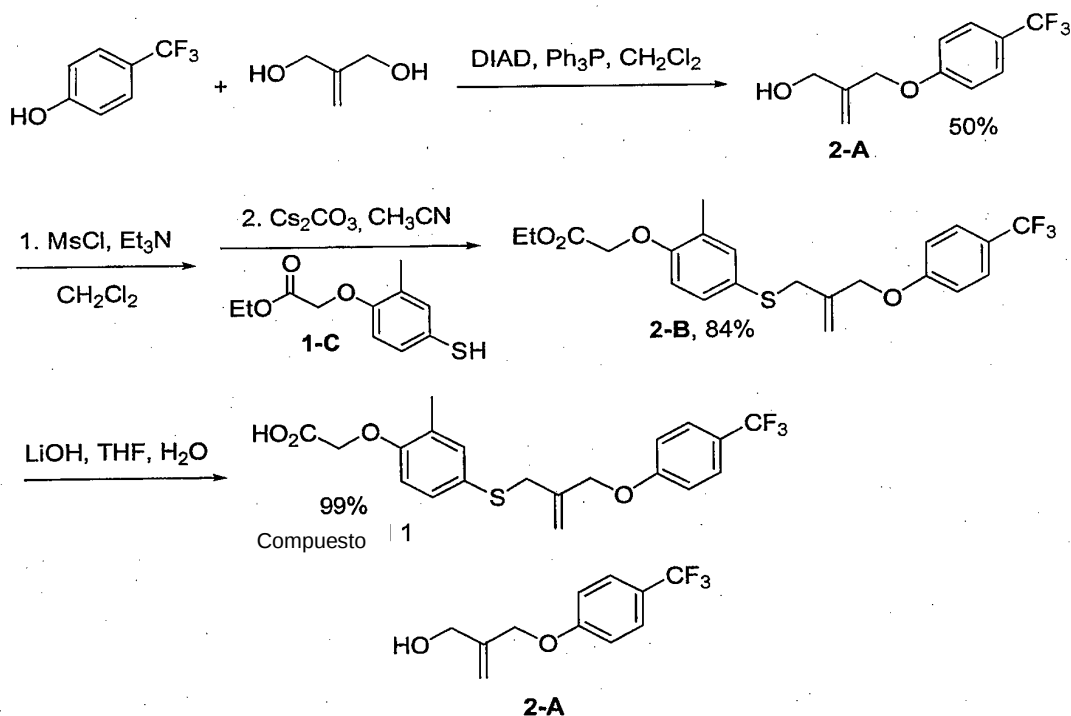
[0111] Se agregó acetato etílico (2-metilfenoxi) 1A (10.0 gramos, 51.6 mmol) a 4 °C a un frasco que contenía ácido clorosulfónico (15.0 mililitros, 226 mmol). La mezcla fue agitada a 4 °C durante 30 minutos y a la temperatura del cuarto durante dos horas, y entonces se agregó agua helada. El sólido blanco que se precipitó fue filtrado, lavado con agua, y secado al vacío durante la noche para suministrar 14.0 gramos (93%) de 1-B en forma de un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.84 (m, 2 H), 6.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 315 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

(4-mercapto-2-metil-fenoxi) Éster etílico del ácido acético

[0112] A una solución de 1-B (4.70 gramos, 16.1 mmol) en EtOH (20 ml) se agregó una solución de 4.0 M HCl en dioxano (20 ml) seguido por 100 mallas de polvo de estaño (9.80 g, 82.6 milimoles) en porciones. La mezcla se sometió a un reflujo durante dos horas, se vertió en CH_2Cl_2 / hielo (100 mL), y se filtró. El producto de la filtración fue separado, y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas y concentradas para 3.56 g (98%) de 1-C en forma de aceite amarillo; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.03 (m, 2 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).

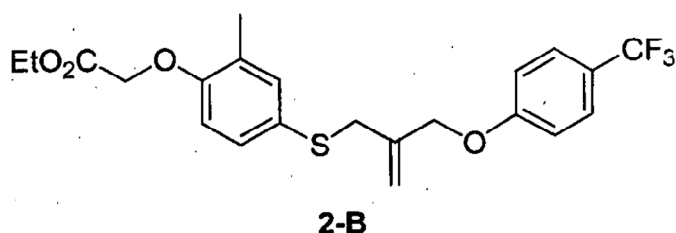


Esquema 2



2- (4-trifluorometil-fenoximetil) prop-2-en-1-ol

[0113] A una mezcla de 4- trifluorometilfenol (49.0 gramos, 302 mmol), se cargó 2-metilen-1,3-propanodiol (40,0 g, 454 mmol), y azodicarboxilato de diisopropilo (67,4 g, 333 mmol) en CH_2Cl_2 (400 ml) a 0 ° C con una solución de trifenilfosfina (87.2 gramos, 333 mmol) en CH_2Cl_2 (400 mL) gota a gota. Después la mezcla fue agitada a 0 ° C y entonces se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto durante la noche, el CH_2Cl_2 se evaporó debido a la presión reducida. Al residuo se le agregó Et_2O y hexano, y la mezcla se enfrió a 0 ° C. El sólido precipitado fue filtrado, y la filtración fue concentrada y cromatografiada en columna (Ac EtO / hexano: 1/4) para dar 35.2 gramos (50%) de 2-A; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.33 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 5.29 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.27 (d, J = 6.0 Hz, 2 H).



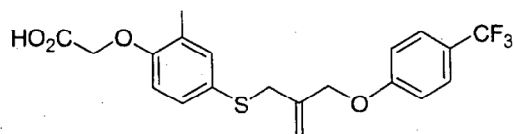
(2-metil-4- [2- (4-trifluorometil-fenoximetil) alilsulfanil] fenoxi) Éster etílico del ácido acético -

Procedimiento general 1 para la formación de tioéter:

[0114] A Una solución de 2-A (18.1 g, 78.2 milimoles) en CH_2Cl_2 (400 mL) a 0 °C se añadieron Et_3N (23.0 mL, 165 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (13.4 gramos, 117 mmol). La mezcla fue agitada a 0 ° C durante una hora y se lo dejó a la temperatura del cuarto durante la noche y se diluyó con NaHCO_3 (100 mL) saturado. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (x 3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas para suministrar 24.2 gramos del producto crudo.

[0115] Una mezcla del producto crudo que se acaba de mencionar, (4-mercapto-2-metil-fenoxi) éster etílico de ácido acético 1-C (21.2 gramos, 93.8 milimoles), y Cs_2CO_3 (76.2 g, 234 mmol) en CH_3CN (290 mL) fue agitada a la temperatura del cuarto durante dos horas. Se agregó agua y la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, concentradas y cromatografiadas en columna (Ac EtO / hexano: 1/10) para suministrar 28.8 gramos (84%) de 2-B; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.2

z, 1 H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 463 (M+Na+).



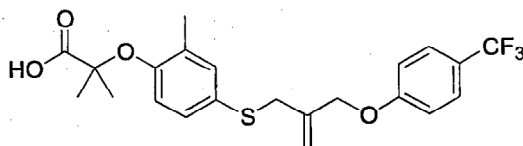
{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil) alilsulfanil] -fenoxi} – Ácido acético

Procedimiento general 2 para la hidrólisis de ésteres etil y metil:

[0116] A una solución de 2-B (28.8 gramos, 65.5 milimoles) en THF (576 ml) a 0 °C bajo N₂ se agregó 1.0 M LiOH (131 ml, 131 mmol). Después se agitó a 0 °C durante 45 minutos y a la temperatura del cuarto durante 2.5 horas, la mezcla fue enfriada a 0 °C, se acidificó con 1 M HCl, y se extrajo con Ac EtO (x 3). Los extractos fueron secados, concentrados y purificados por medio de Cromatografía de columna dando 26.7 gramos (99%) de {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil) –alisulfanilo]-fenoxi} ácido acético - ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.14 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 4.65 (s, 4 H), 3.57 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 435 (M+Na+).

Ejemplo II

[0117]

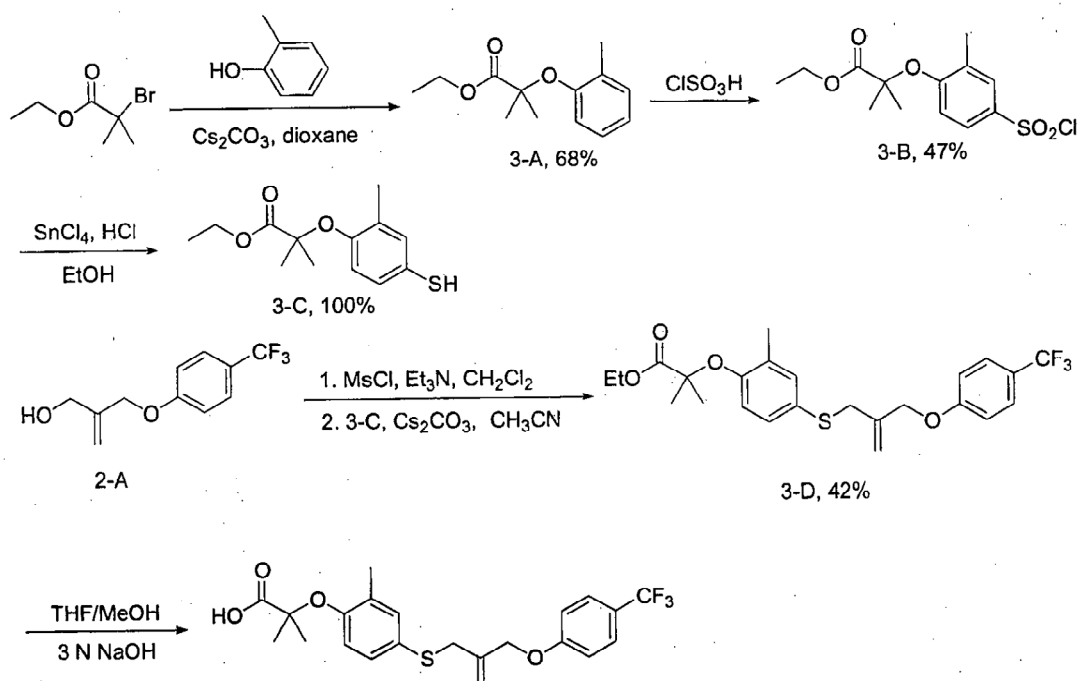


Compuesto 1

2-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil) alilsulfanil] fenoxi} Ácido propiónico

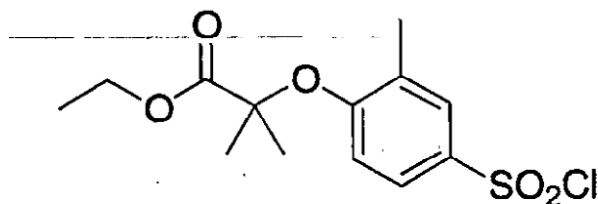
[0118]

Esquema 3



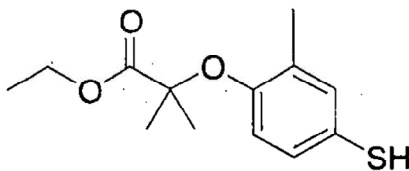
Compuesto 1, 47%

[0119] A una solución de éster etílico del ácido propiónico 2-bromo-2-metil- (8.27 mililitros, 64 mmol) y o-metilo-fenol (7.60 gramos, 70.2 milimoles) en dioxano (100 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (31.25 gramos, 96 mmol). La mezcla fue expuesta a reflujo a 100 °C durante cuatro horas. Después de enfriarse, el solvente fue evaporado al vacío. El residuo fue disuelto en éter y después se lavó la solución con 1 N NaOH. Después de secarse, se concentró la solución dando 9.69 gramos (68%) de 3-A; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 5 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.87 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz).

**3-B**

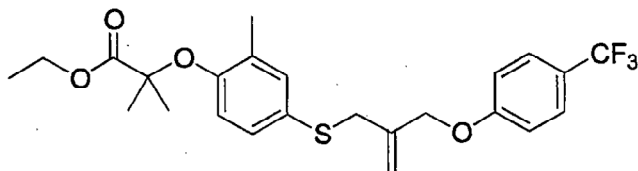
2- (4-clorosulfonil-2-metil-fenoxi) -2-metil
éster etílico del ácido propiónico

[0120] Se agregó lentamente ClSO_3H (15.2 ml, 0.229 mol) a 3-A (11.3 gramos, 0.051 moles) a 0 °C. Se permitió llegar a la temperatura del cuarto y se lo agitó durante una hora. Después de agitarse, la mezcla de la reacción fue vertida en hielo. El sólido fue filtrado y secado al vacío dando 7.7 gramos (47%) de 3-B; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.70 (s, 6 H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz); MS (ES) m/z: 343 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

**3-C**

2- (4-mercapto-2-metil-fenoxi) -2-metil
éster etílico del ácido propiónico

[0121] A la solución 3-B (2.0 g, 6.25 milimoles) en EtOH (7.8 mililitros) se le agregó dioxano HCl (4 M, 7.8 mililitros, 31.2 milimoles) y polvo de estaño (3.7 gramos, 31.2 milimoles). La mezcla fue expuesta a reflujo durante tres horas y entonces se vertió en hielo. La solución acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las capas orgánicas fueron combinadas y secadas en Na_2SO_4 . Después de la filtración, la solución fue concentrada para dar 3.37 gramos (~100%) de 3-C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 5 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.31 (s, 1H), 2.18 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz); MS (ES) m/z: 255 ($\text{M}+\text{H}_4$).

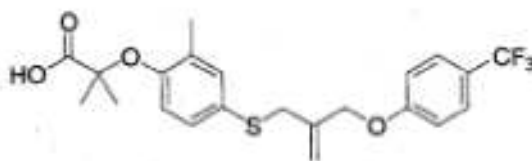
**3-D**

2-metil-2- {2-metil-4- [2- (4-trifluorometil-fenoximetil)
alilsulfanil] fenoxi} Ácido propiónico

[0122] A una solución de 2-A (139 mg, 0.6 milimoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) a 0 °C se le agregó Et_3N (0.18 mililitros, 1.28 milimoles) y entonces MeSO_2Cl (cero. 1 g, 0.9 milimoles). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 minutos y entonces a

la temperatura del cuarto durante dos horas. Después de la concentración, el producto crudo fue purificado por medio de cromatografía de columna (50% de CH₂Cl₂ en hexanos) dando 188 mg de intermediador crudo.

[0123] El intermediador crudo que se acaba de mencionar, 3-C (183 mg, 0.72 milimoles) y Cs₂CO₃ (469 mg, 1.44 milimoles) se agitó en acetonitrilo a la temperatura del cuarto durante tres horas. Se agregó agua y Et₂O, se separó la fase orgánica, y la fase acuosa fue extraída con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, concentradas y cromatografiadas en columna (hexano/ Ac EtO: 10:1) para suministrar 140 mg (42%) de 3-D; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.12 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 491 (M+Na⁺).



Compuesto 1, 47%

[0124] Una mezcla de 3-D (128 mg, 0.27 milimoles), THF (0.7 mililitros), MeOH (1.4 mililitros) y 3 N NaOH (0.7 mililitros) fue agitada a 25 °C durante cuatro horas. 1 N HCl y Et₂O fueron agregados, la fase orgánica fue separada, y la fase acuosa fue extraída con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, concentradas y cromatografiadas de columna (CH₂Cl₂ / MeOH: 10:1) para suministrar 57 mg (47%) del Compuesto 1; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)); MS (ES) m/z: 439 (M-H⁺).

D. Formulación y Administración

[0125] Estos compuestos son agonistas PPAR delta y por lo tanto son útiles para el tratamiento o la inhibición del progreso de condiciones mediadas por las PPAR delta, tales como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterinemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, obesidad, y sus complicaciones. Por ejemplo, las complicaciones de diabetes incluyen aquellas condiciones como neuropatías, nefropatías y retinopatías.

[0126] El invento destaca un método para tratar a un sujeto con una enfermedad mediada por las PPAR Delta, que comprende de la administración al sujeto de un monto terapéuticamente efectivo de una composición farmacéutica que tiene un compuesto del invento. El invento también suministra un método para tratar o inhibir el progreso de la diabetes o la tolerancia deshabilitada de la glucosa en un sujeto, donde el método comprende la administración al sujeto de un monto terapéuticamente efectivo de una composición farmacéutica que tiene un compuesto del invento.

[0127] Los compuestos de este invento pueden formularse de varias formas farmacéuticas para propósitos de administración. Para preparar estas composiciones farmacéuticas, un monto efectivo de un compuesto particular, en forma de sal como adición a una base o un ácido, puesto que el ingrediente activo está mezclado íntimamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

[0128] Un portador puede tener una variedad amplia de formas dependiendo de la preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosis unitarias apropiadas, preferiblemente, para administración oral o para inyección parenteral. Por ejemplo, cuando se prepara composiciones en forma de dosis orales, se puede utilizar cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Esto incluye agua, glicol, aceites y alcoholes. En el caso de preparaciones líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolines, lubricantes, aglutinantes y agentes de exintegrantes en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y tabletas. En vista de su facilidad para ser administradas, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso los portadores sólidos farmacéuticos son utilizados generalmente. Para composiciones parenterales, el portador usualmente incluirá agua estéril, por lo menos en una gran parte, aunque otros ingredientes, por ejemplo, serían incluidos para ayudar a la solubilidad. Las soluciones inyectables, por ejemplo, pueden prepararse de tal forma que el portador incluya una solución salina, una solución glucosa o una mezcla de una solución salina y glucosa. También se puede preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden usar portadores líquidos y agentes de suspensión apropiados. En las composiciones idóneas para su administración percutánea, el portador incluye opcionalmente un agente que mejora la penetración y / o un agente apropiado humectante, combinado opcionalmente con aditivos apropiados de cualquier naturaleza en menores proporciones, cuyos aditivos no causan un efecto eliminador significativo a la piel. Aquellos aditivos podrían facilitar la administración a la piel y / o podrían

ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones podrían ser administradas de varias formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, un producto de aplicación localizada, o como ungüento. Las sales ácidas de adición a los compuestos de la fórmula I, debido a su solubilidad incrementada en el agua por sobre su contraparte en forma de base, son más apropiadas en la preparación de composiciones acuosas.

[0129] Es especialmente ventajoso el formular las composiciones farmacéuticas ya mencionadas en forma de unidades de dosis para facilitar la administración y la uniformidad de las dosis. La forma de unidad de la dosis como se usa en esta presentación se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosis unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de aquellas formas de unidades de dosis son tabletas (incluyendo tabletas marcadas o cubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, soluciones inyectables o suspensiones, cucharaditas y cucharadas y sus segregaciones múltiples.

[0130] Sales farmacéuticamente aceptables de adición a ácidos incluyen las sales terapéuticamente activas de los compuestos presentados para su adición a ácidos no tóxicos. Estos pueden ser obtenidos convencionalmente al tratar la forma en base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o hidrobromico; sulfúrico; nítrico y fosfórico; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico y palmoico. El término sal adicional también incluye los solvatos que se presentan en los compuestos, así como las sales que estas pueden formar. Aquellos solvatos son por ejemplo hidratos y alcohilatos. En contraste, la forma de sal puede ser convertida por medio de un tratamiento con álcali a la forma de base libre.

[0131] Las formas estereoisoméricas definen a todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de la fórmula (I) pudiese tener. A menos que se mencione o se indique de otra forma, la designación química de los componentes denota la mezcla de todas las formas isoméricas posibles estereoquímicamente, aquellas mezclas contienen a todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más específicamente, los centros estereogénicos pueden tener la configuración (R)-o (S)-; los sustituyentes de radicales saturados cíclicos bivalentes pueden tener una configuración cis- o trans-. El invento cubre formas estereoquímicamente isoméricas incluyendo diastereoisómeros, así como sus mezclas en cualquier proporción de los compuestos presentados. Los componentes presentados también pueden existir en sus formas tautoméricas. Aquellas formas aunque no se indican explícitamente en las secciones anteriores ni posteriores están incluidas dentro del alcance de este invento.

[0132] Aquellas personas con experiencia en el tratamiento de trastornos o condiciones mediadas por las PPAR Delta podrían determinar fácilmente el monto efectivo diario en base a los resultados de las pruebas presentados y en base a otra información. En general se contempla que una dosis terapéuticamente efectiva estaría en el rango desde 0.001 mg por kilogramo a 5 mg / kilogramo de la masa del cuerpo, más preferiblemente desde 0.01 mg / kilogramo a 0.5 miligramo / kilogramo de la masa corporal. Podría ser apropiado el administrar la dosis terapéuticamente efectiva en 2, 3, 4 o más sus dosis en intervalos apropiados a lo largo del día. Las sub - dosis podrían ser formuladas como formas de dosis unitarias, por ejemplo, que contengan 0.05 mg a 250 mg o 750 mg, y en particular 0.5 a 50 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria. Ejemplos incluyen formas de dosis de 2 mg, 4 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg y 35 mg. Los compuestos del invento pueden ser preparados en formulaciones para liberarse a lo largo del tiempo, o subcutáneamente o transdérmicamente en parches. Los compuestos presentados también pueden ser formulados en forma de spray u otras formas tópicas o inhalables.

[0133] La dosis exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto particular usado de la Fórmula (I), la condición específica que se está tratando, la gravedad de la condición que se está tratando, la edad, el peso y la condición general física del paciente así como otras medicaciones que el paciente pudiese estar tomando, lo cual es muy bien conocido en la industria. Adicionalmente, es evidente que el monto diario efectivo mencionado podría ser reducido o incrementado dependiendo en la respuesta del paciente que está siendo tratado y / o dependiendo de la evaluación del médico que está prescribiendo los compuestos del invento. Los rangos del monto diario efectivo que se mencionan aquí son las únicas guías.

[0134] La siguiente sección incluye información detallada que se relaciona con el uso de los compuestos y composiciones presentados.

E. Uso

[0135] Los componentes de este invento son farmacéuticamente activos como agonistas PPAR Delta, tienen un índice de actividad (por ejemplo, potencia PPAR Delta sobre potencia PPAR alfa / gama) de 10 o más, y preferiblemente 15, 25, 30, 50, 100 o más.

[0136] De acuerdo al invento, los compuestos y composiciones presentados son útiles para la mejora de los síntomas asociados con, el tratamiento de, y la prevención de, las siguientes condiciones y enfermedades: fase uno

de hiperlipidemia, hiperlipidemia pre - clínica, hiperlipidemia de fase dos, hipertensión, CAD (coronary artery disease - enfermedad arterial coronaria), aterosclerosis, enfermedad coronaria del corazón, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia, e hipertrigliceridemia, diabetes Tipo II, resistencia a la insulina, tolerancia deshabilitada de la glucosa, dislipidemia, y baja HDL-C. Los compuestos más importantes del invento son útiles para bajar los niveles de suero de lipoproteínas de baja densidad (LDL – low-density lipoproteins), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL – intermediate density lipoprotein), y / o baja densidad de LDL y otras moléculas aterogénicas, o moléculas que causan complicaciones ateroscleróticas, reduciendo de esa forma las complicaciones cardiovasculares. Los compuestos más importantes también son útiles para elevar los niveles de suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL – high-density lipoproteins), para reducir los niveles de suero de triglicéridos, LDL, y / o ácidos grasos libres. También es deseable el reducir la glucosa del plasma en ayunas (FPG (fasting plasma glucose) / HbA1c.

[0137] De acuerdo a un aspecto del invento, los compuestos presentados pueden ser utilizados en un método para tratar o inhibir el progreso de una condición mediada por los PPAR Delta, dicho método incluye la administración al paciente en necesidad de tratamiento con un monto farmacéuticamente efectivo de una composición del invento.

[0138] Otro aspecto del invento es un método de uso donde la condición mediada por los PPAR Delta es seleccionada de hiperlipidemia, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia, diabetes de Tipo II, resistencia a la insulina, y tolerancia deshabilitada a la glucosa, y otras condiciones que se mencionan aquí; y una condición mediada por las PPAR alfa es seleccionada del síndrome X (o síndrome metabólico X), dislipidemia, presión sanguínea alta, obesidad, glucosa deshabilitada en ayunas, resistencia a la insulina, diabetes tipo II y otras condiciones que se mencionan en este documento.

[0139] El invento también destaca composiciones farmacéuticas que incluyen, sin limitarse a, uno o más de los compuestos presentados, y portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

1. Dosis

[0140] Aquellas personas con experiencia en la industria podrán determinar, de acuerdo a métodos conocidos, la dosis apropiada para un paciente, tomando en cuenta variables tales como la edad, el peso, la salud general, el tipo de síntomas que requieren tratamiento, y la presencia de otras medicaciones. En general, un monto efectivo será de entre 0.1 y 1000 mg por kilogramo diariamente, preferiblemente entre 1 y 300 mg por kilogramo de masa corporal, y las dosis diarias serán de entre 10 a 5000 mg para un adulto que tiene un peso normal. Cápsulas, tabletas y otras formulaciones (tales como líquidos y tabletas con cubierto comprimido) pueden ser de entre 5 y 200 mg, tales como 10, 15, 25, 35, 50, 60 y 100 mg y pueden ser administradas de acuerdo a los métodos presentados.

2. Formulaciones

[0141] Las formas de unidades de dosis incluyen tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales empacadas en contenedores adaptados para su subdivisión en dosis individuales. Las formas de unidades de dosis también pueden adaptarse para varios métodos de administración, incluyendo formulaciones de liberación controlada, tales como implantes sub - cutáneos. Los métodos de administración incluyen por medio oral, rectal, parenteral (intravenoso, intramuscular, subcutáneo), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (gotas, polvos, ungüentos, geles o cremas), y por inhalación (un spray bucal o nasal).

[0142] Las formulaciones parenterales incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones, emulsiones y polvos estériles acuosos o no acuosos farmacéuticamente aceptables para su preparación. Ejemplos de portadores incluyen agua, etanol, polioles (glicol propileno, glicol polietileno), aceites de vegetales y ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato etílico. Se puede mantener la fluidez con el uso de una cubierta tal como lecitina, un tensioactivo, o manteniendo apropiadamente el tamaño de las partículas. Los portadores de dosis sólidas pueden incluir (a) rellenos o extensores, (b) vinculantes, (c) humectantes, (d) agentes exintegrantes, (e) soluciones retardadoras, (f) aceleradores de absorción, (g) adsorbentes, (h) lubricantes, (i) agentes amortiguadores, y (j) propelentes.

[0143] Las composiciones también pueden contener auxiliares tales como agentes conservantes, humidificadores, emulsiones, y dispensadores; agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol, y ácido sórbico; agentes isotónicos tales como un azúcar o cloruro de sodio; agentes que prolongan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina; y agentes que mejoran la absorción.

3. Terapia de combinación

[0144] Los compuestos de este invento pueden ser utilizados en combinación con otros agentes farmacéuticamente reactivos. Estos incluyen agentes que reducen los lípidos, y agentes que reducen la presión sanguínea tales como drogas que reducen la estatina y los fibratos.

[0145] Los métodos para determinar la dosis efectivas son conocidos en la industria para propósitos terapéuticos y los profilácticos para las composiciones farmacéuticas presentadas o las combinaciones de drogas mencionadas en este documento, sean o no formuladas en la misma composición. Para propósitos terapéuticos, el término "monto efectivo en conjunto" como se utiliza aquí, significa aquel monto de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema de tejidos, animal o humano que se está buscando por parte del investigador, veterinario, doctor médico u otro trabajador clínico, que incluye el alivio de síntomas de la enfermedad o del trastorno que se está tratando. Para propósitos profilácticos, (es decir, para inhibir el inicio o progreso de una enfermedad), el término "monto efectivo en conjunto" se refiere al monto de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto el inicio o progreso de una enfermedad tal como lo busca el investigador, veterinario, doctor médico u otro trabajador clínico. Por lo tanto, este invento suministra combinaciones de dos o más drogas donde, por ejemplo, (a) cada droga es administrada en un monto terapéuticamente independiente o profilácticamente efectivo; (b) por lo menos una droga en combinación es administrada en un monto que es sub - terapéutico o sub - profiláctico si se administra sola, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con la segunda o con drogas adicionales de acuerdo al invento; o (c) ambas (o más) drogas son administradas en un monto que es sub - terapéutico o sub - profiláctico si se administran solas, pero son terapéuticas o profilácticas cuando se administran juntas.

[0146] Los agentes antidiabéticos incluyen sensibilizadores de insulina tiazolidinedionas y no tiazolidinedionas, que disminuyen la resistencia periférica de la insulina al incrementar los efectos de la insulina en los órganos y tejidos objetivos.

[0147] Algunos de los siguientes agentes son conocidos por vincular y activar el receptor gama del perixoma activado por el proliferador de perixomas (PPAR γ – perixoma proliferator activated receptor gama) del receptor nuclear que incrementa la transcripción de genes específicos que responden a la insulina. Ejemplos de agonistas PPAR gama son Tiazolidinediona tales como:

(1) rosiglitazona

(2,4 - tiazolidinadiona, 5 - ((4 - (2 - (metil - 2 - piridinilamino) etoxi) fenil) metil) -, (Z) - 2 - butenodioato (1: 1) o 5 - ((4 - (2 - (metil - 2 - piridinilamino) etoxi) fenil) metil) - 2,4 - tiazolidinedionas, conocida como AVANDIA; también conocido como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232 o maleato de rosiglitazona);

(2) pioglitazona

(2,4 - tiazolidinadiona, 5 - ((4 - (2 - (5 - etil - 2 - piridinil) etoxi) fenil) metil) -, monoclóhidrato, (+ -) - o 5 - ((4 - (2 - (5 - etil - 2 - piridinil) etoxi) fenil) metil) - 2,4 - tiazolidindiona, conocido como ACTOS, ZACTOS o GLUSTIN; también conocida como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, clorhidrato de pioglitazona (USAN));

(3) troglitazona

(5 - ((4 - ((3,4 - dihidro - 6 - hidroxil - 2,5,7,8 - tetrametil 2H - 1 - benzopiran - 2 - il) metoxi) fenil) metil) - 2,4 - tiazolidinediona, conocida como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN, o PRELAY (PREPOSTURA); también conocida como CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);

(4) isaglitazona

((+) - 5 - [[64 (2-fluorofenil) metoxi] -2-naftalenilinetil] -2,4-tiazoli dinedione o 5 - ((6 - ((2 - fluorofenil) metoxi) - 2 - naftalenil) metil - 2,4 - tiazolidinediona o 5 - (6 - (2 - fluorobenciloxi) naftalen - 2 - ilmetil) tiazolidina - 2,4 - diona, también conocida como MCC-555 o neoglitasona); y

(5) 5-BT2D.

[0148] Adicionalmente, las no tiazolidinedionas que actúan como agentes sensibilizadores a la insulina incluyen, pero no se limitan a:

(1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, o PNU 182716: isoxazolidina - 3, 5 - diona, 4 - ((4 - (2 - fenil - 5 - metil) - 1,3 oxazolilo) etilfenil - 4) metil -);

(2) KRP-297 (5 - (2, 4 - dioxotiazolidin - 5 - ilmetil) - 2 - metoxi - N (4 - (trifluorometil) bencil) benzamida o 5 - ((2,4 - dioxo - 5 - tiazolidinil) metil) - 2 - metoxi - N - ((4 - (trifluorometil) fenil) metil) benzamida); y

(3) Farglitazar (L - tirosina, N - (2 - benzoilfenil) - o - (2 - (5 - metil - 2 - fenil - 4 - oxazolilo) etil) - o N - (2 - benzoilfenil) - O - (2 - (5 - metil 2 - fenil - 4 - oxazolilo) etil) - L - tirosina, o GW2570 o GI-262 570).

[0149] Otros agentes también han demostrado tener actividad moduladora PPAR tales como las actividades agonistas PPAR gama, SPPAR gama, y / o PPAR Delta / gama. Ejemplos se listan a continuación:

- 5 (1) AD 5075
- (2) R 119702 ((+) - 5 - (4 - (5 - metoxi - 1H - bencimidazol - 2 - ilmetoxi) bencil) tiazolin - 2, 4 - diona, o CI 1037 o CS 011);
- 10 (3) CLX-0940 (agonista receptor activado por el proliferador de perixisoma alfa / agonista receptor activado por el proliferador de perixisomas gamma);
- (4) LR-90 (2,5,5 - tris (4 - clorofenil) - 1,3 - dioxano - 2 - carboxílico, PPARdelta / γ agonista);
- 15 (5) Tularik (agonista PPAR γ);
- (6) CLX-0921 (agonista PPAR γ);
- (7) CGP-52608 (agonista PPAR);
- 20 (8) GW-409890 (agonista PPAR);
- (9) GW-7845 (agonista PPAR);
- 25 (10) L-764406 (agonista PPAR);
- (11) LG-101280 (agonista PPAR);
- (12) LM-4156 (agonista PPAR);
- 30 (13) Risarestat (CT-112);
- (14) YM 440 (agonista PPAR);
- 35 (15) AR-H04902 (agonista PPAR);
- (16) GW 0072 (4 - (4 - ((2S, 5S) - 5 - (2 - (bis (fenilmetil) amino) - 2 oxoetil) - 2 - eptil - 4 - oxo - 3 - tiazol lidinyl) butil) ácido benzoico);
- 40 (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- (19) NN 622 (DRF 2725);
- 45 (20) AR-H039242 (AZ-242);
- (21) GW 9820 (fibrato);
- 50 (22) GW 1929 (N - (2 - benzoilfenil) - O - (2 - (metil - 2 - piridinilamino) etil) - L - tirosina, conocido como GW 2331, agonista PPAR alfa / γ);
- (23) SB 219994 ((S) - 4 - (2 - (2 - benzoxazolilmetilamino) etoxi) alfa - (2,2,2 - trifluoroetoxi) ácido epropanóico benceno o 3 - (4 - (2 (N - (2 - benzoxazolilo) - N - metilamino) etoxi) fenil) - 2 (S) - (2, 2, 2 - trifluoroetoxi) ácido propiónico o bencenopropanoico, 4 - (2 - (2 - benzoxazolilmetilamino) etoxi) - alfa - (2 , 2,2 - trifluoroetoxi) (alfas) agonista PPAR alfa / γ);
- 55 (24) L-796449 (agonista PPAR alfa / γ);
- 60 (25) Fenofibrato (ácido propanóico, 2-[4- (4-clorobenzoi) fenoxi] -2-metil-, éster 1-metiletilo, conocido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL, MICRO, agonista PPAR alfa);
- (26) GW-9578 (agonista PPAR alfa);
- 65 (27) GW-2433 (agonista PPAR alfa / γ);

- (28) GW-0207 (agonista PPAR γ);
- (29) LG-100641 (agonista PPAR γ);
- 5 (30) LY-300512 (agonista PPAR γ);
- (31) NID525-209 (NID-525);
- 10 (32) VDO-52 (VDO-52);
- (33) LG 100754 (agonista de receptor activado por proliferadores de la peroxisoma);
- (34) LY-510929 (agonista de receptor activado por proliferadores de la peroxisoma);
- 15 (35) bexaroteno (4 - (1 - (3,5,5,8,8 - pentametil - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil) etenil) ácido benzoico, conocido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; también conocido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264 455); y
- 20 (36) GW-1536 (agonista PPAR alfa / γ).
- (B) otros agentes sensibilizadores de la insulina incluyen, pero no se limitan a:
- (1) INS-1 (D-quiro inositol o D - 1, 2, 3, 4, 5, 6 -hexahidrox ciclohexano);
- 25 (2) inhibidores de la fosfatasa de la tirosina proteínica 1 B (PTP-1B - protein tirosina fosfatasa 1B);
- (3) Inhibidores de quinasa-3 de la sintasa del glucógeno (GSK3 – glycogen synthase kinase-3);
- 30 (4) agonistas de los receptores adrenérgicos beta 3 tales como ZD 2079 ((R) - N - (2 - (4 (carboximetil) fenoxi) etil) - N - (2 - hidroxil - 2 - fenetil) cloruro de amonio, también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140;
- (5) inhibidores de fosforilasa de glucógeno;
- (6) inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa;
- 35 (7) picolinato de cromo, sulfato de vanadio (oxisulfato vanadio);
- (8) KP 102 (compuesto organo-vanadio);
- 40 (9) polinicotinato de cromo;
- (10) agonista del canal de potasio NN 414;
- 45 (11) YM 268 (5, 5' - metileno - bis (1, 4 - fenileno) bismetilenebis (tiazolidin - 2, 4 - diona);
- (12) TS 971;
- (13) T 174 ((+ -) - 5 - (2, 4 - dioxotiazolidina - 5 - ilmetil) - 2 - (2 - naftilmetil) benzoxazole);
- 50 (14) SDZ PGU 693 ((+) - trans - 2 (S - ((4 - clorofenoxi) metil) - 7alfa - (3, 4 - diclorofenil) tetrahidropirrol (2,1 - b) oxazol - 5 (6H) - ona);
- (15) S 15261 ((-) - 4 - (2 - ácido benzoico ((9H - fluoren - 9 - ilacetil) amino) etil) 2 - ((2 - metoxi - 2 - (3 - (trifluorometil) fenil) etil) amino etil éster));
- 55 (16) AZM 134 (Alizyme);
- (17) ARIAD;
- 60 (18) R 102380;
- (19) PNU 140975 (1 - (hidrazinoiminometil) hidrazino) ácido acético;
- 65 (20) PNU 106817 (1 - (hidrazinoiminometil) hidrazino) ácido acético;

- (21) NC 2100 (5 - ((7 - (fenilmetoxi) - 3 - quinolinil) metil) - 2,4 - tiazolidindiona;
- (22) MXC 3255;
- 5 (23) MBX 102;
- (24) ALT 4037;
- 10 (25) AM 454;
- (26) JTP 20993 (2 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - fenil - 4 - oxazolilo) etoxi) bencil) - ácido malónico dimetil diéster);
- (27) Dexlipotam (5 (R) - (1, 2 - ditiolan - 3 - il) ácido pentanóico, también conocido como (R) - ácido alfa lipoico o (R) - ácido tióctico);
- 15 (28) BM 170744 (2, 2 - dicloro - 12 - (p - clorofenil) ácido dodecanoico);
- (29) BM 152054 (5 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - (2 - tienil) oxazol - 4 - il) etoxi) benzotien - 7 - ilmetil) tiazolidina - 2, 4 - diona);
- 20 (30) BM 131258 (5 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - feniloxazol - 4 - il) etoxi) benzotien - 7 - ilmetil) tiazolidina - 2, 4 - diona);
- (31) CRE 16336 (EML 16336);
- 25 (32) HQL 975 (3 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - feniloxazol - 4 - il) etoxi) fenil) - 2 (S) – (propilamino) ácido propiónico);
- (33) DRF 2189 (5 - ((4 - (2 - (1 - Indolil) etoxi) fenil) metil) tiazolidina - 2, 4 - diona);
- 30 (34) DRF 554158;
- (35) DRF-NPCC;
- (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900, o CLX 0901;
- 35 (37) Inhibidores de Quinasa de IkappaB (IKK B);
- (38) Estimuladores de MAPK de p38 de la quinasa de la proteína activada por mitógenos (MAPK – mitogen-activated protein kinase)
- 40 (39) Trifosfato fosfatidil-inositido
- (40) Inhibidores del receptor de reciclamiento de la insulina
- 45 (41) Moduladores 4 de los transportadores de la glucosa
- (42) Antagonistas TNF- α
- (43) Antagonistas de antígeno -1 de diferenciación celular del plasma (PC-1 – plasma cell differentiation antigen-1)
- 50 (44) Inhibidores de la proteína que vincula los lípidos de los adipocitos (adipocyte lipid-binding protein - ALBP / aP2)
- 55 (45) Fosfoglicanos
- (46) Galparan;
- (47) Receptron
- 60 (48) Factor de maduración de las células islotes;
- (49) Factor que potencia la insulina (IPF – insulin potentiating factor o factor que potencia a la insulina-1);

(50) Somatomedina C emparejada con proteína de vinculación (también conocida como IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine);

(51) Diab II (conocido como V-411) o Glucanin, producido por Biotech Holdings Ltd. o Volque Pharmaceutical;

(52) Inhibidores de la fosfatasa de la glucosa-seis;

(53) proteína de transporte de la glucosa del ácido graso;

(54) antagonistas del receptor del glucocorticoide;

(55) Moduladores de la amidotransferasa de glutamina: fructosa-6-fosfato (GFAT - glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase);

(C) Biguanidas, que reducen la producción de glucosa del hígado e incrementan la absorción de glucosa. Ejemplos incluyen metamorfinas las tales como:

(1) 1, 1 - dimetilbiguanida (por ejemplo, Metformina DepoMed, Metformina - Biovail Corporation, o METFORMINA GR (polímero retención gástrica metformina)); y

(2) hidrocloreto de metformina (N, N - monoclorhidrato de diamida dimetilimidodicarbonimídica, también conocido como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR.

(D) inhibidores de la alfa-glucosidasa, que inhiben la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa a glucosa, retrasando de esa forma la digestión de carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos son descompuestos subsecuentemente en el intestino, reduciendo el pico de glucosa posprandial. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

(1) Acarbosa (D - glucosa, O 4,6 - dideoxi - 4 - (((1S -(1alfa, 4alfa, 5beta, 6alfa)) - 4,5,6 - trihidroxi - 3 - (hidroximetil) - 2 - ciclohexen - 1 - il) amino) - alfa - D - glucopiranosil - (1 - 4) - O - alfa - D - glucopiranosil - (1 - 4) -, también conocido como AG - 5421, Bay -g-542, BAY-g-542, ACARBOSA, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA o ASCAROSE);

(2) Miglitol (3,4,5 - piperidinatriol, 1 - (2 - hidroxietil) - 2 - (hidroximetil) -, (2R (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta)) - o (2R, 3R, 4R, 5S) - 1 - (2 - hidroxietil) - 2 - (hidroximetil) - 3,4,5 - piperidinatriol, también conocido como BAY 1099, BAY m 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, Diastabol, Glyset, MIGLIBAY, MITOLBAY, Plumarol);

(3) CKD-711 (0 - 4 - deoxi - 4 - ((2,3 - epoxi - 3 - hidroximetil - 4,5,6 - trihidroxiciclohexano - 1 - yl) amino) - alfa - b - glucopiranosil - (1 - 4) - alfa - D - glucopiranosil - (1 - 4) - D — glucopiranosil);

(4) emiglitalato de (4 - (2 - ((2R, 3R, 4R, 5S) - 3,4,5 - trihidroxi - 2 - (Hidroximetil) - 1 - piperidinil) etoxi) éster etílico del ácido benzoico, también conocido como BAY o 1248 o MKC 542);

(5) MOR 14 (3,4,5 - piperidinatriol, 2 - (hidroximetil) - 1 - metil -, (2R - (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta)) -, también conocido como N-metildeoxinojirimicina o N-metilmoranolina); y

(6) Voglibosa (3,4 - dideoxi - 4 - ((2 - hidroxi - 1 - (hidroximetil) etil) amino) - 2 - C - (hidroximetil) - D - epi - inositol o D - epi - Inositol, 3,4 - dideoxi - 4 - ((2 - hidroxi - 1 - (hidroximetil) etil) amino) - 2 - C - (hidroximetil) -, también conocido como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

(E) Las insulinas incluyen regulares o de acción corta, acción intermedia y acción larga, no inyectables o inhalables, selectoras de tejidos, glucofosfoquinin (D-quirositol), análogas de insulina tales como moléculas de insulina con diferencias menores en la secuencia natural de aminoácidos y mímicos moleculares pequeños de la insulina (miméticos de insulina), y moduladores de endosomas tempranos. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

(1) Biota;

(2) LP 100;

(3) (SP - 5-21) - oxobis (1 - pirrolidinecarboditioato - S, S') de vanadio,

(4) Aspart de insulina (insulina humana (28B - L - ácido aspártico) o B28-Asp-insulina, también conocida como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX, o NovoLog);

- (5) detemir de insulina (29B Humano - (N6 - (1 - oxotetradecil) - L - lisina) - (1A 20 - 21A), (1B - 29B) - La insulina o NN 304);
- 5 (6) lispro de insulina ("28B - L - lisina - 29B - L - insulina humana prolina o Lys (B28), Pro (B29) análogo de insulina humana, también conocida como Lys-Pro insulina, LY 275585, Humalog, Humalog MIX 75/25, o Humalog MIX 50/50);
- 10 (7) glargina de insulina (humana (A21 - glicina, B31 - arginina, B32 - arginina HOE) insulina 901, también conocido como LANTUS, Optisulina);
- (8) Suspensión de zinc de insulina, extendida (Ultralente), también conocida como HUMULINA U o ULTRALENTE;
- 15 (9) Suspensión de zinc de insulina (Lente), un 70% de cristalino y 30% de suspensión de insulina amorfa, también conocida como LENTE ILETINA II, HUMULINA L, o NOVOLINA L;
- (10) HUMULINA 50/50 (50% de insulina isofánica y 50% de inyección de insulina);
- 20 (11) HUMULINA 70/30 (70% de insulina isofónica NPH y 30% de inyección de insulina), también conocida como NOVOLINA 70/30, NOVOLINA R PenFill, NOVOLINA R Pre-llenada.
- (12) Suspensión isofónica de insulina tal como NPH ILETINA II, NOVOLINA N, NOVOLINA N PenFill, NOVOLINA N Pre – llenada, HUMULINA N;
- 25 (13) La inyección de insulina regular como ILETINA II Regular, NOVOLINA R, VELOSULINA BR, NOVOLINA R PenFill, NOVOLIN R Pre - cargada, HUMULINA R o T-500 Regular (Concentrada);
- (14) ARIAD;
- 30 (15) LY 197535;
- (16) L-783281; y
- 35 (17) TE-17411.
- (F) moduladores de secreción de la insulina tales como:
- (1) Péptido-1 similar al glucagón (GLP-1 - **glucagon-like peptide-1**) y sus miméticos;
- 40 (2) péptido glucoso-insulinotrópico (GIP - glucose-insulinotropic peptide) y sus miméticos;
- (3) Exendina y sus miméticos;
- 45 (4) Inhibidores de la dipeptil proteasa (DPP o DPPIV) tales como:
- (4a) DPP-728 o LAF 237 (2 - pirrolidinacarbonitrilo, 1 - (((2 - ((5 - ciano - 2 - piridinil) amino) etil) amino) acetilo), conocido como NVP -DPP - 728, DPP - 728A, LAF - 237);
- 50 (4b) P 3298 o P32 / 98 (di - (3N - ((2S, 3S) - 2 - amino - 3 - metil - pentanoil) - 1, 3 - tiazolidina) fumarato);
- (4c) TSL 225 - (triptofil - 1,2,3,4 - tetrahidroisoquinolina – 3 ácido carboxílico);
- (4d) Valina pirrolidida (valpyr);
- 55 (4e) 1-aminoalquilisoquinolinone-4-carboxilatos y sus análogos;
- (4f) SDZ 272-070 (1 - (L - Valil) pirrolidina);
- 60 (4g) TMC-2A, TMC-2B, o TMC-2C;
- (4h) Nitrilos dipéptidos (2- cianopirrolodidos);
- (4i) inhibidores CD26; y
- 65 (4j) SDZ 274-444;

(5) Antagonistas glucagones tales como AY-279955; y

(6) Agonistas anilinas que incluyen, pero no se limitan a la pramlintida (AC-137, Simlin, tripro-amilina o acetato de pramlintida).

[0150] Los siguientes compuestos también podrían incrementar la sensibilidad de la insulina con un poco o nada de incremento en la masa corporal que aquel usado por el uso de los agonistas PPAR existentes. Agentes antidiabéticos orales podrían incluir insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGIs, agonistas PPAR alfa, y agonistas de PPAR gamma, y agonistas duales PPAR alfa / gamma.

[0151] Estos compuestos también pueden incrementar el metabolismo graso y / o lípido, suministrando un método para perder peso, perder masa grasa, bajar el índice de masa corporal, reducir los lípidos (tales como una reducción de triglicéridos), o para tratar la obesidad o las condiciones que se producen por tener sobrepeso. Ejemplos de agentes reductores de lípidos incluyen secuestrantes de ácidos biliares, derivados del ácido de la fibrina, ácido nicotínico, e inhibidores de la reductasa HMGCoA. Ejemplos específicos incluyen estatinas tales como LIPITOR[®], ZOCOR[®], PRAVACHOL[®], LESCOL[®], y MEVACOR[®], y pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) y formas de liberación prolongada de los mismos, tales como ADX-159 (lovastatina de liberación extendida), así como Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid y Tricor.

[0152] Ejemplos de agentes que baja la presión sanguínea incluyen agentes anti hipersensibles, tales como los inhibidores de la enzima que convierten la angiotensina (ACE - angiotensin-converting enzyme) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec y Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tales como Cardura, Dibenzyliline, Hylorrel, Hytrin, Minipress y Minizide), bloqueadores adrenérgicos alfa / beta (tales como Coreg, Normodyne, y Trandate), bloqueadores del canal del calcio (tales como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor y Verelan), diuréticos, antagonistas del receptor de angiotensina II (tales como Atacand, Avapro, Cozaar y Diovan), bloqueadores adrenérgicos beta (tales como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL, y Zebeta) vasodilatadores (tales como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil, Titrados, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat y Sorbitrate), y sus combinaciones (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

F. Ejemplos biológicos

Método de ensayo de transfección para receptores PPAR

[0153] Se cultivaron células HEK293 en un medio DMEM/F12 suplementado con un 10% de FBS y glutamina (Invitrogen) y se incubaron en incubadora con 5% de CO₂ a 37 °C. Las células fueron co- transfectadas usando un reactivo DMRIE-C (Invitrogen) en un medio libre de suero (Opti-MEM, Invitrogen) con dos plásmidos de expresión a mamífera, uno con la codificación secuencial de ADN para los dominios de vinculación de ligandos de PPAR α , γ o δ fusionados al dominio de vinculación de ADN de GAL4 de levadura y el otro con las secuencias promotoras de GAL4 (UAS) de levadura fusionado con el reportador de ADNc de luciferasa de luciérnaga. El siguiente día, se cambió el medio un medio DMEM/F-12 suplementado con un 5% de carbón tratado con suero (Hyclone) y glutamina. Después de seis horas las células fueron tripnizadas y sembradas a una densidad de 50 a 1000 células / pozo en 96 platos de pozos e incubadas durante la noche como se mencionó anteriormente. Las células fueron tratadas entonces con componentes o vehículos de prueba durante 18 a 20 horas como se describió anteriormente, la actividad del reportador de luciferasa fue medida usando el kit de ensayo de Luciferasa Steady-Glo (Brillo – Estable) de Promega. Se compró el reactivo DMRIE-C de Gibco Número de Cat. 10459-014. Se compró el medio de suero reducido OPTI-MEM de GIBCO (Número de Cat. 31985). El equipo de ensayos de Luciferasa Stead-Glo fue comprado en Promega (Parte# E254B).

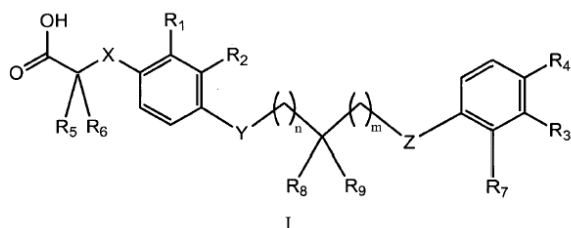
Una variedad de componentes de ejemplo se han hecho y se han probado, con una variedad de resultados in vitro. A continuación se muestran los componentes y los datos representativos; en algunos casos, cuando se muestran los múltiples de EC₅₀, se han tomado varias medidas. Naturalmente, compuestos diferentes en la fórmula (I) puede que no tengan actividades idénticas a cualquiera de los componentes que se muestran a continuación.

Tabla 2. Información in vitro.

Número de componente	EC ₅₀ (PPAR delta) nM	EC ₅₀ (PPAR gama) nM	EC ₅₀ (PPAR alfa) nM
2	41.5	899	900

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I):



Donde

X es seleccionado de un enlace covalente, S, y O;

Y es S u O;

Z es O o CH₂, siempre y cuando Y sea O, y Z sea O;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, halo y NR_aR_b donde R_a y R_b son independientes de H o alquilo de C₁₋₃;

R₃ y R₄ son seleccionados independientemente de H, Halo, ciano, alquilo de C₁₋₅, hidroxilo, acilo de C₂₋₄, alcoxi de C₁₋₄ y NR_cR_d donde R_c y R_d son independientes de H o alquilo de C₁₋₃, siempre y cuando R₃ y R₄ no son ambas H;

R₅ y R₆ son seleccionadas independientemente de H, alquilo de C₁₋₈ y sustituido al alquilo C₁₋₈ siempre y cuando R₅ y R₆ no sean ambas H;

R₇ es seleccionado de H, Halo, Alquilo C₁₋₈ y fenil;

R₈ y R₉ juntas forman a alquilidenilo C₁₋₉ o a Alquenilidenilo C₃₋₉; o R₈, R₉ y el átomo de carbono al cual estuvieron adheridos forman juntos al cicloalquilo C₃₋₇;

n es 0, 1 o 2; y

m es 0, 1 o 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

Donde

“Alquilo” y “alcoxi” son sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:

halógeno; hidroxilo; amino; alcoxi; nitro; alquilo; ciano; fenilo; heteroarilo; heterociclilo; fenoxi; heteroariloxi; heterociclioxi; tioalquilo; tiofenilo; y carboxilo;

“alquenilo” es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de ciano- y tio-; y

“Arilo” es sustituido opcionalmente con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈; alcoxi C₁₋₈; alquilo fluorado C₁₋₈; alcoxi fluorado C₁₋₈; halógeno; ciano; alquilcarbonilo C₁₋₈; carboxilo; hidroxilo; amino; nitro; alquilamino C₁₋₄; dialquilamino C₁₋₄; y fenilo no sustituido mono-, di-, o sustituido tri donde los sustituyentes del fenil son seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈; alcoxi C₁₋₈; alquilo fluorado C₁₋₈; alcoxi fluorado C₁₋₈; halógeno; ciano; acetilo; carboxilo; hidróxido; amina; nitro; alquilamino; dialquilamino y heteroarilo de cinco o seis miembros que tienen de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

"Heteroarilo" es sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₈; halógeno; y arilo.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1 donde X es S u O.
3. El compuesto de la reivindicación 2 donde X es O.
4. El compuesto de la reivindicación 1 donde Y es O.
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 1 donde Y es S.
6. El compuesto de la reivindicación 1 donde Z es O.
- 15 7. El compuesto de la reivindicación 1 donde Z es CH₂.
8. El compuesto de la reivindicación 1 donde m es 1.
9. El compuesto de la reivindicación 1 donde m es 2.
- 20 10. El compuesto de la reivindicación 1 donde n es 1.
11. El compuesto de la reivindicación 1 donde R₁ y R₂ son seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, F, Cl y Br.
- 25 12. El compuesto de la reivindicación 11 donde R₁ y R₂ son seleccionados independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl.
13. El compuesto de la reivindicación 1 donde R₃ y R₄ son escogidos independientemente de H, halo, ciano, acetilo, alquilo C₁₋₂, y alcoxi C₁₋₂.
- 30 14. El compuesto de la reivindicación 13 donde R₃ es seleccionado independientemente de H, F, Cl, hidroxi, metilo, y metoxi.
15. El compuesto de la v 13 donde R₃ es seleccionado independientemente de H, F, Cl, metil, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo, y diclorofluorometoxi.
- 35 16. El componente de la reivindicación 1 donde R₃ es seleccionado de metil, metoxi, H, Cl, Br, I, OH - —CH(CF₃)₂, CF₃, —OCF₃, —N(CH₃)₂, —O—CH₂COOH, y —COCH₃, y R₄ se selecciona de H, Cl, y metilo.
- 40 17. El compuesto de la reivindicación 1 donde R₃ es seleccionado de H, F, Cl, metil y metoxi, y R₄ es seleccionado de F, Cl, acetilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo, y diclorofluorometoxi.
- 45 18. El compuesto de la reivindicación 1 dónde R₁ es seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ es seleccionado de H, Cl y metilo.
19. El compuesto de la reivindicación 1 donde X es O e Y es O.
- 50 20. El compuesto de la reivindicación 1 donde Z es O e Y es S.
21. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es O e Y es S.
22. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es un enlace covalente e Y es S.
- 55 23. El componente de la reivindicación 1 donde R₅ y R₆ son independientemente alquilo C₁₋₄.
24. El compuesto de la reivindicación 23 donde R₅ y R₆ son metilo.
- 60 25. El compuesto de la reivindicación 1 donde
 R₁ es seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y meoxi;
 R₂ es seleccionado de H, Cl y metilo;
 R₃ es seleccionado de H, F, Cl, metilo, y metoxi; y
 R₄ es seleccionado de F, Cl, metilo, y metoxi.
- 65

- 5 26. El compuesto de la reivindicación 1 donde
X es O;
Y es O;
R₃ es seleccionado de H, F, Cl, metilo, y metoxi; y
R₄ es seleccionado de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, y fluorometoxi.
- 10 27. El compuesto de la reivindicación 1 donde
X es O;
Y es S;
R₃ es seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y
R₄ es seleccionado de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, y fluorometoxi.
- 15 28. El compuesto de la reivindicación 1 donde
Y es O;
Z es O;
R₃ es seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y
20 R₄ es seleccionado de F, Cl, metilo, metoxi, metilo metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, y fluorometoxi.
- 25 29. El compuesto de la reivindicación 1 donde
R₁ es seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi;
R₂ es seleccionado de H, Cl, y metilo;
R₃ es seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi;
R₄ es seleccionado de F, Cl, metilo, metoxi y metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, y fluorometoxi.
- 30 30. El compuesto de la reivindicación 1 donde
X es O;
Y es O o S; y
Z es O.
- 35 31. El compuesto de la reivindicación 12 donde R₅, y R₆ son seleccionados independientemente de H y alquilo C₁₋₈.
- 40 32. El compuesto de la reivindicación 31 donde R₅ y R₆ son ambos metilo, ambos X y Z son O, R₇ es H, y R₈ y R₉ forman =CH₂.
- 45 33. Una composición farmacéutica que se conforma de un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 50 34. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la inhibición del progreso de una condición mediada por las PPAR Delta seleccionada de un grupo que consiste de diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, infarto, desorden de intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hiper – LDL - colesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta, hipo – HDL - colesterolemia, aterosclerosis y obesidad.
- 55 35. El compuesto de la reivindicación 1 utilizado para el tratamiento o inhibición del progreso de una condición mediada por las PPAR Delta seleccionada de un grupo que consiste de diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome de ovarios poliquísticos, hipertensión, isquemia, infarto, desorden de intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hiper – LDL - colesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta, hipo – HDL - colesterolemia, aterosclerosis y obesidad.
- 60 36. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 32 para su uso en un método de terapia.
- 65 37. El compuesto de la reivindicación 36, para su utilización en un método de terapia como una agonista selectiva de las PPAR Delta, que tiene un índice de actividad por sobre las PPAR alfa o gama de 10 o más, preferiblemente de 15 o más.