

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 548**

51 Int. Cl.:

C07D 295/22 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2006 PCT/US2006/060172**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2007 WO07051095**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2006 E 06839511 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 1940815**

54 Título: **Sales de moduladores de PPAR y métodos para tratar desórdenes metabólicos**

30 Prioridad:

25.10.2005 US 730249 P

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

27.11.2018

73 Titular/es:

**KALYPSYS, INC. (100.0%)
10420 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**PARENT, STEPHAN, D.;
JONAITIS, DAVID, T. y
BENNETT, DENNIS, A.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 691 548 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).

DESCRIPCION

Sales de moduladores de PPAR y métodos para tratar desórdenes metabólicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a sales, las sales para uso en el tratamiento de diferentes enfermedades por modulación de procesos mediados por el receptor nuclear usando estas sales, y en particular procesos mediados por receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs por sus siglas en inglés).

Antecedentes de la invención

10 Los proliferadores de peroxisomas son un grupo estructuralmente diverso de compuestos que, cuando se administran a mamíferos, provocan dramáticos aumentos en el tamaño y número de peroxisomas hepáticos y renales, al igual que aumentos concomitantes en la capacidad de los peroxisomas para metabolizar los ácidos grasos mediante una mayor expresión de las enzimas requeridas el ciclo de la β -oxidación (Lazarow y Fujiki, *Ann. Rev. Cell Biol.* 1:489-530 (1985); Vamecq y Draye, *Essays Biochem.* 24:1115-225 (1989); y Nelali et al., *Cancer Res.* 48:5316-5324 (1988)). Los compuestos que activan o por el contrario interactúan con uno o más PPARs han sido implicados en la regulación de los niveles de triglicéridos y colesterol en modelos animales. Los compuestos
15 incluidos en este grupo son la clase de fibratos de fármacos hipolipidémicos, herbicidas, y plastificantes de tipo ftalato (Reddy y Lalwani, *Crit. Rev. Toxicol.* 12:1-58 (1983)). La proliferación de los peroxisomas puede ser provocada también por factores dietéticos y fisiológicos como una dieta rica en grasas y la aclimatación al frío.

20 Los procesos biológicos modulados por PPAR son aquellos modulados por receptores, o combinaciones de receptores, que son sensibles a los ligandos de los receptores PPAR. Estos procesos incluyen, por ejemplo, el transporte de lípidos en el plasma y el catabolismo de los ácidos grasos, la regulación de la sensibilidad a la insulina y los niveles de glucosa en sangre, que están implicados en la hipoglucemia/hiperinsulinemia (que resulta de, por ejemplo, la función de las células beta pancreáticas anormales, tumores que secretan insulina y/o hipoglucemia autoinmune debida a autoanticuerpos contra la insulina, el receptor de la insulina, o autoanticuerpos que son estimuladores de las células beta pancreáticas, diferenciación de macrófagos que conduce a la formación de placas
25 ateroscleróticas, respuesta inflamatoria, carcinogénesis, hiperplasia, y diferenciación de adipocitos.

30 Los subtipos de PPAR incluyen PPAR-alfa, PPAR-delta (también conocidos como NUC1, PPAR-beta, y FAAR) y dos subtipos de PPAR-gamma. Estos PPARs pueden regular la expresión de genes diana al unirse a elementos de la secuencia de ADN, denominados elementos de respuesta a PPAR (PPRE por sus siglas en inglés). Hasta la fecha, los PPREs han sido identificados en los intensificadores de un número de proteínas que codifican genes que regulan el metabolismo de lípidos sugiriendo que los PPARs juegan un papel fundamental en la cascada de señalización adipogénica y homeostasis lipídica (H. Keller y W. Wahli, *Trends Endocrin. Met.* 291-296, 4 (1993)).

35 El análisis del mecanismo por el cual los proliferadores de peroxisomas ejercen sus efectos pleiotrópicos fue proporcionado por la identificación de un miembro de la superfamilia de receptores hormonales nucleares activados por estos compuestos químicos (Isseman y Green, *Nature* 347-645-650 (1990)). El receptor, denominado PPAR-alfa (o alternativamente, PPAR α), mostró ser activado posteriormente por una variedad de ácidos grasos de cadena media y larga y estimular la expresión de los genes que codifican la acil-CoA oxidasa de rata e deshidrogenasa hidratasa (enzimas requeridas para la β -oxidación peroxisomal), al igual que el citocromo P450 4A6 de conejo, una ω -hidroxilasa de ácidos grasos (Gottlicher et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4653-4657 (1992); Tugwood et al., *EMBO J* 11:433-439 (1992); Bardot et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 192:37-45 (1993); Muerhoff et al., *J Biol. Chem.* 267:19051-19053 (1992); y Marcus et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90(12):5723-5727 (1993)).
40

Los activadores del receptor nuclear PPAR-gamma (o alternativamente, PPAR γ), por ejemplo troglitazona, han mostrado mejorar clínicamente la acción de la insulina, reducir la glucosa en suero y tener pequeños pero
45 significantes efectos al reducir los niveles de triglicéridos en suero en pacientes con diabetes de tipo 2. Véase, por ejemplo, D. E. Kelly et al., *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 90-96, 5 (2), (1998); M. D. Johnson et al., *Ann. Pharmacother.*, 337-348, 32 (3), (1997); y M. Leutenegger et al., *Curr. Ther. Res.*, 403-416, 58 (7), (1997).

50 El tercer subtipo de PPARs, PPAR δ (PPAR δ , NUC1), se expresa ampliamente en el cuerpo y ha mostrado ser una diana molecular valiosa para el tratamiento de la dislipidemia y otras enfermedades. Por ejemplo, en un estudio reciente en monos Rhesus obesos resistentes a la insulina, un compuesto potente y selectivo de PPAR δ mostró disminuir VLDL (lipoproteína de muy baja densidad por sus siglas en inglés) y aumentar HDL (lipoproteína de alta densidad por sus siglas en inglés) de una manera dependiente de dosis (Oliver et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98: 5305, 2001). También, en un estudio reciente en ratones ABCA1 $^{-/-}$, silvestres y con ausencia de HDL, un diferente compuesto potente y selectivo de PPAR δ mostró reducir la absorción del colesterol fraccional en el intestino, y de manera coincidente reducir la expresión de la proteína de la absorción del colesterol NPC1L1 (van der Veen et al., *J. Lipid Res.* 2005 46: 526-534).

Puesto que hay tres subtipos de PPAR, y todos ellos han mostrado jugar papeles importantes en la homeostasis energética y otros procesos biológicos importantes en el cuerpo humano y han mostrado ser dianas moleculares importantes para el tratamiento de enfermedades metabólicas y otras (véase Willson, et al. J. Med. Chem. 43: 527-550 (2000)), es deseable para la técnica, identificar compuestos que sean capaces de interactuar selectivamente con uno solo de los subtipos o compuestos de PPAR que son capaces de interactuar con múltiples subtipos de PPAR. Tales compuestos encontrarían una amplia variedad de usos, como, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de la obesidad, para el tratamiento o la prevención de la diabetes, dislipidemia, síndrome metabólico X y otros usos.

El documento WO2005/016881 se refiere a derivados de indolin-sulfonamida bicíclica, métodos para su fabricación y su uso en un medicamento especialmente como potentes agonistas de PPAR delta para prevenir y/o tratar las enfermedades cardiovasculares, particularmente dislipidemia, aterosclerosis, y enfermedad cardíaca coronaria. El documento WO2004/092117 describe fenil-compuestos sustituidos con sulfonilo en para como moduladores de PPARs.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevas formas de sales de moduladores de PPARs que son útiles en el tratamiento o prevención de estados y desórdenes que incluyen sin ser limitantes, a aquellos asociados con la homeostasis energética, metabolismo de lípidos, diferenciación de adipocitos, estados de inflamación y diabéticos, como, por ejemplo, hiperglucemia e hiperinsulinemia. La invención proporciona también el uso farmacéutico de dichas sales para el tratamiento de, por ejemplo, estados y desórdenes asociados a la homeostasis energética, metabolismo de lípidos, diferenciación de adipocitos, estados de inflamación y diabéticos, incluido, pero sin ser limitante, hiperglucemia e hiperinsulinemia.

En particular, la presente invención se refiere a una sal de un compuesto seleccionado entre el ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indan-2-carboxílico y ácido (S)-4-(cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonil)-indan-2-carboxílico, donde la sal se selecciona entre sulfato, sodio, potasio, magnesio, calcio, hidrócloruro, fosfato, y tosilato.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una o más sales de la invención y una o más diluyentes, excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona también la sal del anterior aspecto para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en particular una enfermedad mediada por PPAR.

Las nuevas formas de sal de la invención son particularmente útiles como ingredientes activos farmacéuticamente para la preparación de formulaciones para su uso en animales o seres humanos. De este modo, la presente invención incluye el uso de estas formas sólidas como productos finales de fármacos. Las sales y los productos finales de fármacos de la invención son útiles, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de estados y desórdenes asociados con la homeostasis energética, metabolismo de lípidos, diferenciación de adipocitos e inflamación.

Descripción detallada de la invención

Las formas de sales reivindicadas modulan al menos una función del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR). El compuesto descrito en este texto puede ser activante de PPAR δ y PPAR γ o PPAR α y PPAR δ , o todos los tres subtipos de PPAR, o de manera selectiva predominantemente activante de PPAR γ , PPAR α o PPAR δ . De este modo, las sales son útiles en métodos para modular PPAR que comprenden poner en contacto dicho PPAR con una sal de la invención. En ciertas realizaciones preferidas, dicha modulación es selectiva de PPAR δ frente a PPAR α y PPAR γ . En cierta realización más preferida, dicha modulación de PPAR δ es 100 veces más selectiva o mayor que frente a dichos otros subtipos. Más preferiblemente, dicha modulación es 200 a 500 veces más selectiva que frente a dichos otros subtipos.

La sal de la presente invención es útil en un método para modular al menos una función del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) que comprende la etapa de poner en contacto el PPAR con una sal de un compuesto de fórmula I, como se describe en este texto. Se pueden controlar el cambio en el fenotipo celular, proliferación celular, actividad del PPAR, expresión del PPAR o unión del PPAR con una pareja de unión natural. Tales métodos pueden ser modos de tratamiento de una enfermedad, ensayos biológicos, ensayos celulares, ensayos bioquímicos, o similares.

La sal de la presente invención puede ser usada en métodos para el tratamiento de una enfermedad, que comprende la administración de una cantidad eficaz terapéuticamente de la sal a un paciente. De este modo, las sales pueden usarse en métodos para elevar HDL, bajar el colesterol LDL, cambiar el tamaño de partícula de LDL de LDL pequeño y denso a normal, o inhibir la absorción de colesterol en un sujeto; para disminuir la resistencia a la insulina o bajar la presión sanguínea en un sujeto; para tratar la obesidad, diabetes, especialmente diabetes de tipo 2, hiperinsulinemia, síndrome metabólico X, dislipidemia, e hipercolesterolemia; para tratar enfermedades

cardiovasculares que incluyen enfermedad vascular, aterosclerosis, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, fallo cardiaco y enfermedad de los vasos periféricos en un sujeto; para tratar cánceres incluidos cánceres de colon, de piel, y de pulmón en un sujeto; para tratar enfermedades inflamatorias, incluida artritis reumatoide, asma, osteoartritis, desórdenes asociados con el estrés oxidativo, respuesta inflamatoria a daños tisulares, y enfermedad autoinmune en un sujeto; y para tratar el síndrome de ovario poliquístico, climaterio, patogénesis del enfisema, daño de órganos asociados a isquemia, daño cardiaco inducido por doxorubicina, hepatotoxicidad inducida por fármacos, daño en pulmón hipertóxico, formación de cicatrices, cicatrización de heridas, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa en un sujeto, comprendiendo todos la administración de una cantidad terapéutica de la sal. Preferiblemente, el PPAR puede seleccionarse entre el grupo que consiste en PPAR α , PPAR δ , y PPAR γ . Más preferiblemente, el PPAR es PPAR δ .

Tal como se usa en la presente especificación, los términos siguientes tienen los significados indicados:

Se entenderá que donde sea apropiado la invención incluye todas las formas de isómeros estereoquímicos, incluidas las formas diastereoisoméricas, enantioméricas y epiméricas, al igual que d-isómeros y l-isómeros, y sus mezclas. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguidos de separación tal como la conversión en una mezcla de diastereoisómeros seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros sobre columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles comercialmente o pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z) al igual que sus apropiadas mezclas. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautoméricos se proporcionan en esta invención. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas al igual que solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables como agua o etanol. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la presente invención.

Tal como se usa en este texto, "diabetes" se refiere a diabetes mellitus de tipo I (diabetes juvenil) o diabetes mellitus de tipo II (diabetes no insulín dependiente o NIDDM por sus siglas en inglés) preferiblemente, diabetes mellitus de tipo II.

Tal como se usa en este texto, la expresión "estado o desorden mediado por PPAR" o "enfermedad o estado mediado por PPAR" se refiere a un estado, desorden, o enfermedad caracterizada por una actividad de PPAR inapropiada, p.ej. menor o mayor de lo normal. La actividad de PPAR inapropiada puede surgir como el resultado de la expresión de PPAR en células que normalmente no expresan PPAR, expresión aumentada de PPAR (conduciendo a, p.ej. cierta homeostasis energética, metabolismo de lípidos, diferenciación de adipocito y, desórdenes y enfermedades inflamatorias), o, expresión menor de PPAR (conduciendo a, p.ej. cierta homeostasis energética, metabolismo de lípidos, diferenciación de adipocitos y desórdenes y enfermedades inflamatorias). Un estado o enfermedad mediado por PPAR puede estar mediado completamente o parcialmente por una actividad inapropiada de PPAR. Sin embargo, un desorden o estado mediado por PPAR es aquel en el que la modulación de PPAR resulta en algún efecto sobre la enfermedad o estado subyacente (p.ej. un modulador de PPAR resulta en alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). Desórdenes o estados mediados por PPAR ejemplares incluyen, sin ser limitantes, desórdenes metabólicos, p.ej., diabetes, diabetes de tipo II, obesidad, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y estados inflamatorios, p.ej. artritis reumatoide y aterosclerosis.

El término "modular", en sus diversas formas, se refiere a la habilidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad asociada con un receptor activado por el proliferador de peroxisomas, preferiblemente el receptor PPAR δ . La modulación, tal como se describe en este texto, incluye la inhibición o activación de PPAR, directamente o indirectamente. Los inhibidores son compuestos que, p.ej. se unen a, bloquean parcialmente o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan, o regulan a la baja la transducción de la señal, p.ej. antagonistas. Los activadores son compuestos que, p.ej., se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan al alza la transducción de la señal, p.ej., agonistas. Además, la modulación de la actividad del receptor PPAR pretende incluir antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con el receptor PPAR.

El término "composición" tal como se usa en este texto pretende incluir un producto que comprende los ingredientes específicos (y en las cantidades específicas, si se indica), al igual que cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de "los ingredientes específicos en las cantidades específicas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el diluyente, excipiente o vehículo debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para su recipiente.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de la sal sujeto que provocaría la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano buscado por el investigador, veterinario, médico u

otro terapeuta o que es suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad que está siendo tratada. En referencia al tratamiento de la diabetes o dislipidemia, una cantidad terapéuticamente eficaz puede referirse a la cantidad que tiene el efecto de (1) reducir los niveles de glucosa en sangre; (2) normalizar los lípidos, p.ej. triglicéridos, lipoproteína de baja densidad; (3) aliviar en cierta medida (o, preferiblemente, eliminar) uno o más síntomas asociados con la enfermedad, estado o desorden a tratar; y/o (4) elevar el HDL.

El término “sujeto” se define en este texto para incluir animales como mamíferos, incluidos, sin ser limitantes, primates (p.ej. seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, y ratones. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

Los términos “potenciar” o “que potencia” significa aumentar o prolongar un efecto deseado bien en potencia o duración. De este modo, con respecto a la potenciación del efecto de los agentes terapéuticos, el término “que potencia” se refiere a la habilidad para aumentar o prolongar, bien en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Una “cantidad eficaz para potenciar”, tal como se usa en este texto, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado. Cuando se usa en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la severidad y curso de la enfermedad, desorden o estado (incluidos, sin ser limitantes, desórdenes metabólicos), terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y la evaluación del médico tratante. Se considera que está dentro de la técnica para un experto determinar tales cantidades eficaces para potenciar mediante una experimentación rutinaria.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse al poner en contacto la sal con una base o ácido y aislar el compuesto original de una manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diferentes formas de sal en algunas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de la presente invención.

Las sales particulares descritas anteriormente incluyen “sales de tosilato” o “sales de p-toluensulfonato”.

Una sal de tosilato o de p-toluensulfonato es una sal de adición de ácido formada a partir de ácido p-toluensulfónico.

Las expresiones “polimorfos” y “formas polimórficas” y términos relacionados en este texto se refieren a formas cristalinas de la misma molécula, y los diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, tasa de disolución y/o espectros vibracionales como resultado del reordenamiento o conformación de las moléculas en la red del cristal. Las diferencias en las propiedades físicas exhibidas por polimorfos afectan a los parámetros farmacéuticos como la estabilidad en el almacenamiento, compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación del producto), y tasa de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden dar como resultado cambios en la reactividad química (p.ej. oxidación diferencial, como una forma de dosis se decolora más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo) o cambios mecánicos (p.ej. los comprimidos se deshacen al almacenarlos a medida que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo más estable termodinámicamente) o ambos (p.ej. los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles de romperse a una humedad elevada). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en un caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden resultar en la falta de potencia o, en otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importante en el procesamiento, por ejemplo, puede ser más probable que un polimorfo forme solvatos o puede ser difícil de filtrar y lavar libre de impurezas (es decir, el tamaño de partícula y la distribución de tamaño pueden ser diferentes entre polimorfos).

Los polimorfos de una molécula pueden obtenerse siguiendo varios métodos, tal como se conoce en la técnica. Tales métodos incluyen, sin ser limitantes, la recristalización por fusión, enfriamiento del fundido, recristalización en un disolvente, desolvatación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor y sublimación.

Las técnicas para caracterizar los polimorfos incluyen, sin ser limitantes, calorimetría de barrido diferencial (DSC por sus siglas en inglés), difracción de rayos X de polvo (XRPD por sus siglas en inglés), difracción de rayos X de monocristal, espectroscopía vibracional, p.ej. espectroscopía de IR y Raman, RMN en estado sólido, microscopía óptica en estado caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM por sus siglas en inglés), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partícula (PSA por sus siglas en inglés), análisis de área superficial, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

El término “solvato”, tal como se usa en este texto, se refiere a una forma de cristal de una sustancia que contiene disolvente.

El término “hidrato” se refiere a un solvato donde el disolvente es agua.

La expresión “solvato desolvatado”, tal como se usa en este texto, se refiere a una forma de cristal de una sustancia que puede prepararse solamente al retirar el disolvente de un solvato.

La expresión “forma amorfa”, tal como se usa en este texto, se refiere a una forma no cristalina de una sustancia.

Las sales de la invención son útiles en el tratamiento de una enfermedad o estado mejorado por la modulación de un PPAR-delta. Las enfermedades y estados específicos modulados por PPAR-delta y para los cuales los compuestos y composiciones son útiles, incluyen sin ser limitantes, dislipidemia, síndrome X, fallo cardíaco, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, hiperlipidemia resistente a la insulina, obesidad, anorexia, bulimia, inflamación y anorexia nerviosa. Otras indicaciones incluyen la reducción de cicatrices y la cicatrización de heridas.

Las sales de la invención pueden usarse también (a) para elevar el HDL en un sujeto, (b) para tratar la diabetes de tipo 2, disminuir la resistencia a la insulina, tratar la obesidad, o bajar la presión sanguínea en un sujeto; (c) para disminuir el LDLc en un sujeto; (d) para cambiar el tamaño de partícula del LDL de LDL poco denso a denso normal en un sujeto; (e) para reducir la absorción de colesterol o aumentar la excreción de colesterol en un sujeto; (f) para reducir la expresión de NPC1L1 en un sujeto; (g) para tratar enfermedades ateroscleróticas incluida la enfermedad vascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad de los vasos periféricos en un sujeto; o (h) para tratar enfermedades inflamatorias, incluido asma, artritis reumatoide, osteoartritis, desórdenes asociados con el estrés oxidativo, respuesta inflamatoria a daños tisulares, psoriasis, colitis ulcerativa, dermatitis, y enfermedad autoinmune en un sujeto.

Las sales de la invención puede usarse también para tratar, mejorar, o prevenir una enfermedad o estado seleccionado entre el grupo que consiste en obesidad, diabetes, hiperinsulinemia, síndrome metabólico X, síndrome de ovario poliquístico, climaterio, desórdenes asociados con el estrés oxidativo, respuesta inflamatoria a daños tisulares, patogénesis del enfisema, daño en órganos asociado con isquemia, daño cardíaco inducido por doxorubicina, hepatotoxicidad inducida por fármacos, aterosclerosis, y daño en pulmón hipertóxico.

Las composiciones que contienen las sales descritas en este texto pueden administrarse en tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones que comprenden estas sales se administran a un paciente que ya sufre una enfermedad, estado o desorden mediado, modulado o que implica los PPARs, incluidos sin ser limitantes enfermedades, estados, o desórdenes metabólicos, tal como se ha descrito anteriormente, en una cantidad suficiente para curar o al menos parar parcialmente los síntomas de la enfermedad, desorden o estado. Las cantidades eficaces para su uso dependerán de la severidad y curso de la enfermedad, desorden o estado, terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante. Se considera que está dentro de la técnica para un experto determinar tales cantidades terapéuticamente eficaces mediante experimentación rutinaria (p.ej., un ensayo clínico de aumento escalonado de dosis).

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen las sales descritas en este texto se administran a un paciente susceptible o por el contrario con riesgo de una enfermedad, desorden o estado particular, mediado, modulado o que implica PPARs, incluidos sin ser limitantes, enfermedades, estados, o desórdenes metabólicos, tal como se han descrito anteriormente. Tal cantidad se define como una “dosis o cantidad eficaz profilácticamente”. En este uso, las cantidades precisas dependen también del estado de salud del paciente, peso, y similares. Se considera que está dentro de la técnica para un experto determinar tales cantidades eficaces profilácticamente mediante una experimentación rutinaria (p.ej. un ensayo clínico de aumento de dosis).

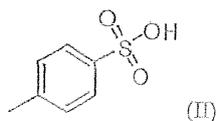
Una vez que la mejoría del estado del paciente se ha producido, es necesario administrar una dosis de mantenimiento. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que la enfermedad, desorden o estado mejorado se mantiene. Cuando los síntomas han sido aliviados hasta el nivel deseado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo basado en cualquier recurrencia de los síntomas.

La cantidad de un agente dado que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de los factores como el compuesto particular, estado de la enfermedad y su severidad, la identidad (p.ej. peso) del sujeto o huésped con necesidad de tratamiento, pero no obstante puede determinarse rutinariamente según una manera conocida por el experto en la técnica de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluido, p.ej., el agente específico que está siendo administrado, la ruta de administración, el estado a ser tratado, y el sujeto o huésped que está siendo tratado. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de un adulto humano estarán típicamente dentro del intervalo de 0,02-5000 mg por día, preferiblemente 1-1500 mg por día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día.

En ciertas sustancias, puede ser apropiado administrar al menos una de las sales descritas en este texto en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentado por un paciente al recibir uno de los compuestos de este texto es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente anti-hipertensión en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descrito en este texto puede mejorarse por administración de un adyuvante (es decir, por si solo el adyuvante puede tener solamente un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global sobre el paciente

- 5 aumenta). O, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentar al administrar uno de los compuestos descrito en este texto con otro agente terapéutico (que incluye también un régimen terapéutico) que tiene también un beneficio terapéutico. A modo de ejemplo solamente, en un tratamiento para la diabetes que implica la administración de una de las sales descritas en este texto, el beneficio terapéutico mejorado puede ser resultado de proporcionar también al paciente otro agente terapéutico para la diabetes. En cualquier caso, respecto a la enfermedad, desorden o estado a tratar, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente pueden experimentar un beneficio sinérgico.
- 10 Los ejemplos específicos no limitantes de posibles terapias de combinación incluyen el uso de sales del compuesto de fórmula (I) con: (a) estatina y/u otros fármacos que reducen los lípidos por ejemplo inhibidores de la MTP y incrementadores de LDLR; (b) agentes antidiabéticos, p.ej metformina, sulfonilureas, o moduladores de PPAR-gamma, PPAR-alfa y PPAR-alfa/gamma (por ejemplo tiazolidinonas como p.ej. pioglitazona y rosiglitazona); y (c) agentes antihipertensivos como antagonistas de angiotensina, p.ej. telmisartan, antagonistas del canal del calcio, p.ej. lacidipino e inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina por sus siglas en inglés), p.ej. enalapril.
- 15 En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en este texto) pueden administrarse en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos pueden facilitarse en una forma única unificada, o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, bien como una pastilla única o como dos pastillas separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede darse en múltiples dosis, o ambos pueden darse como dosis múltiples. Si no es simultáneamente, el tiempo entre las
- 20 dosis múltiples puede variar de más de cero semanas a menos de cuatro semanas.
- Las rutas adecuadas de administración pueden incluir, por ejemplo, administración oral, rectal, transmucosal, pulmonar, oftalmológica o intestinal; administración parenteral, incluidas inyecciones intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, al igual que inyecciones intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal o intraocular.
- 25 Alternativamente, se puede administrar una sal de la presente invención de manera local mejor que sistémica, por ejemplo, vía inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en un depósito o formulación de liberación sostenida. Además, se puede administrar el fármaco en un sistema de administración de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de un órgano. Los liposomas estarán dirigidos y absorbidos selectivamente por el órgano.
- 30 Las composiciones farmacéuticas de las sales de la presente invención pueden fabricarse de manera conocida, p.ej. por medio de procedimientos de mezcla convencional, disolución, granulación, preparado de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, oclusión o compresión.
- 35 Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse así de manera convencional usando uno o más vehículos aceptables fisiológicamente que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesado de las sales en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La propia formulación es dependiente de la ruta de administración elegida. Cualquiera de las técnicas bien conocidas, vehículos, y excipientes pueden usarse en la técnica como adecuados y conocidos, p.ej. en Remington's Pharmaceutical Sciences, anteriormente.
- 40 Para las inyecciones intravenosas, los agentes de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones compatibles fisiológicamente como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosal, se usan penetrantes apropiados a la barrera a ser permeada en la formulación. Tales penetrantes son conocidos generalmente en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, los agentes de la invención pueden formularse en soluciones acuosas o no acuosas, preferiblemente con tampones o excipientes compatibles fisiológicamente. Generalmente tales excipientes son conocidos en la técnica.
- 45 Para la administración oral, las composiciones pueden formularse rápidamente al combinar las sales con vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que las sales de la invención sean formuladas como comprimidos, polvos, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, siropes, elixires, pastas, y suspensiones, y para la ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse al mezclar uno o más excipientes sólidos con una o más sales de la invención,
- 50 opcionalmente triturando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluidas lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metil-celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetil-celulosa de sodio, y otros
- 55 tal como polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes tal como croscarmelosa de sodio reticulada, polivinil-pirrolidona, agar, o ácido algínico o una de sus sales como alginato de sodio.

- Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinil-pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, barnices, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o de grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.
- Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas "push-fit" fabricadas con gelatina, al igual que cápsulas blandas de distintos tamaños fabricadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas "push-fit" pueden contener los ingredientes activos en mezcla con la carga como lactosa, aglutinantes como almidón, y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deberían ser en dosis adecuadas para tal administración.
- Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas, o geles formulados de manera convencional.
- Para la administración por inhalación, los compuestos para su uso según la presente invención son administrados convenientemente en la forma de una presentación de pulverizador aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, p.ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosis puede determinarse al proporcionar una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, p.ej., gelatina para su uso en un inhalador o insuflador puede formularse conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y un polvo adecuado de base como lactosa o almidón.
- Los compuestos pueden formularse para una administración parenteral por inyección, p.ej., por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosis unitaria, p.ej., en ampollas o en contenedores multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.
- Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones apropiadas para inyección aceitosa. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetil-celulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.
- Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, p.ej., agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.
- Los compuestos pueden formularse también en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, p.ej., que contienen bases para supositorios convencionales como manteca de coco u otros glicéridos.
- Además de las formulaciones descritas previamente, las sales pueden formularse también como una preparación de depósito. Tales formulaciones de larga actuación pueden administrarse por implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, las sales pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.
- Se pueden emplear muchos sistemas de administración para sales farmacéuticas hidrófobas. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración para fármacos hidrófobos. Algunos disolventes orgánicos tal como la N-metilpirrolidona puede emplearse también, aunque generalmente a costa de una mayor toxicidad. Adicionalmente, las sales pueden administrarse usando un sistema de liberación sostenida, como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por el experto en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar las sales durante unas pocas semanas hasta 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.
- En las formas de sal de p-toluensulfonato de los compuestos de fórmula I, el ácido p-toluensulfónico es según la fórmula (II):



La sal puede prepararse mediante cualquier método adecuado por ejemplo, los compuestos pueden ponerse en contacto con ácido p-toluensulfónico para dar la forma de sal de p-toluensulfonato (tosilato) de la invención. Los compuestos, sus racematos, y sus mezclas racémicas, preparadas mediante cualquier método pueden ponerse en contacto con un reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en acetato de calcio, ácido hidrocórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, acetato de magnesio, y ácido p-toluensulfónico, preferiblemente en una relación 1:1, en un disolvente adecuado. Tales disolventes incluyen sin ser limitantes, diisopropil-éter, tolueno, diclorometano, y acetonitrilo. Se puede usar cualquier técnica conocida en la técnica para variar las condiciones con el fin de inducir la precipitación o cristalización, incluida, sin limitación: agitación para variar los periodos de tiempo al variar las condiciones ambientales, la adición de hexanos o dietil-éter, evaporación, y reducción de la temperatura. En particular, se pueden poner en contacto ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico con ácido p-toluensulfónico para dar el tosilato del ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. La presente invención proporciona sales de cada racemato de compuestos que incluyen el tosilato del ácido (S)-4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico (tosilato del Compuesto 1).

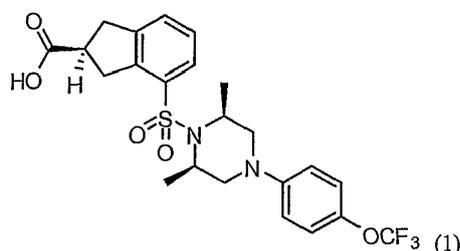
En particular, la presente invención proporciona sales del ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico y cada uno de sus racematos aislados.

Tal como se muestra en detalle en los ejemplos que siguen, la sal tosilato muestra excelentes propiedades de cristalización.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para modular la actividad de PPAR δ en seres humanos y animales.

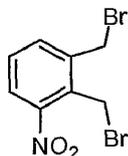
Ejemplo 1

Síntesis del Compuesto 1



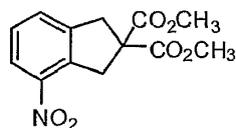
Ácido (S)-4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico

Etapas 1



1,2-Bis(bromometil)-3-nitrobenzene: se cargó un reactor de 5L con 20 g de 1,2-dimetil-3-nitrobenzene (0,13 moles), 50 g de N-bromosuccinimida (0,28 moles), 5 g de azobis(isobutironitrilo) (3,0 mmoles), y 200 mL de diclorometano. Esto se irradió con una lámpara de 120 vatios para efectuar un suave reflujo bajo nitrógeno durante 18 horas. Luego la mezcla se enfrió y la succinimida precipitada se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (5%-50% CH₂Cl₂ en hexanos) para dar 2,6 g de un sólido blanco (64%).

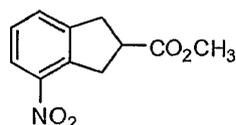
Etapa 2



Dimetil-4-nitroindano-2,2-dicarboxilato: a una solución agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente de 5,0 mL de metanol en 15,0 mL de éter se añadió 0,84 g de hidruro de sodio al 60% (0,021 moles) en pequeñas porciones (su usó hidruro de sodio porque el sodio metálico no estaba disponible). Una vez completada la adición, la solución casi transparente e incolora se agitó durante 5 minutos. A ella se añadió luego 1,3 g de dimetil-malonato, dando una solución incolora ligeramente turbia. Rápidamente se añadió a esto una suspensión de 3,1 g de 1,2-bis(bromometil)3-nitrobenceno, que inmediatamente dio un precipitado suspendido en una solución verde oscura. Esto se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre sílice (20%-100% CH₂Cl₂ en hexanos) para dar 1,93 g de un sólido blanquecino (67%).

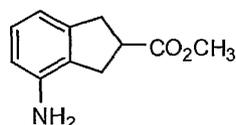
10

Etapa 3



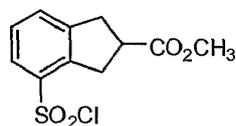
15 Metil-4-nitroindano-2-carboxilato: se calentó una mezcla de 4,84 g de dimetil-4-nitroindano-2,2-dicarboxilato (,0167 moles), 0,84 g de cloruro de litio (0,0198 moles), 1,1 mL de agua, y 18 mL de dimetilsulfóxido a 160°C bajo nitrógeno durante dos días. Luego se dejó enfriar y el dimetilsulfóxido se retiró a vacío. El residuo se purificó sobre sílice (10%-100% CH₂Cl₂ en hexanos) para dar 2,5 g de un sólido blanco (65 %).

Etapa 4



20 Metil-4-aminoindano-2-carboxilato: una mezcla de 2,4 g de metil-4-nitroindano-2-carboxilato (0,11 moles), 1,1 g de paladio sobre carbono al 10% (0,01 moles), y 15 mL de acetato de etilo se pusieron bajo 55 psi de hidrógeno durante 1 hora. Luego se filtró y el filtrado se concentró para dar 2,07 g de un sólido blanco (100%).

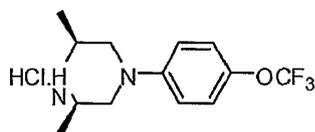
Etapa 5



25 Metil-4-clorosulfonil-2-carboxilato: se enfrió una mezcla de 2,5 g de metil-4-aminoindano-2-carboxilato (0,013 moles), 12,5 mL de acetonitrilo, y 12,5 mL de H₂O a -5°C en un baño de hielo-sal. A esto se añadió 2,6 mL de HCl concentrado (0,014 moles). A esto se añadió gota a gota durante 20 minutos una solución de 1,0 g de nitrito de sodio (0,021 moles) en 5 mL de agua. Una vez completada la adición, la solución se agitó durante 20 minutos. 30 Luego se transfirió a un embudo de adición encamisado enfriado con agua hielo. La solución se añadió gota a gota a una solución agitada bajo nitrógeno a 55°C de 4,2 g de tioxantato de potasio (0,026 moles) en 20 mL de H₂O. A medida que la reacción tenía lugar, una capa oscura ascendió hacia la parte superior de la solución del ion diazonio que no se añadió. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 55°C durante 30 minutos, luego se dejó enfriar y se extrajo con 40 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se cargó sobre 80 mL de gel de sílice que se compactó en forma de pasta en hexanos. Esto se eluyó con 100 mL de hexanos, luego 1%-50% de CH₂Cl₂ en hexanos en fracciones de 50 mL para dar 1,3 g de un aceite color ámbar (33%). 35

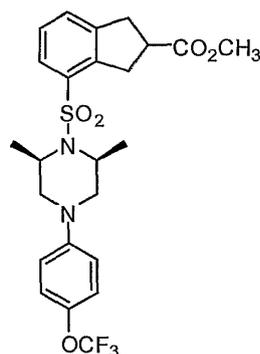
Una mezcla de 3,6 g del compuesto anterior en 30 mL de CCl_4 y 10 mL de H_2O se agitó vigorosamente y se enfrió a 3°C . Se burbujeó cloro gas tal que la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C . Una vez completada la conversión, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar 4,0 g de un aceite amarillo ($>100\%$).

5 Etapa 6



10 Hidrocloruro de 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina: una mezcla de 200 g de cis-2,6-dimetilpiperazina (1,75 moles), 421 g de 1-bromo-4-trifluorometoxibenceno (1,74 moles), 200 g de t-butoxido de sodio (2,08 moles), 10 g de tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (,011 moles), y 20 g de cloruro de 1,3-bis(2,6-diiopropilfenil)imidazolío (,047 moles), y 4 L de tolueno se desgasificaron mediante 5 ciclos de vacío-nitrógeno (válvula Firestone) y se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se diluyó con hexanos (2L). La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con dietil-éter (2L). A esto se añadió HCl concentrado (150 mL, 1,8 moles) y la mezcla resultante
15 agitada brevemente dio como resultado la precipitación del producto que se colectó por filtración y se secó bajo vacío (2 mm de Hg, 14h) para dar 467 g de un sólido oscuro (86%).

Etapa 7



20 4-[cis-2,6-Dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-metil éster: una mezcla de 2,13 g de metil-4-clorosulfonyl-2-carboxilato (0,0078 moles), 3,0 g de hidrocloreuro de 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina (0,0109 moles), 20 mL de acetonitrilo, y 3,0 g de K_2CO_3 (0,0217 moles) se calentó a 60°C bajo nitrógeno con agitación durante 20 horas. Luego se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (5%-50% EtOAc en hexanos) para dar 2,64 g de un aceite amarillo viscoso (66%).

Etapa 8

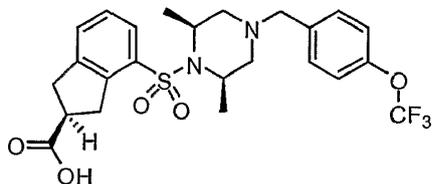
25 Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico: sobre una disolución agitada a temperatura ambiente de 2,64 g de 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-metil éster (0,0052 moles) en la mínima cantidad de THF (ca 15 mL) se añadió una solución de 0,14 g de LiOH (0,0057 moles) en la mínima cantidad de agua (ca. 2,5 mL). Esto se cubrió y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El análisis por HPLC mostró que la reacción estaba completa al 85% por lo que se añadió 0,020 g
30 adicionales de LiOH (0,125 eq total) y la agitación se continuó durante 3 horas. Luego se concentró para retirar el THF y se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se trató con 0,54 mL de HCl concentrado. Luego se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para dar 2,38 g de un sólido amarillo amorfo (93%).

Etapa 9

35 Ácido (S)-4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico: el compuesto ácido (S)-4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico se obtuvo mediante separación por HPLC quiral (chiralpack ASH 0,46 x 15 cm Hex/IPA 94:6 (v/v) con 0,1% de TFA, flujo 1ml/min) a partir del racemato. LCMS (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas por sus siglas en inglés) 497,1 (M-1)⁻.

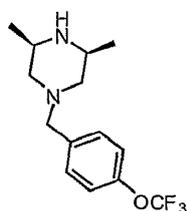
Ejemplo 2

Síntesis del Compuesto 2



Ácido (S)-4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico

5 Etapa 1



10 cis-3,5-Dimetil-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazina: a una solución de 4-(trifluorometoxi)-benzaldehído (776 μL , 4,38 mmoles) en cloruro de metileno (30 mL) se añadió cis-2,6-dimetilpiperazina (1,0 g, 8,77 mmoles). Después de 1 hora se añadió triacetoxi-borohidruro de sodio (2,45 g, 8,77 mmoles) a la mezcla. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. La reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con HCl 1N (2 x 50 mL). La fase acuosa se neutralizó luego con NaOH y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar cis-3,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazina (1,01 g, 80%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H), 1,69 (t, 2H), 1,05 (d, 6H); LCMS 289,5 ($\text{M}+1$)⁺.

15 Etapa 2

20 Ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico: el compuesto ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico se sintetizó según el procedimiento del ejemplo 1 usando cis-3,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazina. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74-7,64 (m, 4H), 7,47 (d, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,21-2,18 (m, 2H), 3,50-3,34 (m, 5H), 3,33-3,19 (m, 4H), 1,56 (d, 6H); LCMS 497,5 ($\text{M}+1$)⁺.

Etapa 3

25 Ácido (S)-4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonyl]-indano-2-carboxílico: se obtuvo un único enantiómero del ejemplo 2 con el siguiente protocolo. El producto del ejemplo 2 etapa 1 y el producto del ejemplo 1 etapa 5 reaccionaron usando las condiciones indicadas en el ejemplo 9 etapa 6 para dar el éster metílico racémico. La separación quiral usando OJ-H, 25% de metanol en CO_2 (100 bar), 5 mL/min seguido de hidrólisis usando las condiciones indicadas en el ejemplo 1 etapa 7 proporcionó el ácido (S)-4-(cis-2,6-dimetil-4-(3-trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-ilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,94-3,8 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,40-3,22 (m, 3H), 2,57 (t, 2H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,56 (d, 6H); LCMS 513,5.

30

Ejemplo 3

Preparación de sales del Compuesto 1

Calcio:

35 Se combinaron el Compuesto 1 y la base ($\text{Ca}(\text{OAc})_2$) en una relación molar 1:1 en metanol como disolvente. La precipitación no ocurrió, por lo que la solución se dejó evaporar. Durante el secado se formaron sólidos blancos y cristales rotos. Se añadió éter como disolvente, la mayoría del sólido se disolvió, por lo que la solución se situó en una nevara durante 1 día, dando como resultado una solución transparente con pocos sólidos. Esta solución se dejó evaporar bajo condiciones ambientales, dando sólidos con áreas de birrefringencia.

Hidrocloruro:

Se combinaron el Compuesto 1 y ácido hidroclicórico en una relación molar 1:1 en metanol. La precipitación no ocurrió, por lo que la solución se dejó evaporar dando un aceite transparente al secarse. Este aceite se disolvió en DCM y se añadieron hexanos, dando una solución blanca que luego se tapó y se dejó bajo condiciones ambientales durante un día. Dio como resultado una solución transparente que se situó en una nevera.

Fosfato:

Se combinaron el Compuesto 1 y ácido fosfórico en una relación molar 1:1 en acetonitrilo (ACN) como disolvente. La precipitación no ocurrió. Se añadió tetrahidrofurano (THF) como antidisolvente, aún sin resultar en la precipitación. La solución se dejó evaporar bajo condiciones ambientales, dando una película opaca. Esta se situó en un horno a vacío a temperatura ambiente durante 1 día. Se recogieron sólidos blancos.

Sulfato:

Se combinaron el Compuesto 1 y ácido sulfúrico en una relación molar 1:1 en metanol. La precipitación no ocurrió, por lo que la solución se dejó evaporar, dando una película transparente. Esta se situó en un horno a vacío a temperatura ambiente durante 3 días, dando como resultado una película transparente con vetas marrones por todo.

Potasio:

Se combinaron el Compuesto 1 y la base KOH en una relación molar 1:1 en etanol como disolvente. Se añadieron hexanos. La precipitación no ocurrió, por lo que la solución se dejó evaporar, dando como resultado una película ligeramente amarilla. Esta se redisolvió en EtOH, y se hizo un intento de precipitación al añadir hexanos, dando como resultado una solución turbia, que posteriormente se filtró. No se recuperó ningún sólido en la filtración, el filtrado se dejó evaporar, dando una película transparente. Esta se disolvió en ACN y se dejó evaporar hasta la mitad del volumen con el fin de concentrar la solución. Se añadió etil-éter, sin resultar en la precipitación. La solución se dejó evaporar, dando una película transparente. Esta se dejó evaporar bajo condiciones ambientales durante tres días, dando sólidos amarillos claros.

Magnesio:

Se combinaron el Compuesto 1 y acetato de magnesio en una relación molar 1:1 en metanol como disolvente. La precipitación no ocurrió, por lo que la solución se dejó evaporar, dando como resultado un aceite transparente con una película lechosa. Se añadió etil-éter, y el aceite transparente se disolvió mientras la película lechosa coaguló en el fondo del recipiente de la reacción en pequeñas gotas. La solución se situó en una nevera durante un día, dando una solución transparente con gotas de aceite inmiscible. Esta se dejó evaporar bajo condiciones ambientales, apareciendo una película transparente. Esta se situó en un horno a vacío a temperatura ambiente durante un día, dando sólidos blanquecinos.

Sodio:

Se combinaron el Compuesto 1 e hidróxido de sodio en una relación molar 1:1 en etanol como disolvente. Se añadieron hexanos, la precipitación no ocurrió, por lo que la solución se dejó evaporar, dando como resultado una película ligeramente amarilla. Esta se disolvió en MeOH, y se hizo un intento de precipitación al añadir etil-éter. La precipitación no ocurrió, por lo que la solución se dejó evaporar, dando una película transparente. Esta se disolvió en diclorometano (DCM) y se dejó evaporar hasta la mitad de volumen con el fin de concentrar la solución. La adición de hexanos dio como resultado un precipitado blanco que se situó en una rueda para pasta a temperatura ambiente durante cuatro días, dando como resultado un aceite transparente inmiscible en la solución. Esto se agitó bajo condiciones ambientales con un agitador magnético durante dos días, dando como resultado un aceite transparente en la base de la solución. Esta se dejó evaporar bajo condiciones ambientales, dando una película transparente. Esta se situó en un horno a vacío a temperatura ambiente durante un día, dando sólidos blanquecinos.

p-Toluensulfonato:

Se combinaron el Compuesto 1 y ácido p-toluensulfónico en una relación molar 1:1 en tetrahidrofurano (THF) como disolvente. La precipitación no ocurrió. La solución transparente se enfrió en un baño de agua con hielo y se dejó evaporar bajo una purga de nitrógeno seco, dando sólidos blanquecinos.

Ejemplo 4

Preparación directa alternativa de la sal de tosilato del Compuesto 1

Etapa 1

Se añadió HCl al 32% a una solución de nitrito de sodio en agua y acetonitrilo a 0°C. La solución se enfrió hasta -5°C y se añadió una solución de hidroclicoruro del éster metílico del ácido (R,S)-4-amino-indano-2-carboxílico en agua,

acetonitrilo, y se añadió HCl al 32%, manteniendo la temperatura entre -7 y -10°C. La solución fría resultante de diazonio se añadió a una solución de etilxantogenato de potasio, en agua y acetonitrilo, a 60°C. Después de calentar a 60°C, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. La solución orgánica se cargó en dentro del reactor y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron diclorometano y agua, la mezcla se enfrió a 5°C, y se pasó cloro gas a través de la mezcla. La solución orgánica se separó y la solución acuosa se extrajo con diclorometano. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida para dar ácido (R,S)-4-clorosulfonil-indano-2-carboxílico. Se puede usar el HPLC para monitorizar la reacción.

Etapa 2:

Se añadió carbonato de potasio a una mezcla de hidrócloruro de *cis*-3,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina en diclorometano y agua. Después de agitar a temperatura ambiente, la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La solución orgánica combinada se cargó dentro del reactor y se concentró bajo presión reducida, seguido de la adición de acetonitrilo y carbonato de potasio. Se añadió una solución de ácido (R,S)-4-clorosulfonil-indano-2-carboxílico, en acetonitrilo, a la mezcla de reacción. Después de calentar a 50°C, la mezcla de reacción se enfría a 20°C. La mezcla se transfirió a un tanque de agitación móvil de 200 L, que se cargó con celita, y la suspensión se agitó. La suspensión se filtró, la torta filtrada se lavó con acetonitrilo, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, se enfrió a 0-5°C, y se añadió HCl al 32%. Seguidamente a una posterior concentración y filtración, el filtrado se concentró para dar un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se recristalizó en isopropanol para dar el producto metil-éster del ácido (R,S)-4-[*cis*-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico (>95% por HPLC).

Etapa 3:

Se usó la cromatografía de lecho móvil simulado (SMB por sus siglas en inglés) para separar los enantiómeros R y S del metil-éster del ácido (R,S)-4-[*cis*-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. El método SMB usa una columna Chiralpack AS y *n*-heptano/isopropanol (1:1 v/v) para dar el enantiómero S, metil-éster del ácido (S)-4-[*cis*-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico (>99,0% por HPLC quiral).

Etapa 4:

A una solución de metil-éster del ácido (S)-4-[*cis*-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico, en THF, se añadió una solución de hidróxido de litio en agua, que se agitó a 20°C y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió a 9°C, se neutralizó con HCl al 32%, y se extrajo con tolueno. Se retiró el agua de la solución orgánica por destilación azeotrópica. Seguido a la destilación, la solución orgánica se enfrió hasta temperatura ambiente y se transfirió a un reactor de alimentación. El reactor se cargó con ácido *p*-toluensulfónico en tolueno y el agua se retiró por destilación azeotrópica. La solución se enfrió a 60°C, seguido de la adición de la solución orgánica del reactor de alimentación. La mezcla se agitó a 83°C, luego se enfrió a 10°C para inducir la cristalización. La suspensión del producto se filtró, la torta del filtrado se enjuagó con heptano, y se secó en rotavapor, a 40°C, para proporcionar el tosilato del ácido (S)-4-[*cis*-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico. ¹HNMR δ 1,60 (d), 1,62 (d), 2,33 (s), 3,23 (m), 3,49 (m), 3,39 (m), 4,05 (m), 4,49 (m), 3,40 (dd), 3,23 (dd), 7,14 (d), 7,14 (d), 7,09 (d), 7,09 (d), 7,59 (d), 7,59 (d), 7,71 (d), 7,26,dd, 7,57 (d), 7,57 (d), 7,40 (d).

Caracterización por difracción de Rayos X de polvo (XRPD por sus siglas en inglés) del tosilato del Compuesto 1

El metil-éster precursor del tosilato del ácido (S)-4-[*cis*-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico (de ahora en adelante denominado opcionalmente como "tosilato del Compuesto 1") se usó para este experimento en lugar del tosilato del Compuesto 1 debido a los cristales inadecuados del tosilato del Compuesto 1 para la determinación de su estructura por Rayos X. El metil-éster del tosilato del Compuesto 1 se preparó vía una esterificación del tosilato del Compuesto 1 seguido de recristalización en isopropanol. Otros experimentos establecieron que la estereoquímica se mantenía al convertir el metil-éster en el tosilato del Compuesto 1.

La muestra sometida a análisis contenía numerosos bloques rectangulares grandes y bien formados. Uno de tales bloques se recortó a las dimensiones 0,4 x 0,3 x 0,3 mm³, se recubrió con aceite mineral, se recogió en un bucle de Nylon y se enfrió hasta 100K en el goniómetro de un difractor con plataforma de tres ejes Bruker equipado con un detector APEX y un equipo de baja temperatura KryoCool. Todo el programa informático usado en la colección de datos subsecuente, procesamiento y refinamiento está contenido en las librerías mantenidas por Bruker-ASX, Madison, WI.

A partir de las sesenta exposiciones elegidas aleatoriamente tomadas en tres secuencias de veinte exposiciones a 0,3 deg de intervalos, fue posible asignar el cristal únicamente al sistema cristalino ortorrómbico con las dimensiones de celda unidad presentada. De las ausencias sistemáticas en los datos de difracción, se determinó que el grupo espacial ortorrómbico particular era *P*₂₁₂₁₂, y, del volumen de la celda unidad, que contenía ocho moléculas. Se

5 recogieron un hemisferio completo de datos a 100K dando 40547 reflexiones, de las cuales 10238 fueron cristalográficamente independientes bajo la simetría ortorrómbica proporcionando hasta una redundancia por cuatro en la cobertura y un factor R de discrepancia muy bajo. Los datos se procesaron primero mediante SAINT, un programa que integró las 1800 exposiciones individuales y prepara una lista de reflexiones e intensidades. Las correcciones se hicieron por absorción, polarización y distorsión de Lorentzian usando SADABS. La estructura se resolvió usando métodos directos (TREF) y se usaron posteriores mapas de diferencias para localizar todos los átomos no hidrógenos. El refinamiento usando las rutinas SHELXTL para un modelo que incorpora parámetros térmicos anisotrópicos para todos los átomos no hidrógeno y átomos de hidrógeno como contribuciones isotrópicas ideales dio como resultado una estructura final con residuos y desviaciones estándar estimadas muy bajos para los parámetros de enlace. La tabla 1 presenta el refinamiento de los datos y la estructura del cristal para el tosilato del Compuesto 1. La Tabla 2 presenta las coordenadas atómicas y los parámetros de desplazamiento isotrópicos equivalentes para el tosilato del Compuesto 1. La Tabla 3 presenta las longitudes de los enlaces para el tosilato del Compuesto 1. La Tabla 4 presenta los ángulos de los enlaces para el tosilato del Compuesto 1.

Tabla 1

Código de identificación	Tosilato del Compuesto 1
Fórmula empírica	C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₅ S
Peso molecular	512,54
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema del cristal	ortorrómbico
Grupo espacial	P2(1)2(1)2
Dimensiones de la celda unidad	a = 17,322(3) Å α = 90° b = 25,036(4) Å β = 90° c = 10,8883(18) Å γ = 90°
Volumen	472 1,9(13) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1,442 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0,200 mm ⁻¹
F(000)	2144
Tamaño del cristal	0,40 x 0,30 x 0,30 mm ³
Intervalo theta para la recolección de datos	1,43 a 27,61°
Intervalos de índices	-21 ≤ h ≤ 21, -31 ≤ k ≤ 31, -13 ≤ l ≤ 13
Reflexiones recogidas	40547
Reflexiones independientes	10238 [R(int) = 0,0318]
Totalidad a theta = 27,61°	95,70%
Corrección de la absorción	0,200 mm ⁻¹
Max. y min. de la transmisión	0,9424 y 0,9242
Método de Refinamiento	Matriz total mínimos cuadrados sobre F ₂
Datos / restricciones / parámetros	10238 / 0 / 631
Calidad en el ajuste de F ₂	1,026
Índices R finales [1 > 2σ(I)] ^o	R1 = 0,0344, wR2 = 0,0914

ES 2 691 548 T3

Código de identificación	Tosilato del Compuesto 1
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0373, wR2 = 0,0930
Parámetro de estructura absoluta	0,03(4)

Tabla 2

	x	y	z	U (eq)
S(1)	8077(1)	3662(1)	3670(1)	17(1)
S(1')	2973(1)	3589(1)	-8615(1)	19(1)
F(1)	12175(1)	4789(1)	-4796(1)	37(1)
F(1')	6004(1)	4999(1)	-582(1)	52(1)
F(2')	7218(1)	4842(1)	-411(1)	38(1)
F(2)	11782(1)	5189(1)	-3162(1)	38(1)
F(3')	6773(1)	5256(1)	-1993(1)	43(1)
F(3)	10979(1)	4991(1)	-4587(1)	38(1)
O(1)	6577(1)	4385(1)	-1742(1)	27(1)
O(1')	11507(1)	4332(1)	-3503(1)	28(1)
O(2)	7363(1)	3950(1)	3590(1)	22(1)
O(2')	2239(1)	3841(1)	-8433(1)	24(1)
O(3')	3307(1)	3584(1)	-9822(1)	27(1)
O(3)	8472(1)	3642(1)	4827(1)	23(1)
O(4)	6185(1)	3206(1)	-901(1)	47(1)
O(4')	199(1)	2692(1)	-5704(1)	32(1)
O(5)	5166(1)	2750(1)	-220(1)	30(1)
O(5')	700(1)	2883(1)	-3860(1)	25(1)
N(1)	9584(1)	4134(1)	625(1)	18(1)
N(1')	4574(1)	4142(1)	-5757(1)	18(1)
N(2)	8649(1)	3903(1)	2633(1)	17(1)
N(2')	3574(1)	3857(1)	-7655(1)	19(1)
C(1')	6049(1)	4342(1)	-2736(2)	21(1)
C(1)	11000(1)	4301(1)	-2471(2)	20(1)
C(2)	11327(1)	4232(1)	-1324(2)	22(1)
C(2')	6348(1)	4293(1)	-3901(2)	21(1)
C(3')	5849(1)	4227(1)	-4885(2)	19(1)
C(3)	10847(1)	4176(1)	-316(2)	20(1)
C(4)	10046(1)	4188(1)	-444(2)	17(1)
C(4')	5052(1)	4204(1)	-4707(2)	17(1)
C(S)	9734(1)	4259(1)	-1616(2)	20(1)
C(S)	4765(1)	4250(1)	-3515(2)	21(1)
C(6')	5264(1)	4316(1)	-2523(2)	24(1)
C(6)	10214(1)	4315(1)	-2637(2)	23(1)
C(7')	4716(1)	3653(1)	-6463(2)	20(1)
C(7)	9732(1)	3651(1)	1352(2)	19(1)
C(8)	9460(1)	3724(1)	2673(2)	18(1)
C(8')	4394(1)	3705(1)	-7762(2)	19(1)
C(9)	8395(1)	4325(1)	1769(2)	16(1)
C(9')	3342(1)	4296(1)	-6820(2)	18(1)
C(10')	3748(1)	4217(1)	-5583(2)	18(1)
C(10)	8759(1)	4223(1)	506(2)	18(1)
C(11)	7916(1)	2991(1)	3218(2)	16(1)
C(11')	2897(1)	2913(1)	-8151(2)	19(1)
C(12')	3378(1)	2540(1)	-8716(2)	22(1)
C(12)	8369(1)	2595(1)	3768(2)	19(1)
C(13')	3345(1)	2007(1)	-8366(2)	25(1)
C(13)	8289(1)	2067(1)	3397(2)	21(1)
C(14)	7749(1)	1923(1)	2519(2)	22(1)
C(14')	2832(1)	1838(1)	-7471(2)	24(1)
C(15)	7291(1)	2317(1)	1996(2)	19(1)

ES 2 691 548 T3

	x	y	z	U (eq)
C(15')	2350(1)	2210(1)	-6918(2)	20(1)
C(16)	6669(1)	2255(1)	1039(2)	23(1)
C(16')	1722(1)	2113(1)	-5992(2)	21(1)
C(17')	1576(1)	2677(1)	-5454(2)	20(1)
C(17)	6235(1)	2801(1)	1106(2)	23(1)
C(18')	1802(1)	3065(1)	-6499(2)	21(1)
C(18)	6845(1)	3198(1)	1557(2)	22(1)
C(19)	7380(1)	2854(1)	2319(2)	18(1)
C(19')	2389(1)	2750(1)	-7231(2)	17(1)
C(20)	11602(1)	4816(1)	-3989(2)	28(1)
C(20')	6631(1)	4857(1)	-1200(2)	30(1)
C(21')	4868(1)	4077(1)	-8577(2)	25(1)
C(21)	9980(1)	4095(1)	3421(2)	23(1)
C(22)	8570(1)	4886(1)	2219(2)	21(1)
C(22')	3488(1)	4849(1)	-7354(2)	22(1)
C(23')	750(1)	2748(1)	-5048(2)	21(1)
C(23)	5875(1)	2947(1)	-108(2)	25(1)
C(24)	4791(1)	2862(1)	-1389(2)	34(1)
C(24')	-75(1)	2959(1)	3404(2)	28(1)

Tabla 3

Enlace	Longitud, Å	Enlace	Longitud, Å
S(1)-O(2)	1,4327(12)	C(2)-C(3)	1,384(2)
S(1)-O(3)	1,4352(12)	C(2)-C(3')	1,387(2)
S(1)-N(2)	1,6186(14)	C(3)-C(4')	1,395(2)
S(1)-C(11)	1,7737(16)	C(3)-C(4)	1,396(2)
S(1')-O(2')	1,4336(12)	C(4)-C(5)	1,397(2)
S(1')-O(3')	1,4363(13)	C(4)-C(S)	1,395(2)
S(1')-N(2')	1,6206(14)	C(5)-C(6)	1,395(2)
S(1')-C(11')	1,7716(17)	C(5)-C(6')	1,393(2)
F(1)-C(20)	1,328(2)	C(7)-C(8')	1,526(2)
F(1')-C(20')	1,327(2)	C(7)-C(8)	1,525(2)
F(2)-C(20)	1,331(2)	C(8)-C(21)	1,530(2)
F(2)-C(20')	1,333(2)	C(8)-C(21')	1,527(2)
F(3)-C(20)	1,343(2)	C(9)-C(22)	1,519(2)
F(3)-C(20')	1,334(2)	C(9)-C(10)	1,534(2)
O(1')-C(20')	1,325(2)	C(9)-C(22')	1,524(2)
O(1)-C(1')	1,4214(19)	C(9)-C(10')	1,532(2)
O(1)-C(20)	1,334(2)	C(11)-C(19)	1,393(2)
O(1)-C(1)	1,4281(19)	C(11)-C(12)	1,399(2)
O(4)-C(23)	1,207(2)	C(11')-C(19')	1,394(2)
O(4)-C(23')	1,200(2)	C(11')-C(12')	1,395(2)
O(5)-C(23)	1,328(2)	C(12)-C(13)	1,389(2)
O(5)-C(24)	1,456(2)	C(12)-C(13')	1,388(2)
O(5)-C(23')	1,340(2)	C(13)-C(14')	1,385(3)
O(5)-C(24')	1,444(2)	C(13)-C(14)	1,385(2)
N(1)-C(4)	1,418(2)	C(14)-C(15)	1,388(2)
N(1)-C(10)	1,453(2)	C(14)-C(15')	1,387(2)
N(1)-C(7)	1,467(2)	C(15)-C(19)	1,400(2)
N(1')-C(4')	1,421(2)	C(15)-C(16)	1,507(2)
N(1')-C(10')	1,456(2)	C(15)-C(19')	1,396(2)
N(1')-C(7')	1,465(2)	C(15)-C(16')	1,503(2)
N(2)-C(8)	1,4757(19)	C(16)-C(17)	1,562(2)
N(2)-C(9)	1,481(2)	C(16)-C(17')	1,550(2)
N(2')-C(8')	1,475(2)	C(17)-C(23)	1,508(2)
N(2')-C(9')	1,482(2)	C(17)-C(18')	1,546(2)
C(1)-C(2)	1,376(2)	C(17)-C(23)	1,506(2)
C(1')-C(6')	1,380(2)	C(17)-C(18)	1,531(2)

ES 2 691 548 T3

Enlace	Longitud, Å	Enlace	Longitud, Å
C(1)-C(6)	1,374(3)	C(18')-C(19')	1,514(2)
C(1)-C(2)	1,382(3)	C(18)-C(19)	1,511(2)

Tabla 4

Enlace	Angulo, °	Enlace	Angulo, °
O(2)-S(1)-O(3)	118,86(8)	C(22)-C(9)-C(10)	111,24(13)
O(2)-S(1)-N(2)	107,41(7)	N(2')-C(9')-C(22')	113,32(14)
O(3)-S(1)-N(2)	109,45(7)	N(2)-C(9')-C(10')	108,65(12)
O(2)-S(1)-C(11)	108,90(7)	C(22)-C(9')-C(10')	112,10(13)
O(3)-S(1)-C(11)	106,57(7)	N(1')-C(10')-C(9')	110,68(13)
N(2)-S(1)-C(11)	104,80(7)	N(1)-C(10)-C(9)	110,45(13)
O(2)-S(1')-O(3')	119,20(8)	C(19)-C(11)-C(12)	120,04(15)
O(2')-S(1')-N(2)	107,42(7)	C(19)-C(11)-S(1)	122,16(12)
O(3')-S(1')-N(2')	109,51(8)	C(12)-C(11)-S(1)	117,76(13)
O(2')-S(1')-C(11')	108,40(7)	C(19')-C(11')-C(12')	119,80(15)
O(3')-S(1')-C(11')	106,44(8)	C(19')-C(11')-S(1')	122,17(12)
N(2')-S(1')-C(11')	104,99(7)	C(12')-C(11')-S(1')	118,02(13)
C(20')-O(1')-C(1')	116,85(13)	C(13')-C(12')-C(11')	119,85(16)
C(20)-O(1)-C(1)	115,87(13)	C(13)-C(12)-C(11)	119,64(16)
C(23)-O(5)-C(24)	114,96(14)	C(12')-C(13')-C(14')	120,85(16)
C(23')-O(5')-C(24')	115,20(14)	C(12)-C(13)-C(14)	121,09(15)
C(4)-N(1)-C(10)	117,82(14)	C(15)-C(14)-C(13)	118,91(15)
C(4)-N(1)-C(7)	115,03(12)	C(15')-C(14')-C(13')	119,14(16)
C(10)-N(1)-C(7)	110,23(13)	C(14)-C(15)-C(19)	121,20(16)
C(4')-N(1')-C(10')	116,99(14)	C(14)-C(15)-C(16)	128,27(15)
C(4')-N(1')-C(7)	114,59(13)	C(19)-C(15)-C(16)	110,53(14)
C(10')-N(1')-C(7')	110,00(13)	C(14')-C(15')-C(19')	120,94(16)
C(8)-N(2)-C(9)	121,21(13)	C(14')-C(15')-C(16')	128,19(16)
C(8)-N(2)-S(1)	116,69(11)	C(19')-C(15')-C(16')	110,82(14)
C(9)-N(2)-S(1)	121,78(11)	C(15)-C(16)-C(17)	102,80(13)
C(8')-N(2')-C(9')	120,03(13)	C(15')-C(16')-C(17')	102,93(13)
C(8')-N(2')-S(1')	117,51(11)	C(23')-C(17')-C(18')	112,40(14)
C(9')-N(2')-S(1')	121,86(11)	C(23)-C(17')-C(16')	111,90(14)
C(2)-C(1)-C(6)	121,47(16)	C(18')-C(17')-C(16')	104,64(13)
C(2')-C(P)-O(1')	117,75(14)	C(23)-C(17)-C(18)	114,25(15)
C(6')-C(1')-O(1')	120,65(16)	C(23)-C(17)-C(16)	111,73(14)
C(6)-C(1)-C(2)	121,86(16)	C(18)-C(17)-C(16)	104,57(14)
C(6)-C(1)-O(1)	120,28(16)	C(19')-C(18')-C(17')	103,31(13)
C(2)-C(1)-O(1)	117,79(15)	C(19)-C(18)-C(17)	103,26(13)
C(1)-C(2)-C(3)	118,90(15)	C(11)-C(19)-C(15)	119,05(15)
C(1)-C(2)-C(3')	119,21(15)	C(11)-C(19)-C(18)	130,90(15)
C(2')-C(3)-C(4)	120,96(16)	C(15)-C(19)-C(18)	110,04(14)
C(2)-C(3)-C(4)	121,05(16)	C(11')-C(19')-C(15')	119,37(15)
C(5)-C(4)-C(3)	118,60(16)	C(11')-C(19')-C(18')	130,45(15)
C(5)-C(4)-N(1)	122,97(15)	C(15')-C(19')-C(18')	110,09(14)
C(3)-C(4)-N(1)	118,43(15)	F(1)-C(20)-F(2)	107,96(15)
C(5)-C(4')-C(3')	118,60(15)	F(1)-C(20)-O(1)	107,93(15)
C(5')-C(4')-N(1')	123,37(15)	F(2)-C(20)-O(1)	113,46(15)
C(3)-C(4')-N(1')	118,02(15)	F(1)-C(20)-F(3)	107,35(14)
C(6)-C(5)-C(4)	120,69(15)	F(2)-C(20)-F(3)	106,83(15)
C(6')-C(5')-C(4')	120,65(15)	O(1)-C(20)-F(3)	113,04(16)
C(1')-C(6')-C(5')	119,10(16)	O(1')-C(20')-F(1')	114,08(17)
C(1)-C(6)-C(5)	118,90(16)	O(1')-C(20')-F(2')	108,41(15)
N(1')-C(7')-C(8')	110,72(13)	F(1')-C(20')-F(2')	107,79(15)
N(1)-C(7)-C(8)	110,88(13)	O(1')-C(20')-F(3')	112,95(16)
N(2)-C(8)-C(7)	107,60(13)	F(1')-C(20')-F(3')	106,07(16)
N(2)-C(8)-C(21)	113,06(14)	F(2')-C(20')-F(3')	107,22(15)
C(7)-C(8)-C(21)	113,12(14)	O(4')-C(23')-O(5')	123,55(16)

Enlace	Angulo, °	Enlace	Angulo, °
N(2')-C(8')-C(7')	107,50(13)	O(4')-C(23')-C(17')	124,49(16)
N(2')-C(8')-C(21')	113,94(14)	O(5')-C(23')-C(17')	111,97(14)
C(7')-C(8')-C(21')	113,22(14)	O(4)-C(23)-O(5)	122,99(17)
N(2)-C(9)-C(22)	113,35(13)	O(4)-C(23)-C(17)	125,01(17)
N(2)-C(9)-C(10)	109,16(12)	O(5)-C(23)-C(17)	112,01(15)

Ensayo de actividad biológica

Los Compuestos 1 y 2 se ensayaron para medir su actividad biológica con respecto a valores de CE_{50} y eficacia para modular PPAR α , PPAR γ , y PPAR δ como se detalla a continuación. Los compuestos se evaluaron para su potencia funcional en los ensayos de transfección transitoria en células CV-1 para su habilidad para activar los subtipos PPAR (ensayo de transactivación). Se utilizó un sistema de receptor quimérico previamente establecido para permitir la comparación de la actividad transcripcional relativa de los subtipos de receptor en el mismo elemento de respuesta sintético y para prevenir la activación del receptor endógeno de dificultar la interpretación de los resultados. Véase, por ejemplo, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A; Wilkinson, W.O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6. Los dominios de unión del ligando para PPAR α , PPAR γ , y PPAR δ murino y humano están fusionados cada uno al dominio de unión al ADN del factor transcripcional GAL4 de la levadura. Las células CV-1 se transfectaron temporalmente con vectores de expresión para los respectivos quiméricos de PPAR a lo largo de un constructo indicador que contenía cuatro o cinco copias del sitio de unión al ADN de GAL4 que dirige la expresión de la luciferasa. Después de 8-16 h, las células se volvieron a poner en placas, en placas para ensayo de múltiples pocillos y el medio se intercambió a un medio DME libre de rojo fenol suplementado con suero de ternera sin lípidos al 5%. Después de 4 horas de ponerlas en placas, las células fueron tratadas con cualquier compuesto o DMSO al 1% durante 20-24 horas. La actividad de la luciferasa se ensayó luego con Britelite (Perkin Elmer) siguiendo el protocolo del fabricante y se midió con un equipo Perkin Elmer Viewlux o un Molecular Devices Acquest (véase, por ejemplo, Kliewer, S. A., et. al. *Cell* 1995, 83, 813-819). Se usó rosiglitazona como control positivo en el ensayo de PPAR γ . Se usaron Wy-14643 y GW7647 como controles positivos en el ensayo de PPAR α . Se usó GW501516 como control positivo en el ensayo de PPAR δ . Los resultados se muestran en la Tabla 5 a continuación:

25

Tabla 5

Compuesto	PPAR alfa	PPAR delta	PPAR gamma
	A = > 100 μM B = 5-100 μM C = < 5 μM	A = > 100 μM B = 5-100 μM C = < 5 μM	A = > 100 μM B = 5-100 μM C = < 5 μM
1	A	C	A
2	A	C	B

Esta tabla está adaptada a partir de la Tabla 1 del documento US2006/0205736, publicado el 14 de Septiembre de 2006.

A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede establecer fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin alejarse de su alcance, puede hacer varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a varios usos y condiciones.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una sal de un compuesto seleccionado entre el ácido 4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico y ácido (S)-4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico, donde la sal se selecciona entre sulfato, sodio, potasio, magnesio, calcio, hidrocloreuro, fosfato, y tosilato.
2. La sal mencionada en la reivindicación 1, donde la sal es la sal tosilato.
3. Tosilato del ácido (S)-4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico.
4. Tosilato del ácido (S)-4-[cis-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-indano-2-carboxílico.
- 10 5. Una composición farmacéutica que comprende una sal como se ha mencionado en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, ó 4, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. La sal mencionada en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, ó 4, para uso en el tratamiento de una enfermedad.
- 15 7. La sal mencionada en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, ó 4, para uso en el tratamiento de diabetes, diabetes de tipo II, obesidad, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, enfermedad cardiovascular, fallo cardíaco, artritis reumatoide, aterosclerosis, diabetes de tipo 1, resistencia a la insulina, inflamación, cicatrizaciones de heridas, o formación de cicatrices.