



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 842**

51 Int. Cl.:

**C07D 263/44** (2006.01)

**C07D 277/34** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/421** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00942916 .8**

86 Fecha de presentación : **16.06.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1194147**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.04.2002**

54 Título: **Derivados de ariltiazolidindiona y de ariloxazolidindiona.**

30 Prioridad: **18.06.1999 US 139929 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2007**

73 Titular/es: **Merck & Co., Inc.**  
**126 East Lincoln Avenue**  
**Rahway, New Jersey 07065-0907, US**

72 Inventor/es: **Desai, Ranjit, C.;**  
**Sahoo, Soumya, P.;**  
**Bergman, Jeffrey, P.;**  
**Lombardo, Victoria, K.;**  
**Metzger, Edward, J. y**  
**Koyama, Hiroo**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

**ES 2 277 842 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ariltiazolidindiona y de ariloxazolidindiona.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a ariltiazolidindionas, ariloxazolidionas, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, que son útiles como compuestos terapéuticos.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Diabetes se refiere a una patología derivada de múltiples factores causantes y caracterizada por elevados niveles de glucosa en plasma o hiperglicemia. La hiperglicemia no controlada está asociada con una mortalidad aumentada y prematura debido al aumento de riesgo de enfermedades microvasculares y macrovasculares, incluyendo nefropatía, neuropatía, retinopatía, hipertensión, apoplejía, y cardiopatía. Por lo tanto, el control de la homeostasis de la glucosa es un enfoque con importancia crítica para el tratamiento de diabetes.

Hay dos formas de diabetes reconocidas de forma general. En la diabetes de tipo I, o diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. 20 En la diabetes de tipo II, o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), los pacientes a menudo tienen niveles de insulina en plasma que son iguales o incluso mayores comparados con los de personas no diabéticas; sin embargo, estos pacientes han desarrollado una resistencia al efecto estimulante de la insulina sobre el metabolismo de glucosa y lípidos en los principales tejidos sensibles a insulina, músculo, hígado y tejido adiposo y los niveles de insulina en plasma son insuficiente para superar la pronunciada resistencia a insulina.

25 La resistencia a insulina no se debe fundamentalmente a una disminución en el número de receptores de insulina sino a un defecto en la unión posterior del receptor a la insulina que aún no se entiende. Esta resistencia a la sensibilidad a insulina da como resultado una activación insuficiente por insulina de la captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en músculo y una represión inadecuada por insulina de la lipólisis en tejido adiposo y de producción y secreción de glucosa en el hígado. 30

Los tratamientos habituales para la NIDDM, que no han cambiado sustancialmente en muchos años, tienen todos ellos limitaciones. Aunque el ejercicio físico y las reducciones en la ingesta de calorías en la dieta mejorarán drásticamente el estado diabético, la conformidad con este tratamiento es muy escasa debido al fuerte arraigo del 35 estilo de vida sedentario y al exceso en el consumo de alimentos, especialmente de alimentos que contienen muchas grasas. Aumentando el nivel de insulina en plasma administrando sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glipizida) que estimulan las células  $\beta$  pancreáticas para secretar más insulina o por inyección de insulina después de que falle la respuesta a sulfonilureas dará como resultado concentraciones de insulina suficientemente altas para estimular los tejidos muy resistentes a insulina. Sin embargo, pueden darse niveles de glucosa en plasma peligrosamente bajos a partir de estos dos últimos tratamientos y aumentar la resistencia a insulina debido a que pueden darse niveles de 40 insulina en plasma aún mayores. Las biguanidas aumentan la sensibilidad a insulina dando como resultado algo de corrección de la hiperglicemia. Sin embargo, las dos biguanidas, fenformina y metformina, pueden inducir acidosis láctica y náuseas/diarrea, respectivamente.

45 Las glitazonas (es decir, 5-benciltiazolidin-2,4-dionas) son una clase de compuestos descritos más recientemente con potencial para un nuevo modo de acción para mejorar muchos síntomas de NIDDM. Estos agentes aumentan sustancialmente la sensibilidad a insulina en músculo, hígado y tejido adiposo en diversos modelos animales de NIDDM dando como resultado una corrección parcial o completa de los elevados niveles de glucosa en plasma sin que ocurra hipoglicemia. 50

La hiperlipidemia es un estado que se caracteriza por un aumento anormal de lípidos en suero, tales como colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Estos lípidos no circulan libremente en solución en plasma, sino que están unidos a proteínas y se transportan en forma de complejos macromoleculares denominados lipoproteínas. Véase el *Merck Manual*, 16ª Ed. 1992 (véanse, por ejemplo las pág. 1039-1040) y "Structure and Metabolism of Plasm Lipoproteins" 55 en *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6ª Ed. 1989, pág. 1129-1138.

Una forma de hiperlipidemia es la hipercolesterolemia, caracterizada por la existencia de elevados niveles de colesterol LDL. El tratamiento inicial para la hipercolesterolemia es a menudo modificar la dieta a una baja en grasas y colesterol, junto con el ejercicio físico apropiado, seguido de terapia con fármacos cuando los objetivos de disminución de LDL no se satisfacen sólo con dieta y ejercicio. El LDL se conoce habitualmente como colesterol "malo", mientras que el HDL es el colesterol "bueno". Aunque es deseable disminuir los elevados niveles de colesterol LDL, es deseable también aumentar los niveles de colesterol HDL. Generalmente, se ha descubierto que los niveles aumentados de HDL están asociados con un menor riesgo de cardiopatía coronaria (CHD). Véase, por ejemplo, Gordon, *et al.*, *Am. J. Med.*, 62, 707-714 (1977); Stampfer, *et al.*, *N. England J. Med.*, 325, 373-381 (1991); y Kannel, *et al.*, 65 *Ann. Internal Med.*, 90, 85-91 (1979). Un ejemplo de un agente de elevación de HDL es ácido nicotínico, aunque las cantidades necesarias para alcanzar la elevación de HDL están asociadas con efectos indeseables, tales como sofocos.

La dislipidemia es otro término que se usa para describir una combinación de afecciones que están asociadas con diabetes de tipo II. La dislipidemia se refiere, en general, a LDL elevado, triglicéridos elevados y HDL reducido.

5 Los proliferadores de peroxisoma son un grupo de compuestos estructuralmente diverso que cuando se administran a roedores provocan aumentos drásticos en el tamaño y cantidad de peroxisomas hepáticos y renales, así como aumentos concomitantes en la capacidad de los peroxisomas para metabolizar ácidos grasos mediante un aumento de la expresión de las enzimas del ciclo de beta-oxidación. Los compuestos de este grupo incluyen, aunque sin limitación, los fármacos hiperlipidémicos de clase fibrato, herbicidas y plastificantes de ftalato. La proliferación de peroxisomas  
10 está desencadenada también por factores de la dieta o fisiológicos tales como una dieta con alto contenido en grasas y aclimatación al frío.

Se han descubierto y descrito tres subtipos de receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR); son el receptor activado por el proliferador de peroxisoma alfa (PPAR $\alpha$ ), el receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma (PPAR $\gamma$ ) y el receptor activado por el proliferador de peroxisoma delta (PPAR $\delta$ ). La identificación de PPAR $\alpha$ , un miembro de la superfamilia del receptor de la hormona nuclear activado por proliferadores de peroxisoma, ha facilitado el análisis del mecanismo por el cual los proliferadores de peroxisoma ejercen sus efectos pleiotrópicos. PPAR $\alpha$  es activado por numerosos ácidos grasos de cadena media y larga, y está implicado en la estimulación de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos. PPAR $\alpha$  está implicado también con la actividad de fibratos y ácidos grasos en roedores y seres humanos. Los derivados de ácido fibrato tales como clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, beclofibrato y etofibrato, así como gemfibrozilo, producen una reducción sustancial en los triglicéridos en plasma junto con una reducción moderada del colesterol LDL, y se usan particularmente para el tratamiento de hipertrigliceridemia.

25 Los receptores del subtipo PPAR $\gamma$  están implicados en la activación del programa de diferenciación de adipocitos y no están implicados en la estimulación de la proliferación de peroxisoma en el hígado. Hay dos isoformas de PPAR $\gamma$ : PPAR $\gamma$ 1 y PPAR $\gamma$ 2, que difieren únicamente en que PPAR $\gamma$ 2 contiene 28 aminoácidos adicionales presentes en el extremo amino. Las secuencias de ADN para los isotipos se describen en Elbrecht, *et al.*, BBRC 224; 431-437 (1996). En ratones, PPAR $\gamma$ 2 se expresa específicamente en células grasas. Tontonoz *et al.*, *Cell* 79, 1147-1156 (1994)  
30 proporcionan evidencia para demostrar que un papel fisiológico de PPAR $\gamma$ 2 es inducir la diferenciación de adipocitos. Como con otros miembros de la superfamilia del receptor de hormona nuclear, PPAR $\gamma$ 2 regula la expresión de genes mediante la interacción con otras proteínas y unión a los elementos de respuesta de la hormona, por ejemplo en las regiones del lado 5' de los genes respondedores. Un ejemplo de un gen respondedor de PPAR $\gamma$ 2 es el gen P2 de adipocito específico para tejido. Aunque los proliferadores de peroxisoma, incluyendo los fibratos y ácidos grasos,  
35 activan la actividad transcripcional de los PPAR, sólo los derivados de prostaglandina J<sub>2</sub> se han identificado como ligandos naturales del subtipo PPAR $\gamma$ , que se une también a los agentes antidiabéticos de tiazolidindiona con alta afinidad.

El gen del receptor nuclear humano PPAR $\delta$  (hPPAR $\delta$ ) se ha clonado a partir de un blanco de ADNc de células de osteosarcoma humanas y se describe completamente en A. Schmidt *et al.*, *Molecular Endocrinology*, 6:1634-1641 (1992). Debe observarse que PPAR $\delta$  se denomina también en la bibliografía como PPAR $\beta$  y como NUC1, y cada uno de estos nombres se refiere al mismo receptor; en Schmidt *et al.* el receptor se denomina NUC1.

En el documento WO 96/01430, se describe un subtipo de PPAR humano, hNUC1B. La secuencia de aminoácidos de hNUC1B difiere de la de PPAR $\delta$  humano (denominado en lo sucesivo en este documento hNUC1) en un aminoácido, es decir, la alanina en la posición 292. Basándose en los experimentos *in vivo* allí descritos, los autores sugieren que la proteína hNUC1B reprime la actividad de hPPAR $\alpha$  y de la proteína receptora de la hormona tiroidea.

50 Se ha descrito en el documento WO 97/28149 que los agonistas de PPAR $\delta$  son útiles para elevar los niveles de HDL en plasma. El documento WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 y 97/27847 describen compuestos que son útiles como agentes antidiabéticos, antiobesidad, antiaterosclerosis y antihiperlipidémicos, y que pueden ejercer su efecto mediante la activación de los PPAR.

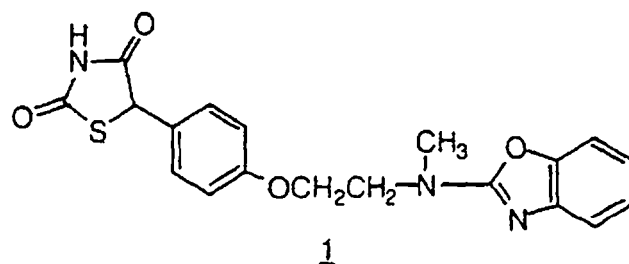
55 Se ha sugerido que las glitazonas ejercen sus efectos uniéndose a receptores de la familia del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR), controlando ciertos elementos de transcripción que tienen relación con las entidades biológicas mostradas anteriormente. Véase Hulin *et al.*, *Current Pharm. Design* (1996) 2, 85-102. Se cree que la mayoría de las glitazonas que se han descrito en la bibliografía se unen casi exclusivamente al subtipo PPAR $\gamma$ .

60 Todas las glitazonas que han avanzado en ensayos clínicos humanos, y casi todas las glitazonas de las que se ha informado en la bibliografía tienen como motivo molecular un grupo arilo unido a la posición 5 de la tiazolidindiona mediante un espaciador de carbono. Aunque se han preparado y ensayado diversos compuestos que tienen un grupo 4-(oxi)fenilo unido directamente a la posición 5 de tiazolidindiona como agentes antidiabéticos potenciales, se ha  
65 establecido que carecen de actividad hipoglicémica.

De esta manera, el compuesto 5-[4-[2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi]fenil]-2,4-tiazolidindiona (1) no mostró actividad antihiperlipidémica en ratones ob/ob, y los estudios posteriores mostraron que este compuesto requiere canti-

# ES 2 277 842 T3

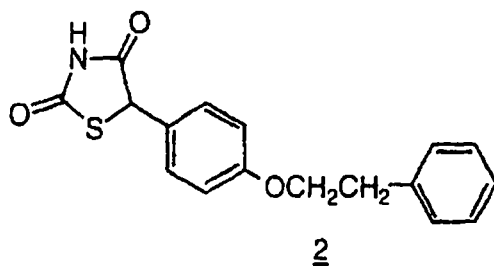
dades relativamente altas para la activación de PPAR $\gamma$ . (Cantello *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1994, 37: 3977-3985 y Willson *et al.* *J. Med. Chem.*, 1996, 39: 665-668).



20

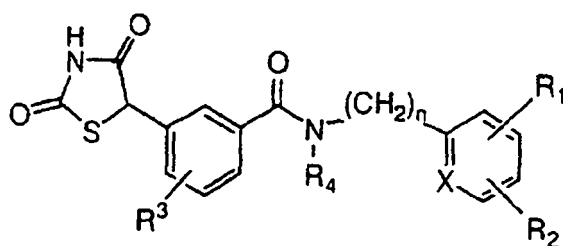
25

El compuesto 5-[4-(feniletotoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona (2) no mostró efecto antihiper glucémico en un modelo de ratón diabético, aunque puede tener actividad inhibidora de aldosa reductasa. (Sohda *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30:3580-3600, y Sohda *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30:3601 -3616). Los ejemplos de otros inhibidores de feniltiazolidindiona de aldosa reductasa incluyen 5-[4-(4-cloro-fenoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona, 5-[4-(4-clorobenciloxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona, 5-[4-(2-piridiletotoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona, 5-[4-(6-metil-2-piridiletotoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona, y 5-[4-(2-tieniletotoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona. (Sohda *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30:3601-3616).



40

La Solicitud PCT Publicada WO97/22600 describe 5-[3-(carboxamido)fenil]-2,4-tiazolidindionas antihiper glucémicas de fórmula



55

Se han sintetizado algunos compuestos oxazolidindiona que tienen el anillo de oxazolidindiona unido directamente al grupo arilo y se ha descubierto que tienen alguna actividad hipoglicémica. Véase, por ejemplo (1) R. Dow. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 34, 1538-1544 (1991); (2) R. Schnur, *et al.*, *J. Med. Chem.* 29, 770-778 (1986); (3) Patente de Estados Unidos 4.367.234; (4) Patente de Estados Unidos 4.342.771; y (5) Patente de Estados Unidos 4.332.952.

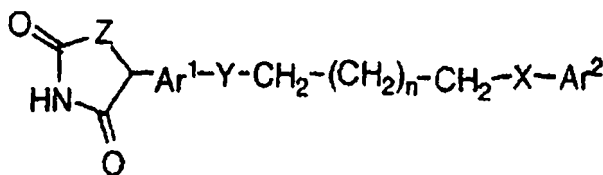
60

65

Los presentes inventores han descubierto que ciertas 5-aril-2,4-tiazolidindionas y 5-aril-2,4-oxazolidindionas sustituidas que tienen al menos un sustituyente cicloalquilo o heterocíclico en el anillo Ar<sup>2</sup> de Fórmula I son agonistas potentes de PPAR, en particular los subtipos  $\alpha$  y/o  $\gamma$ , y especialmente el subtipo  $\gamma$  o ambos subtipos  $\alpha/\gamma$ . Estos compuestos son útiles, por lo tanto, en el tratamiento, control o prevención de diabetes, hiperglicemia, dislipidemia, hiperlipidemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), aterosclerosis, obesidad, reestenosis vascular, y otras enfermedades, trastornos y afecciones mediadas por PPAR  $\alpha$  y/o  $\gamma$ .

## Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que tienen la estructura de Fórmula I:



15 I

en la que

Ar<sup>1</sup> es (1) arileno o  
20 (2) heteroarileno,

estando dicho arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, R, o una mezcla de los mismos.

25 Ar<sup>2</sup> es (1) arilo o  
(2) heteroarilo,

30 estando dicho arilo o heteroarilo sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre R, con la condición de que si sólo está presente un cicloalquilo en Ar<sup>2</sup>, el cicloalquilo no está en la posición orto, y dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con de 1-3 grupos seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>;

35 X e Y son independientemente O, S, N-R<sup>b</sup>, o CH<sub>2</sub>;

Z es O o S;  
n es de 0 a 3;

40 R es (1) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, opcionalmente sustituido con 1-15 átomos de halógeno, 1-3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, y mezclas de los mismos; o

45 (2) un heterociclo de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S, O, y SO<sub>2</sub>, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno o de uno a tres grupos alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>a</sup> es (1) alcanofilo C<sub>1-5</sub>,  
(2) alquilo C<sub>1-15</sub>,  
50 (3) alquenilo C<sub>2-15</sub>,  
(4) alquinilo C<sub>2-15</sub>,  
(5) halo,  
55 (6) OR<sup>b</sup>,  
(7) arilo, o  
(8) heteroarilo,

60 estando dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, y alcanofilo opcionalmente sustituidos con de 1-5 grupos seleccionados entre R<sup>c</sup>, y estando dicho arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 grupos seleccionados entre R<sup>d</sup>;

65 R<sup>b</sup> es (1) hidrógeno,  
(2) alquilo C<sub>1-10</sub>,

## ES 2 277 842 T3

(3) alqueno  $C_{2-10}$ ,

(4) alquino  $C_{2-10}$ ,

5 (5) arilo,

(6) heteroarilo,

(7) aril (alquilo  $C_{1-15}$ ),

10 (8) heteroaril (alquilo  $C_{1-15}$ ),

(9) alcanóilo  $C_{1-15}$ ,

15 (10) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,

estando dicho alquilo, alqueno, y alquino opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^c$ , y dicho cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^d$ ;

20  $R^c$  es (1) halo,

(2) arilo,

(3) heteroarilo,

25 (4) CN,

(5)  $NO_2$ ,

30 (6)  $OR^f$ ;

(7)  $S(O)_mR^f$ ,  $m = 0, 1$  ó  $2$ , con la condición de que  $R^f$  no sea H cuando  $m$  es 1 ó 2;

(8)  $NR^fR^f$ ,

35 (9)  $NR^fCOR^f$ ,

(10)  $NR^fCO_2R^f$ ,

(11)  $NR^fCON(R^f)_2$ ,

40 (12)  $NR^fSO_2R^f$ , con la condición de que  $R^f$  no sea H,

(13)  $COR^f$ ,

45 (14)  $CO_2R^f$ ,

(15)  $CON(R^f)_2$ ,

(16)  $SO_2N(R^f)_2$ ,

50 (17)  $OCON(R^f)_2$ , o

(18) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,

55 estando dicho cicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos de halo o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^d$  es (1) un grupo seleccionado entre  $R^c$ ,

(2) alquilo  $C_{1-10}$ ,

60 (3) alqueno  $C_{2-10}$ ,

(4) alquino  $C_{2-10}$ ,

(5) aril (alquilo  $C_{1-10}$ ), o

65 (6) heteroaril (alquilo  $C_{1-10}$ ),

## ES 2 277 842 T3

estando dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, aril (alquilo  $C_{1-10}$ ), y heteroaril (alquilo  $C_{1-10}$ ) opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado independientemente entre  $R^c$ ;

- 5  $R^e$  es (1) halógeno,  
(2) amino,  
(3) carboxi,  
10 (4) alquilo  $C_{1-4}$ ,  
(5) alcoxi  $C_{1-4}$ ,  
(6) hidroxilo,  
15 (7) arilo,  
(8) aril (alquilo  $C_{1-4}$ ), o  
(9) ariloxi;

- 20  $R^f$  es (1) hidrógeno,  
(2) alquilo  $C_{1-10}$ ,  
25 (3) alqueniilo  $C_{2-10}$ ,  
(4) alquinilo  $C_{2-10}$ ,  
(5) arilo,  
30 (6) heteroarilo,  
(7) aril (alquilo  $C_{1-15}$ ),  
(8) heteroaril (alquilo  $C_{1-15}$ ),  
35 (9) alcanofilo  $C_{1-15}$ ,  
(10) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ;

40 estando dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alcanofilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre  $R^e$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### 45 Descripción detallada de la invención

La invención tiene numerosas realizaciones preferidas, incluyendo:

compuestos de Fórmula I en la que Z es azufre;

50 compuestos de Fórmula I en la que Z es O;

compuestos de Fórmula I en la que  $Ar^1$  es arileno opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre  $R^a$ , R, o una mezcla de los mismos;

55 compuestos de Fórmula I en la que  $Ar^1$  es fenileno opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;

compuestos de Fórmula I en la que X e Y son independientemente  $CH_2$ , O o S;

60 compuestos de Fórmula I en la que n es 1 ó 2; y

compuestos de Fórmula I en la que cada uno de X e Y es O o S.

65 La invención comprende también un subconjunto de compuestos que tienen la estructura de Fórmula I, en la que  $Ar^2$  es arilo, en la que dicho arilo está sustituido con un grupo  $R^a$  en la posición orto respecto a X y está sustituido adicionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre R y opcionalmente 1-2 grupos seleccionados

## ES 2 277 842 T3

independientemente entre  $R^a$ . En una realización preferida de este subconjunto,  $R^a$  que está en la posición orto respecto a X se selecciona entre el grupo constituido por:

(1) alquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,

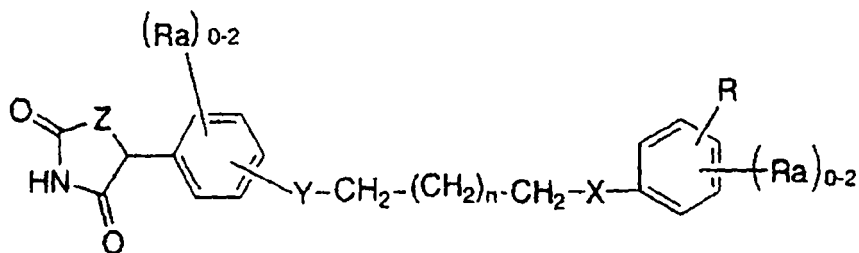
(2) alqueno  $C_{3-10}$ , o

(3) cicloalquilo  $C_{3-8}$ .

En una realización preferida del subconjunto anterior de compuestos,  $Ar^2$  es un anillo de fenilo.

En una realización del último subconjunto de compuestos, dos de los sustituyentes opcionales  $R^a$  están sobre átomos de carbono adyacentes sobre el anillo de fenilo  $Ar^2$  y se unen para formar un anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros condensado con  $Ar^2$ , conteniendo dicho anillo 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y  $S(O)_m$ , donde m es 0-2, estando dicho anillo heterocíclico y  $Ar^2$  juntos sustituidos con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre R, un grupo  $R^a$  en la posición orto respecto a X, y opcionalmente 1-2 grupos adicionales seleccionados independientemente entre  $R^a$ . En los ejemplos preferidos de esta última realización, el anillo heterocíclico aromático condensado con  $Ar^2$  se selecciona entre isoxazol, tiofeno, tiofeno S-óxido, tiofeno S-dióxido, y furano.

Una realización preferida comprende compuestos de Fórmula I que tienen la estructura mostrada como Fórmula 1a:



Ia

en la que X, Y, Z, n, R, y  $R^a$  son como se han definido anteriormente. Las realizaciones más específicas de los compuestos que tienen Fórmula Ib incluyen:

compuestos de Fórmula Ia en la que Z es S;

compuestos de Fórmula Ia en la que Z es O;

compuestos de Fórmula Ia en la que Y es S u O, y X es O;

compuestos de Fórmula Ia en la que un grupo  $R^a$  está en posición orto respecto a X y es alquilo  $C_{3-4}$ ;

compuestos de Fórmula Ia en la que n es 1 ó 2; y

compuestos de Fórmula Ia en la que

Z es O o S;

X es O;

Y es (1) O o

(2) S; y

un grupo  $R^a$  está en posición orto respecto a X y es alquilo  $C_{3-4}$ .

Una realización altamente preferida de este último grupo de compuestos incluye compuestos en los que Z es O y R es ciclohexilo.

Los ejemplos específicos de compuestos de esta invención se proporcionan en este documento en los Ejemplos 1-12 por nombre y por fórmula estructural.

## ES 2 277 842 T3

La invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos como se han definido anteriormente son útiles en los siguientes procedimientos de tratamiento, control, y prevención de enfermedades, así como de otras enfermedades no mostradas a continuación:

- (1) un procedimiento para tratar o controlar la diabetes mellitus en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I;
- (2) un procedimiento para tratar, controlar o prevenir la hiperglicemia en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I;
- (3) un procedimiento para tratar, controlar o prevenir la hiperlipidemia en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I;
- (4) un procedimiento para tratar, controlar o prevenir la obesidad en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I;
- (5) un procedimiento para tratar, controlar o prevenir la hipercolesterolemia en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I;
- (6) un procedimiento para tratar, controlar o prevenir la hipertrigliceridemia en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I; y
- (7) un procedimiento para tratar, controlar o prevenir la dislipidemia en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

### Definiciones

“Alquilo”, así como otros grupos que tienen el prefijo “alq o alc”, tales como alcoxi, alcanofilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec-* y *terc-*butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y nonilo.

“Alqueno” significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Ejemplos de alqueno incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, y 2-metil-2-butenilo.

“Alquino” significa cadenas de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alquino incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, y 2-heptinilo.

“Cicloalquilo” significa anillos carbocíclicos saturados mono- o bicíclicos, teniendo cada uno de 3 a 10 átomos de carbono. El término incluye también un anillo monocíclico condensado con un grupo arilo en el que el punto de unión está sobre la porción no aromática. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

“Arilo” (y “arileno”) significa anillos aromáticos mono- o bicíclicos que contienen sólo átomos de carbono en el anillo. El término incluye también un grupo arilo condensado con un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico en el que el punto o puntos de unión están sobre la porción aromática.

“Heterociclo” y “heterociclilo” significa un anillo total o parcialmente saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, teniendo cada uno de dichos anillos de 3 a 10 átomos. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzopirano, 1,4-benzodioxano, benzoxazolilo, y benzisoxazolilo. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahydrofurano, piperazina, y morfolina.

“Heteroarilo” (y heteroarileno) significa un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N, O y S (incluyendo SO y SO<sub>2</sub>), conteniendo cada anillo de 5 a 6 átomos. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenil (incluyendo S-óxido y dióxido), furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, y dibenzofurano.

“Halógeno” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término “orto-sustituido” significa que el sustituyente está unido a un átomo del anillo que es adyacente al punto de unión a la estructura principal de la molécula. “Meta-sustituido” y “para-sustituido” se definen de manera análoga basándose en el punto de unión del anillo a la estructura principal de la molécula.

El término “composición”, como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos, y el ingrediente o ingredientes inerte que forman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más ingredientes cualquiera, o a partir de la disociación de uno o más de los ingredientes, o a partir de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

#### 10 *Isómeros Ópticos - Diastereómeros - Isómeros Geométricos - Tautómeros*

Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden encontrarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende abarcar todas estas formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I.

15 Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos, y a menos que se especifique otra cosa, pretenden incluir ambos isómeros geométricos E y Z.

20 Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados tautómeros. Un ejemplo de los mismos puede ser una cetona y su forma enol, conocidos como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como mezclas de los mismos se incluyen en compuestos de Fórmula I.

25 Los compuestos de Fórmula I pueden separarse en pares diastereoisoméricos de enantiómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros obtenido de esta manera puede separarse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo usando un ácido ópticamente activo como agente de resolución.

30 Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de la Fórmula general I o la puede obtenerse por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida.

#### 30 *Sales*

35 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales procedentes de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, y cinc. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y pueden estar también en forma de hidratos. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio de iones básicos, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y trometamina.

45 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, y p-toluenosulfónico.

Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

55 Se entenderá que, como se usa en este documento, las referencias a los compuestos de Fórmula I pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

#### *Utilidades*

60 Los compuestos de la presente invención son agonistas potentes de diversos subtipos del receptor del activador del proliferador de peroxisoma, particularmente PPAR $\alpha$  y/o PPAR $\gamma$ . Los compuestos de la presente invención pueden ser agonistas selectivos de un subtipo de receptor, por ejemplo, agonistas de PPAR $\gamma$ , o pueden ser agonistas de más de un subtipo de receptor, por ejemplo, agonistas dobles de PPAR $\alpha/\gamma$ . Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, control o prevención de enfermedades, trastornos o afecciones, en los que el tratamiento está mediado por la activación de un subtipo de PPAR individual ( $\alpha$  o  $\gamma$ ), o una combinación de subtipos de PPAR (por ejemplo,  $\alpha/\gamma$ ). Por lo tanto, un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento, control o prevención de dichas enfermedades, trastornos, o afecciones en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. Las enfermedades, trastornos

o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, control o prevención incluyen, aunque sin limitación, (1) diabetes mellitus, (2) hiperglicemia, (3) obesidad, (4) hiperlipidemia, (5) hipertrigliceridemia, (6) hipercolesterolemia (incluyendo elevación de los niveles de HDL), (7) aterosclerosis, (8) reestenosis vascular, (9) síndrome del intestino irritable, (10) pancreatitis, (11) obesidad abdominal, (12) tumores de células adipo-  
 5 sas, (13) carcinomas de células adiposas tales como liposarcoma, (14) dislipidemia, y (15) otros trastornos en los que la resistencia a insulina es un componente incluyendo Síndrome X e hiperandrogenismo ovárico (síndrome de ovario poliquístico). Se incluyen también las enfermedades inflamatorias, tales como la enfermedad del intestino inflamatorio, la enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento, control, o prevención de la hipercolesterolemia que comprende administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de ambos PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  (agonista doble PPAR $\alpha/\gamma$ ). El agonista doble puede administrarse ventajosamente con un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, particularmente un inhibidor de HMG-CoA reductasa tal como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rivastatina.

#### Administración e Intervalos de Dosis

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, y nasal. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, y aerosoles. Preferiblemente los compuestos de Fórmula I se administran por vía oral.

La dosificación eficaz de ingrediente activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, el estado a tratar y la gravedad del estado a tratar. Dicha dosificación puede determinarla fácilmente una persona especialista en la técnica.

Cuando se trata o previene la diabetes mellitus y/o hiperglicemia o hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las que están indicados los compuestos de Fórmula I, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, dada preferiblemente como una dosis diaria única o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para los mamíferos de mayor tamaño, la dosificación diaria total es de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 7 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse proporcionando la respuesta terapéutica óptima.

#### Composiciones Farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I como ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y pueden contener también un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o administración nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones a tratar y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden presentarse oportunamente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

En el uso práctico, los compuestos de Fórmula I pueden combinarse como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de obtención de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, y agentes colorantes en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas respecto a las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa en cuyo caso los vehículos farmacéuticos sólidos se emplean obviamente. Si se desea, los

## ES 2 277 842 T3

comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede variar, por supuesto, y puede ser adecuadamente entre aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos pueden administrarse también por vía intranasal, por ejemplo, en forma de gotas líquidas o de pulverización.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares pueden contener también un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la dosificación unitaria. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar, o ambas. Un jarabe o elixir pueden contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma de cereza o de naranja.

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse también por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden prepararse también en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En las condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado de que exista facilidad para administrarla mediante una jeringuilla. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe protegerse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, polioliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

### *Terapia de Combinación*

Los compuestos de Fórmula I pueden usarse en combinación con otros fármacos que pueden ser útiles también en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de Fórmula I. Dichos otros fármacos pueden administrarse, mediante una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto de Fórmula I. Cuando un compuesto de Fórmula I se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de Fórmula I. Se contempla también que cuando se usa en combinación con uno o más ingredientes activos distintos, el compuesto de la presente invención y los otros ingredientes activos pueden usarse en dosis menores que cuando se usa cada uno individualmente. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de Fórmula I.

Los ejemplos de otros ingredientes activos que pueden estar combinados con un compuesto de Fórmula I, administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, aunque sin limitación:

(a) sustancias sensibles a insulina incluyendo (i) agonistas de PPAR $\gamma$  tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL49653 (rosiglitazona), y los compuestos descritos en el documento WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 y 97/27847; (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina;

(b) insulina o miméticos de insulina;

(c) sulfonilureas tales como tolbutamida y glipizida;

(d) inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (tales como acarbosa),

(e) agentes de disminución del colesterol tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina y otras estatinas), (ii) sequestrantes (colestiramina, colestipol y un derivado de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR $\alpha$  tales como derivados de ácido fenofibrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), (v) inhibidores de la absorción de colesterol por ejemplo beta-sitosterol e inhibidores de (acil CoA:colesterol aciltransferasa) por ejemplo melinamida y (vi) probucol;

(f) agonistas de PPAR $\delta$  tales como los descritos en el documento WO 97/28149;

## ES 2 277 842 T3

(g) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sulbitramina, olistat, inhibidores del neuropéptido Y5, y agonista del receptor  $\beta_3$  adrenérgico;

(h) inhibidor del transportador de ácido biliar del ileon.

5

### Ensayos biológicos

#### A. Ensayo *in vitro* de Tejido Adiposo Blanco

10

Este ensayo mide la eficacia de los presentes compuestos para potenciar la activación por insulina de la incorporación de  $^{14}\text{C}$ -glucosa en glucógeno en tejido adiposo blanco (WAT) en un sistema completamente *in vitro* de 5 horas. Todos los procedimientos se realizan en medio 199 que contiene albúmina de suero bovino al 1%, HEPES 5 mM, y antibiótico (100 unidades/ml de penicilina, 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de sulfato de estreptomicina, 0,25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de anfotericina B), denominado en lo sucesivo en este documento como medio de cultivo. Las almohadillas de grasa del epididimilo se trocean con tijeras en pequeños fragmentos, de aproximadamente 1 mm de diámetro. Los fragmentos de WAT troceados (100 mg) se incuban en un volumen total de 0,9 ml de medio de cultivo que contiene 1 mU/ml de insulina y compuesto de ensayo en una incubadora cultivo tisular a 37°C con  $\text{CO}_2$  al 5% con agitación circular durante 3 horas. Se añade glucosa marcada con  $^{14}\text{C}$  y se continúa la incubación durante 2 horas. Los tubos se centrifugan a baja velocidad, el infranadante se retira y se añade NaOH 1 M. La incubación de WAT tratado con álcali durante 10 minutos a 60°C solubiliza el tejido. El hidrolizado tisular resultante se aplica a tiras de papel de filtro Whatman que se enjuagan después en etanol al 66% seguido de acetona al 100% que retira la  $^{14}\text{C}$ -glucosa no incorporada del  $^{14}\text{C}$ -glucógeno unido. El papel secado se incuba después en solución de amiloglucosidasa para escindir el glucógeno en glucosa. Se añade fluido de centelleo y las muestras se cuentan para actividad de  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos de ensayo que dieron como resultado actividad de  $^{14}\text{C}$  sustancialmente por encima de las incubaciones con insulina sola se consideran agentes activos potenciadores de insulina. Los compuestos activos se valoraron para determinar la concentración de compuesto que dio como resultado un 50% de potenciación máxima de la activación de insulina y se denominaron valores  $\text{CE}_{50}$ .

30

#### B. Ensayos de Transactivación de hPPAR con Gal-4

##### (a) Plásmidos

Las construcciones de expresión del receptor quimérico, pcADN3-hPPAR $\gamma$ /GAL4, pcADN3-hPPARb/GAL4, pcADN3-hPPAR $\alpha$ /GAL4 se prepararon insertando el factor de transcripción DBD de la levadura GAL4 adyacente a los dominios de unión del ligando (LBD) de hPPAR $\gamma$ , hPPAR $\delta$ , hPPAR $\alpha$ , respectivamente. La construcción del indicador, pUAS(5X)-tk-luc se generó insertando 5 copias del elemento de respuesta GAL4 cadena arriba del promotor timidina quinasa mínimo del herpes virus y el gen indicador de luciferasa. pCMV-lacZ contiene el gen Z de galactosidasa bajo la regulación del promotor de citomegalovirus.

40

##### (b) Cultivo celular y Ensayos de Transactivación

Las células COS-1 se sembraron a  $12 \times 10^3$  células/pocillo en placas de cultivo celular de 96 pocillos en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con alto contenido de glucosa que contiene suero de ternera fetal al 10% separado con carbón vegetal (Gemini Bio-Productos, Calabasas, CA), aminoácidos no esenciales, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 mg/ml de sulfato de estreptomicina a 37°C en una atmósfera humidificada de  $\text{CO}_2$  al 10%. Después de 24 h, se realizaron transfecciones con Lipofectamina (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, las mezclas de transfección para cada pocillo contenían 0,48  $\mu\text{l}$  de Lipofectamina, 0,00075  $\mu\text{g}$  de vector de expresión pcADN3-PPAR/GAL4, 0,045  $\mu\text{g}$  de vector indicador pUAS(5X)-tk-luc y 0,0002  $\mu\text{g}$  de pCMV-lacZ como control interno para la eficacia de transactivación. Las células se incubaron en la mezcla de transfección durante 5 h a 37°C en una atmósfera de  $\text{CO}_2$  al 10%. Las células se incubaron después durante aproximadamente 48 h en DMEM reciente con alto contenido de glucosa que contenía suero de ternera fetal separado con carbón al 5%, aminoácidos no esenciales, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 mg/ml de sulfato de estreptomicina  $\pm$  concentraciones en aumento del compuesto de ensayo. Como los compuestos se solubilizaron en DMSO, las células de control se incubaron con concentraciones equivalentes de DMSO; las concentraciones finales de DMSO fueron  $\leq 0,1\%$ , una concentración que no demostró tener efecto sobre la actividad de transactivación. Los lisados celulares se produjeron utilizando Tampón de Lisis Indicador (Promega, Madison, WI) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La actividad luciferasa en los extractos celulares se determinó usando Tampón de Ensayo de Luciferasa (Promega, Madison, WI) en un luminómetro ML3000 (Dynatech Laboratories, Chantilly, VA). La actividad  $\beta$ -galactosidasa se determinó usando  $\beta$ -D-galactopiranosido (Calbiochem, San Diego, CA).

60

#### C. Estudios *In Vivo*

65

Ratones db/db macho (de 10-11 semanas de edad C57B1/KFJ, Jackson Labs, Bar Harbor, ME) se alojaron 5/jaula y se les dejó acceso libre a alimento para roedores Purina y agua. Los animales, y su alimento, se pesaron cada 2 días y se dosificaron diariamente por sonda con vehículo (carboximetilcelulosa al 0,5%)  $\pm$  compuesto de ensayo

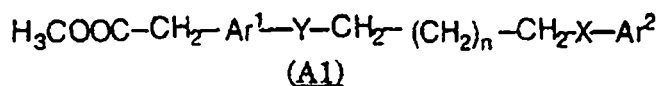
## ES 2 277 842 T3

a la dosis indicada. Las suspensiones de fármaco se prepararon diariamente. Se determinaron las concentraciones de glucosa y triglicérido en plasma a partir de la sangre obtenida de sangrados de la cola a intervalos de 3-5 días durante el periodo de estudio. Las determinaciones de glucosa y triglicérido se realizaron en un analizador automático Boehringer Mannheim Hitachi 911 (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) usando plasma heparinizado diluido 1:6 (v/v) con solución salina normal. Los animales flacos eran ratones heterocigotos emparejados por edad mantenidos de la misma manera.

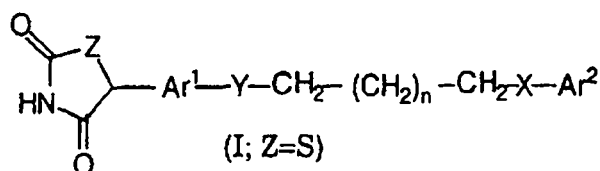
### *Procedimientos de Síntesis*

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos mostrados en los esquemas. Las variables en los esquemas, a menos que se especifique otra cosa, tienen los mismos significados definidos anteriormente para la fórmula I. Los intermedios y materiales de partida en los Esquemas 1-4 se escriben con respecto a metilésteres, aunque pueden usarse también otros ésteres (por ejemplo, ésteres C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>), así como grupos trialquil silano unidos al carboxilo. De manera similar, pueden usarse otros ácidos, bases, agentes de halogenación y disolventes para muchas de las reacciones en los Esquemas 1-4, como determinarán fácilmente los especialistas en la técnica.

Esquema 1

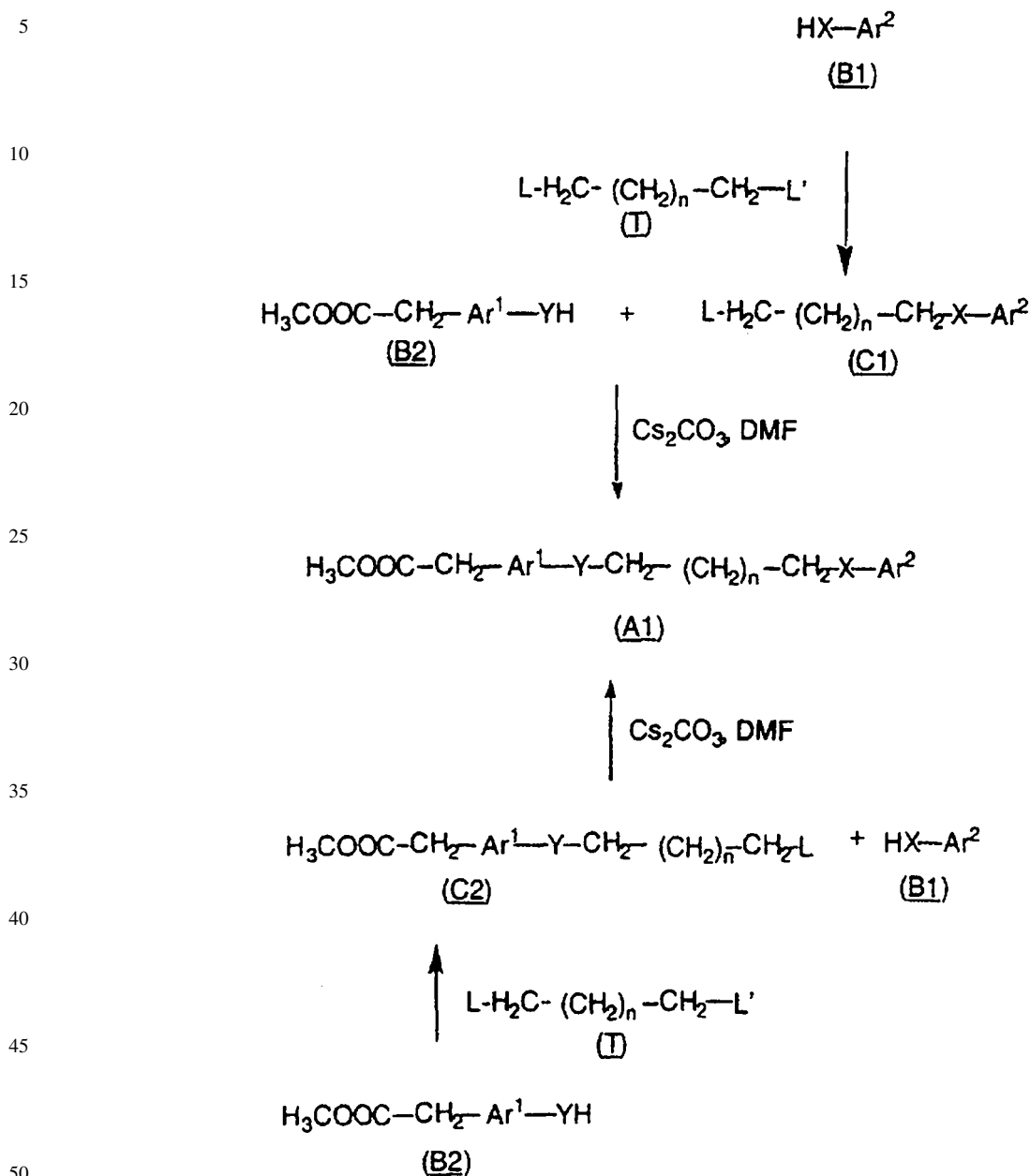


a. LiHMDS, THF, TMSCl, NBS  
 b. cuando Z = S, tiourea, metoxietanol  
 HCl, reflujo



La alfa-bromación de un intermedio arilacetato éster A1 con un agente de halogenación (por ejemplo, N-bromo-succinimida) en presencia de una base produce un intermedio halo cuyo anillo puede cerrarse con tiourea (Z = S) en presencia de ácido fuerte acuoso o acetato sódico en un disolvente alcohólico tal como 2-metoxietanol a temperaturas elevadas para dar las aril-tiazolidinonas del título (I; Z = S).

(Esquema pasa a página siguiente)



**L y L' son grupos salientes iguales o diferentes**

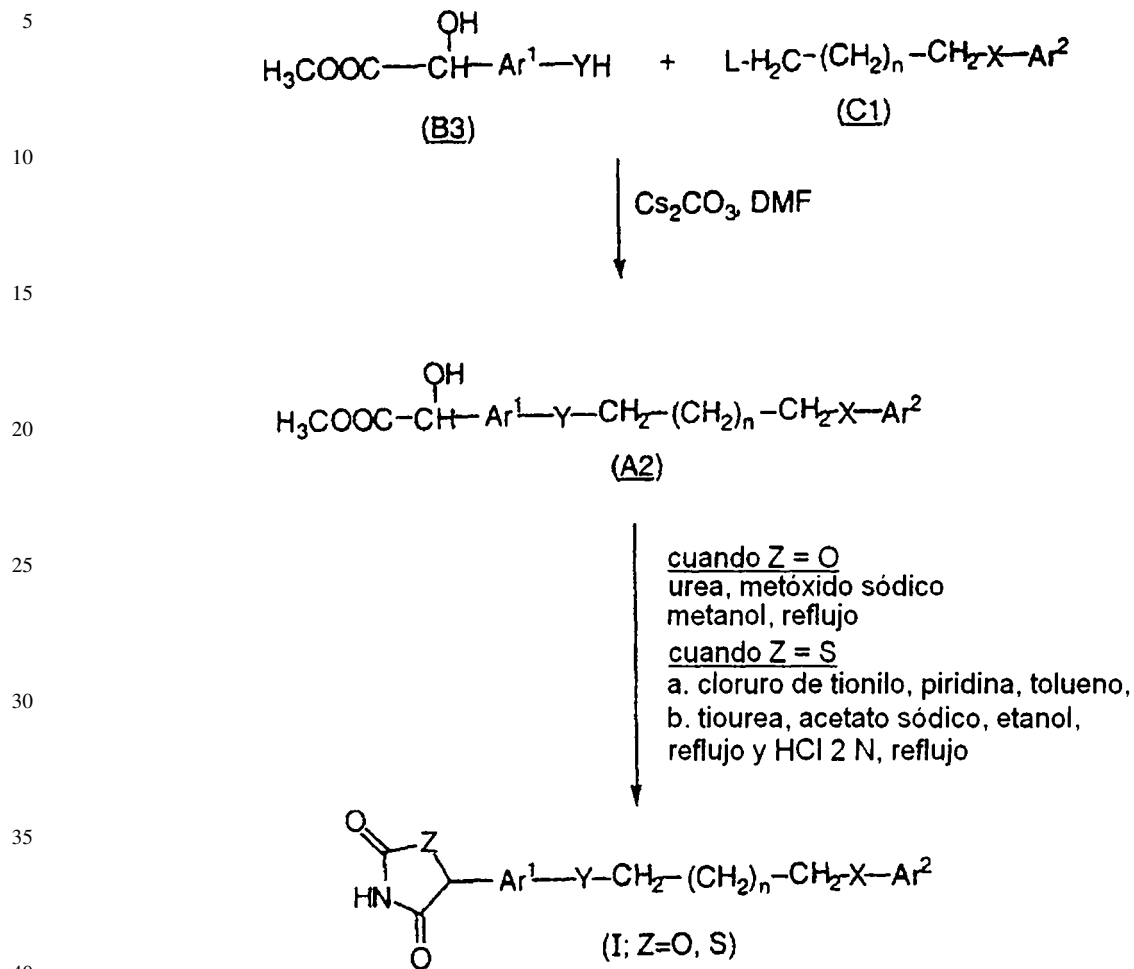
55

60 El Esquema 2 muestra la síntesis del intermedio A1, que contiene un resto Ar<sup>1</sup> y un resto Ar<sup>2</sup> conectados mediante una unión de ≥4 átomos. El intermedio A1 puede prepararse por síntesis convergente uniendo en primer lugar la unión T que tiene dos grupos salientes terminales para Ar<sup>1</sup> o Ar<sup>2</sup>; en T, L y L' representan independientemente del otro un grupo saliente convencional tal como un haluro (preferiblemente bromuro) y sulfoniloxi (por ejemplo, mesilato o tosilato). El tratamiento de la molécula unida C1 o C2 con el otro resto arilo B2 o B1, respectivamente en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en Solución de DMF proporciona el intermedio arilacetato éster unido A1. El material de partida T, B1, y B2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando procedimientos conocidos de síntesis orgánica. Los compuestos de fórmula B2 pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en las Solicitudes PCT publicadas 97/27857, 97/28115 y 97/28137.

65

ES 2 277 842 T3

Esquema 3



45

50

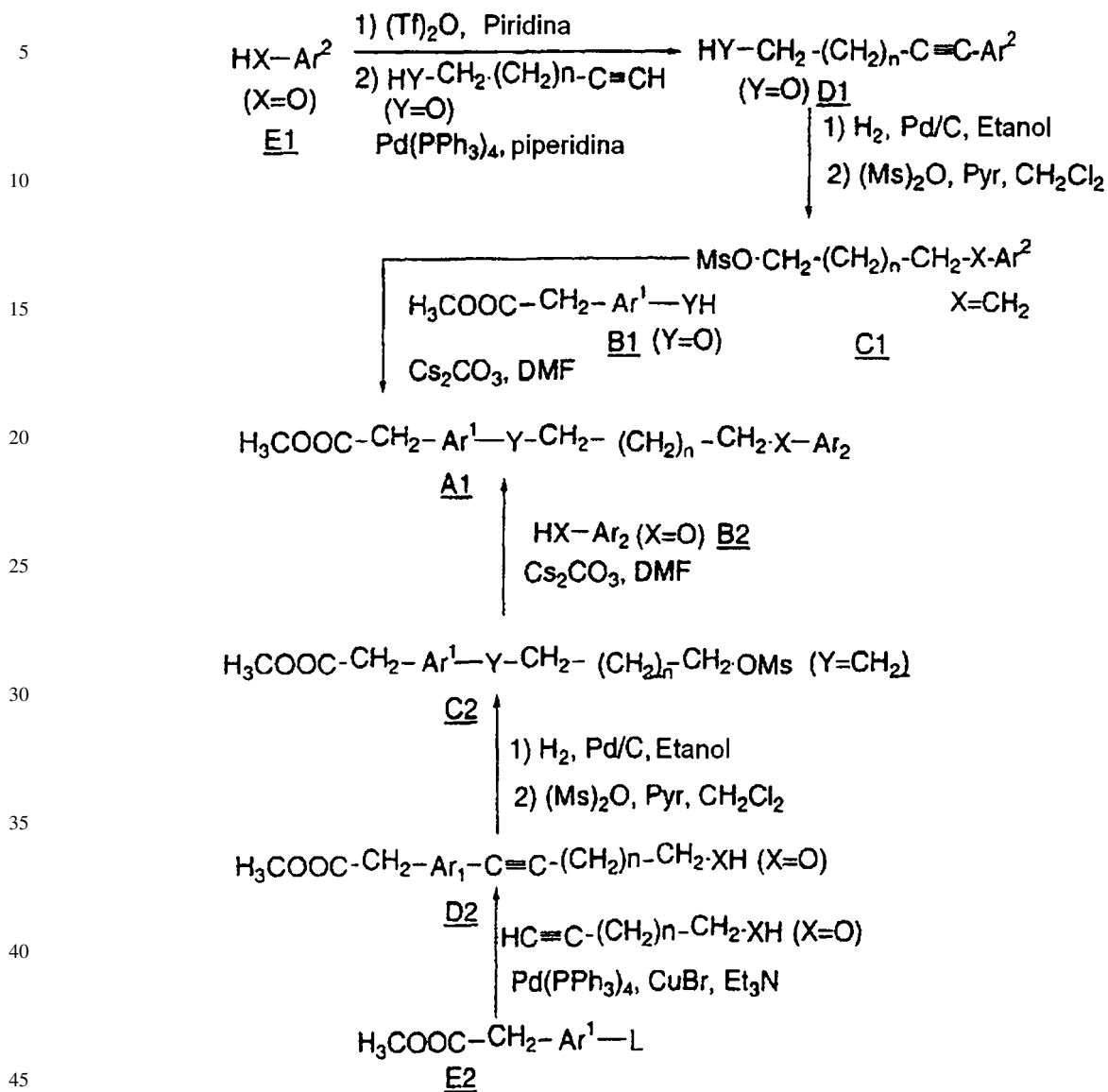
En el Esquema 3 un éster de ácido mandélico apropiadamente sustituido B3 se hace reaccionar con el derivado Ar<sup>2</sup> que tiene un grupo saliente L, C1, en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de cesio. El producto resultante A2 se cicla con urea en presencia de una base tal como metóxido sódico para formar el producto deseado (I; Z=O). Como alternativa, el grupo hidroxilo de A2 puede convertirse en el cloruro correspondiente usando cloruro de tionilo, y se cierra el anillo del compuesto resultante como se ha descrito anteriormente en el Esquema 1 para proporcionar compuestos de fórmula I en los que Z = S. Los materiales de partida para la síntesis representada en el Esquema 3 están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando metodologías conocidas de síntesis orgánica.

55

60

65

Esquema 4



**L es un grupo saliente**

**(Tf)<sub>2</sub>O = Anhídrido Trifluorometanosulfónico, (Ms)<sub>2</sub>O = Anhídrido Metanosulfónico**

55 El Esquema 4 muestra la síntesis del intermedio A1, que contiene un resto Ar<sup>1</sup> y un resto Ar<sup>2</sup> conectados mediante una unión de ≥4 átomos en la que uno de X o Y es oxígeno. La adición catalizada por paladio de un alquino a un bromuro de arilo (E1) o triflato (E2) da D1 o D2, respectivamente. La hidrogenación del alquino (D1 o D2) a presión atmosférica dios el material totalmente saturado, C1 o C2 que se acopló a B1 o B2 en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en solución de dimetilformamida para proporcionar el intermedio arilacetato éster unido A1. Los materiales de partida para la síntesis representada en el esquema 4 están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando metodologías conocidas de síntesis orgánica.

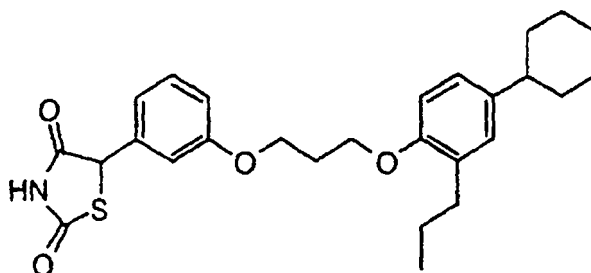
### Ejemplos

65 Los siguientes Ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la invención y no deben considerarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

## ES 2 277 842 T3

### Ejemplo 1

#### *5-[3-(3-(2-propil-4-ciclohexilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona*



#### Etapa A

##### *Preparación de 2-propil-4-ciclohexilfenol*

Una solución de 4-ciclohexilfenol (10 g), bromuro de alilo (13,74 g) y carbonato potásico (9,42 g) en acetona (150 ml) se mantuvo a reflujo durante 10-12 h. La solución se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 4-ciclohexilaliloxifenol (12,4 g). Este producto se usó como tal para la Etapa C.

Una solución de 4-ciclohexilaliloxifenol (12,3 g) en orto-diclorobenceno (50 ml) se mantuvo a reflujo durante 36 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cromatografió sobre gel de sílice dando 2-propenil-4-ciclohexil-fenol (11,0 g). Este material se disolvió en metanol (150 ml) y se hidrogenó sobre Pd/C (1,2 g) a 0,34 MPa. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío dando el compuesto del título (11,0 g).

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,96 (s, 1 H); 6,93 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz); 6,7 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz); 4,51 (s, 1 H); 2,57 (t, 2 H,  $J = 7,6$  Hz); 2,42 (m, 1 H); 1,86-1,2 (m, 12 H); 0,99 (t, 3 H,  $J = 7,2$  Hz).

#### Etapa B

##### *Preparación de 3-(3-bromopropoxi)mandelato de etilo*

Una solución de 3-hidroxi-mandelato de etilo (10,0 g), 1,3-dibromopropano (41,16 g) y carbonato potásico (8,08 g) en DMF seca (150 ml) se agitó a 40°C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 1,0 N. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, una con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se filtró después y el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice, usando un gradiente de 100% de hexano a cloruro de metileno-hexano produciendo el compuesto del título.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,3 (d, 1 H,  $J = 8,0$  Hz); 7,03 (d, 1 H,  $J = 7,6$  Hz); 7,0 (s, 1 H); 5,14 (d, 1 H,  $J = 5,5$  Hz); 4,28-4,2 (m, 2 H); 4,13 (t, 2 H,  $J = 5,9$  Hz); 3,62 (t, 2 H,  $J = 6,5$  Hz); 2,33 (quint, 2 H,  $J = 5,8$  Hz); 1,26 (t, 3 H,  $J = 7,0$  Hz).

#### Etapa C

##### *Preparación de 3-(3-(2-propil-4-ciclohexilfenoxi)propoxi)mandelato de etilo*

Una solución de 2-propil-4-ciclohexilfenol (0,9 g) (como la preparada en la Etapa A), carbonato potásico (0,69 g) y 3-(3-bromopropoxi)mandelato de etilo (1,18 g) en DMF (30 ml) se agitó a 40°C durante 30 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 1,0 N. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, una con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se filtró después y el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice, usando acetato de etilo/hexano produciendo el compuesto del título.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,3-6,78 (m, 7 H); 5,12 (d, 1 H,  $J = 5,0$  Hz); 4,27 (c, 2 H,  $J = 7,2$  Hz); 4,19 (t, 2 H,  $J = 6,0$  Hz); 4,14 (t, 2 H,  $J = 6,0$  Hz); 3,42 (d, 1 H,  $J = 5,0$  Hz); 2,57 (t, 2 H,  $J = 7,4$  Hz); 2,43-2,2 (m, 3 H); 1,85-1,36 (m, 12 H); 1,25 (t, 3 H,  $J = 7,2$  Hz); 0,94 (t, 3 H,  $J = 7,3$  Hz).

#### Etapa D

##### *Preparación de $\alpha$ -cloro-3-(3-(2-propil-4-ciclohexilfenoxi)propoxi)fenilacetato de etilo*

Se añadió cloruro de tionilo (0,15 ml) a una solución de 3-(3-(2-propil-4-ciclohexilfenoxi)propoxi)mandelato de etilo de la Etapa C (0,71 g), piridina (0,19 ml), y tolueno (15 ml). La mezcla de reacción se agitó 6-7 h y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, una con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se filtró. El disolvente se retiró al vacío y el aceite resultante se usó como tal para la siguiente etapa.

## ES 2 277 842 T3

### Etapa E

#### Preparación de 5-[3-(3-(2-propil-4-ciclohexilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

5 El aceite residual se disolvió en etanol (15 ml). Se añadieron tiourea (0,14 g) y acetato sódico (0,14 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Se añadió ácido clorhídrico (5 ml, 6 N), y la mezcla se calentó a 115°C durante 6 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta un aceite, que se cromatógrafió sobre gel de sílice con acetonitrilo al 3% en cloruro de metileno dando el compuesto del título.

10

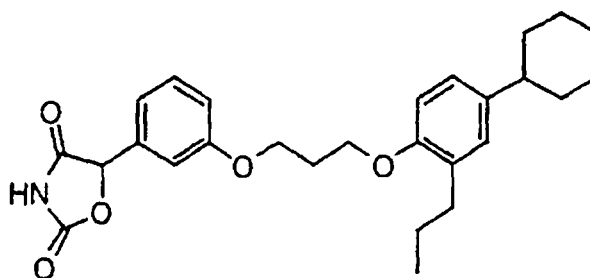
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,14 (s a, 1 H), 7,35-6,8 (m, 7 H); 7,02-6,79 (m, 8 H); 5,32 (s, 1 H); 4,2 (t, 2 H, J = 6,3 Hz); 4,14 (t, 2 H, J = 5,8 Hz); 2,57 (t, 2 H, 7,6 Hz); 2,43 (m, 1 H); 2,28 (quint, 2 H, J = 6,3 Hz); 1,85-1,25 (m, 12 H); 0,94 (t, 3 H, J = 7,5 Hz). EM: m/e = 466 ( $\text{M}^+$ ).

15 Ejemplo 2

#### 5-[3-(3-(2-propil-4-ciclohexilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona

20

25



30

### Etapa A

#### Preparación de 3-(3-(2-propil-4-ciclohexilfenoxi)propoxi)mandelato de etilo

35

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas A-C.

### Etapa B

#### 5-[3-(3-(2-propil-4-ciclohexilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona

40

El compuesto anterior (1,5 g) se disolvió en etanol absoluto (30 ml) y a esto se le añadió etóxido sódico (equivalente a 1,3 M) y urea (0,28 g). La solución se agitó inicialmente a temperatura ambiente y después a reflujo durante 15 h. Después de enfriar, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se acidificó usando HCl 6 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y después se concentró. La purificación del residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetonitrilo-diclorometano dio el compuesto deseado.

45

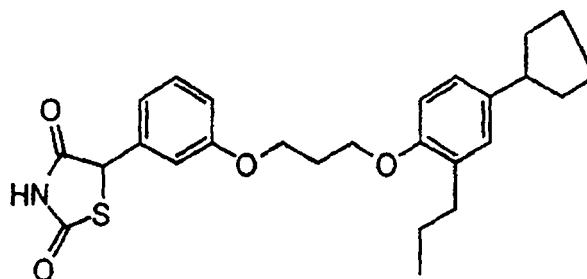
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,70 (s a, 1 H); 7,39-6,97 (m, 6 H); 6,79 (d, 1 H, J = 8,6 Hz); 5,77 (s, 1 H); 4,21 (t, 2 H, J = 6,2 Hz); 4,14 (t, 1 H, J = 5,8 Hz); 2,58 (t, 2 H, J = 7,4 Hz); 2,43 (m, 1 H); 2,29 (quint, 2 H, J = 6,1 Hz); 1,85-1,23 (m, 12 H); 0,94 (t, 3 H, J = 7,4 Hz). EM: m/e = 452 ( $\text{M}^+$ ).

50 Ejemplo 3

#### 5-[3-(3-(2-propil-4-ciclopentilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona

55

60



65

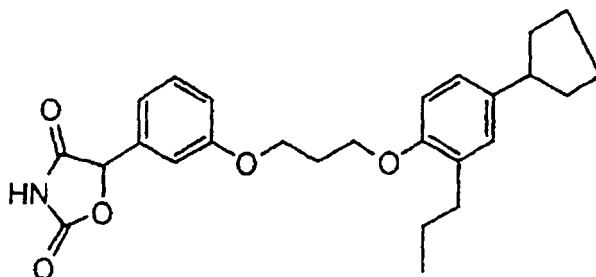
Usando 4-ciclopentilfenol, este compuesto se sintetizó de una manera similar a la descrita para la preparación del Ejemplo 1 (Etapas A-E).

## ES 2 277 842 T3

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,09 (s a, 1 H); 7,34-6,79 (m, 7 H); 5,31 (s, 1 H); 4,18 (t, 2 H,  $J = 6,1$  Hz); 4,12 (t, 2 H,  $J = 5,9$  Hz); 2,9 (m, 1 H); 2,55 (t, 2 H,  $J = 7,4$  Hz); 2,26 (quint, 2 H,  $J = 6,0$  Hz); 2,05-1,49 (m, 10 H); 0,92 (t, 3 H,  $J = 7,5$  Hz). EM:  $m/e = 454$  ( $\text{M}^+$ ).

### 5 Ejemplo 4

#### 5-[3-(3-(2-propil-4-ciclopentilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona

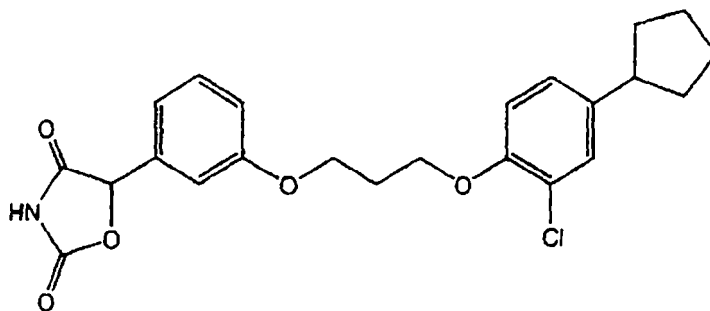


Empezando con 4-ciclopentilfenol, este objetivo se sintetizó de una manera idéntica a la usada para la preparación del Ejemplo 2.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (s a, 1 H); 7,35 (d, 1 H,  $J = 7,6$  Hz); 7,03-6,95 (m, 5 H); 6,9 (d, 2 H,  $J = 8,5$  Hz); 5,75 (s, 1 H); 4,19 (t, 2 H,  $J = 6,2$  Hz); 4,12 (t, 2 H,  $J = 5,9$  Hz); 2,9 (m, 1 H); 2,55 (t, 2 H,  $J = 7,6$  Hz); 2,27 (quint, 2 H,  $J = 6,1$  Hz); 2,1-1,4 (m, 10 H); 0,92 (t, 3 H,  $J = 7,3$  Hz). EM:  $m/e = 438$  ( $\text{M}^+$ ).

### Ejemplo 5

#### 5-[3-(3-(2-cloro-4-ciclopentilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona



#### Etapa A

##### Preparación de 2-cloro-4-ciclopentilfenol

Una solución de 4-ciclopentilfenol (4 g) y diisobutilamina (0,35 ml) en tolueno (75 ml) se calentó a  $70^\circ\text{C}$  con agitación. Se introdujo cloruro de sulfurilo (2,0 ml) mediante una jeringuilla y la reacción se agitó durante 2 h a  $70^\circ\text{C}$ , después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto del título (3,5 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,19 (d, 1 H,  $J = 2,0$  Hz); 7,06 (dd, 1H,  $J = 2,2$  Hz, 6,2 Hz); 6,94 (d, 1 H,  $J = 8,6$  Hz); 5,37 (s, 1 H); 2,92 (quint, 1 H,  $J = 7,0$  Hz); 2,03 (m, 2 H); 1,80 (m, 2 H); 1,67 (m, 2 H); 1,53 (m, 2 H). EM:  $m/e = 197$  ( $\text{M}^+$ ).

#### Etapa B

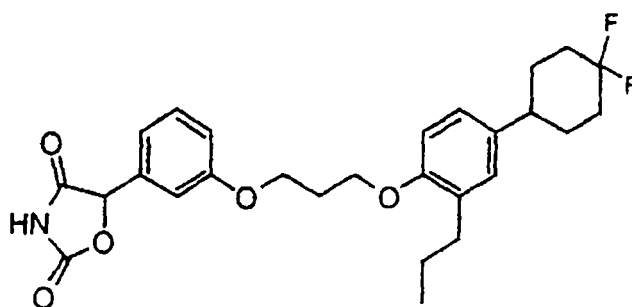
##### Preparación de 5-[3-(3-(2-cloro-4-ciclopentilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapas A y B.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,83 (s a, 1 H); 7,28 (t, 1 H,  $J = 6,1$  Hz); 7,24 (d, 1 H,  $J = 2,1$  Hz); 7,08-6,99 (m, 3 H); 6,88 (d, 1 H,  $J = 8,4$  Hz); 5,78 (s, 1 H); 4,21 (t, 2 H,  $J = 6,0$  Hz); 4,18 (t, 2 H,  $J = 6,0$  Hz); 2,92 (quint, 1 H,  $J = 7,0$  Hz); 2,31 (quint., 2 H,  $J = 6,1$  Hz); 2,03 (m, 2 H); 1,80 (m, 2 H); 1,67 (m, 2 H); 1,53 (m, 2 H). EM:  $m/e = 430$  ( $\text{M}^+$ ).

## ES 2 277 842 T3

### Ejemplo 6

5-[3-(3-(2-propil-4-(4',4'-difluorociclohexil)-fenoxipropoxi)fenil)-2,4-oxazolidindiona



#### Etapa A

Preparación de 2-propil-4-(4',4'-difluorociclohexil)fenol

4-(4-hidroxifenil)ciclohexanona disponible en el mercado se convirtió en primer lugar en la 4-(2-propil-4-hidroxifenil)ciclohexanona correspondiente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa A. A una solución de 4-(2-propil-4-hidroxifenil)ciclohexanona (2,32 g) en THF (30 ml) se le añadió a 0°C trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino azufre (5,5 ml) y la solución se agitó durante 36 h. Al final, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el exceso de reactivo se destruyó cuidadosamente usando una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida y el aceite resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice usando un gradiente de 100% de hexano a acetato de etilo-hexano produciendo el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,95 (m, 2 H), 6,72 (d, 1 H, J = 8,2 Hz); 4,6 (s a, 1 H); 2,6-1,6 (m, 13 H); 0,99 (t, 3 H, J = 7,2 Hz).

#### Etapa B

Preparación de 3-(3-(2-propil-4-(4',4'-difluorociclohexil)-fenoxipropoxi)mandelato de etilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas B-C.

#### Etapa C

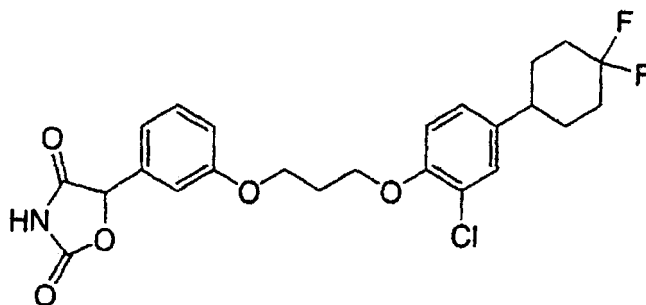
5-[3-(3-(2-propil-4-(4',4'-difluorociclohexil)-fenoxipropoxi)fenil)-2,4-oxazolidindiona

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa B.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (s a, 1 H). 7,4-6,8 (m, 7 H); 5,76 (s, 1 H); 4,2 (t, 2 H, J = 6,0 Hz); 4,15 (t, 2 H, J = 5,8 Hz); 2,57 (t, 2 H, 7,4 Hz); 2,4-1,8 (m, 13 H); 0,94 (t, 3 H, J = 7,2 Hz).

### Ejemplo 7

5-[3-(3-(2-cloro-4-(4',4'-difluorociclohexil)-fenoxipropoxi)fenil)-2,4-oxazolidindiona



## ES 2 277 842 T3

### Etapa A

#### Preparación de 2-cloro-4-(4',4'-difluorociclohexil)fenol

5 4-(4-hidroxifenil)ciclohexanona disponible en el mercado se convirtió en primer lugar en el análogo difluoro gem correspondiente usando trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino azufre de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa A. A una solución de este 4-(4-hidroxifenil)-1,1'-difluorociclohexano (1,1 g) en tolueno (15 ml) se le añadió diisobutilamina (0,062 ml) y cloruro de sulfonilo (0,29 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 3-4 h. Los reactivos en exceso se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, después salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío dando un aceite bruto. El aceite se sometió a cromatografía en gel de sílice usando hexano-diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

### Etapa B

#### Preparación de 3-(3-(2-cloro-4-(4',4'-difluorociclohexil)-fenoxipropoxi)mandelato de etilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B-C.

### Etapa C

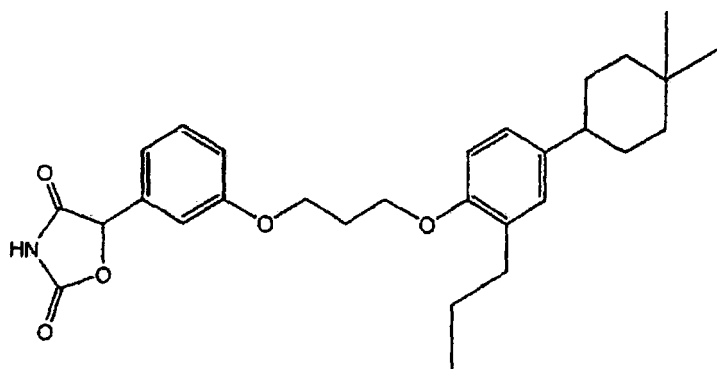
#### 5-[3-(3-(2-cloro-4-(4',4'-difluorociclohexil)-fenoxipropoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa B.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (s a, 1 H), 7,4-6,8 (m, 7 H); 5,77 (s, 1 H); 4,25-4,2 (m, 4 H); 4,15 (t, 2 H, J = 5,8 Hz); 2,6-1,6 (m, 11 H).

### Ejemplo 8

#### 5-[3-(3-(2-propil-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona



### Etapa A

#### Preparación de 4,4-dimetilciclohexil-1-ona

Una solución de 4,4-dimetil-2-ciclohexeno-1-ona (5,6 g, 0,94 mmol) en etanol (45 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno, se añadió paladio al 10% sobre carbono, la reacción se desgasificó y se purgó con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó dando el compuesto del título (5,0 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,33-2,37 (t, 4 H, J = 7,05 Hz), 1,64-1,69 (t, 4 H, J = 6,95 Hz), 1,1 (s, 6 H).

### Etapa B

#### Preparación de 4-(1-hidroxil-4,4-dimetilciclohexil)aliloxifenol

Una solución de magnesio seco (0,583 g, 24,0 mmol), 1,2-dibromobenceno (3 gotas), 4-bromo-aliloxifenol (4,1 g, 19,2 mmol), en éter etílico (20 ml) se agitó a reflujo durante 1-2 h. La solución se enfrió y se añadió a una solución de 4,4-dimetilciclohexil-1-ona (2,0 g, 16,0 mmol) en éter etílico (10 ml) y se agitó a reflujo durante 1-2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con ácido clorhídrico 2 N, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta un aceite. El aceite resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice, usando 100% de tolueno, dando el compuesto del título (1,69 g).

## ES 2 277 842 T3

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46-7,43 (d, 2 H); 6,93-9,90 (d, 2 H); 6,11-6,04 (m, 1 H); 5,46-5,27 (dd, 2 H); 4,56-4,54 (d, 2 H); 2,33-1,21 (m, 8 H), 1,1 (s, 6 H).

### Etapa C

5

#### *Preparación de 4-(4,4-dimetil-1-ciclohexeno)aliloxifenol*

Una solución de 4-(1-hidroxil-4,4-dimetilciclohexil)aliloxifenol (1,69 g), HCl concentrado (1 ml) en etanol (10 ml) se agitó a 50°C durante 1-2 h. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se filtró después y el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice, usando tolueno/hexano (1:1), dando el compuesto del título (0,611 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,33 (d, 2 H); 6,89-6,86 (d, 2 H); 6,11-6,00 (m, 2 H); 5,99-5,28 (dd, 2 H); 4,56-4,53 (d, 2 H); 2,42-2,40 (m, 2 H); 2,01-1,99 (m, 2 H); 1,56-1,51 (t, 2 H, J = 6,5 Hz); 0,970 (s, 6 H).

### Etapa D

20

#### *Preparación de 2-alil-4-(4,4-dimetil-1-ciclohexeno)fenol*

Una solución de 4-(4,4-dimetil-1-ciclohexeno)aliloxifenol (0,611 g) en triclorobenceno se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cromatógrafió sobre gel de sílice, usando cloruro de metileno/hexano (1:1), dando el compuesto del título (0,389 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24-7,17 (m, 2 H); 6,78-6,76 (d, 1 H); 6,05-5,97 (m, 2 H); 5,21-5,16 (m, 2 H); 4,89 (s, 1 H); 3,43-3,42 (d, 2 H); 2,42-2,37 (m, 2 H); 2,01 -1,97 (m, 2 H); 1,54-1,51 (m, 2 H); 0,97 (s, 6 H).

### Etapa E

30

#### *Preparación de 2-propil-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenol*

Una solución de 2-alil-4-(4,4-dimetil-1-ciclohexeno)fenol (0,389 g) en acetato de etilo (10 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno, se añadió paladio al 10% sobre carbono, la reacción se desgasificó y se purgó con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó dando el compuesto del título (0,369 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,98-6,94 (m, 2 H); 6,72-6,70 (d, 1 H); 4,50 (s, 1 H); 2,60-2,56 (t, 2 H, J = 7,7 Hz); 2,34 (m, 1 H); 1,69-1,27 (m, 10 H); 0,983 (s, 6 H).

### Etapa F

#### *5-[3-(3-(2-propil-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapas A y B, usando 2-propil-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenol como material de partida en la etapa A.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79 (s a, 1 H); 7,38-7,34 (m, 1 H); 7,24-7,00 (m, 5 H); 6,99-6,78 (d, 1 H); 5,75 (s, 1 H); 4,22-4,19 (t, 2 H, J = 6,1 Hz); 4,15-4,12 (t, 2 H, J = 6,0 Hz); 2,59-2,55 (t, 2 H, J = 7,5 Hz); 2,30-2,20 (m, 3 H); 1,69-1,29 (m, 10 H); 0,983-0,857 (s, 9 H). EM: m/e = 502 (M+Na).

50

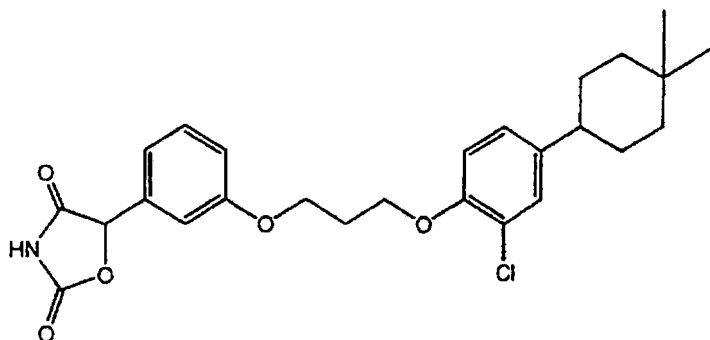
### Ejemplo 9

#### *5-[3-(3-(2-cloro-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona*

55

60

65



## ES 2 277 842 T3

### Etapa A

#### *Preparación de 4-(1-hidroxil-4,4-dimetilciclohexil)anisol*

5 Una solución de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (56 ml, 27,8 mmol), 4,4-dimetilciclohexil-1-ona (3,2 g, 25,4 mmol), en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico 2 N y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta un aceite. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice, usando un gradiente de tolueno/acetato de etilo (18:1), dando el compuesto del título (1,77 g).

10  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45 (d, 2 H); 6,91 (d, 2 H); 3,82 (s, 3 H); 2,01-1,96 (m, 2 H); 1,72-1,66 (m, 3 H); 1,54-1,51 (m, 2 H); 1,33-1,31 (m, 2 H); 1,1-1,01 (d, 6 H).

### Etapa B

#### *Preparación de 4-(4,4-dimetil-1-ciclohexeno)anisol*

15 Usando 4-(1-hidroxil-4,4-dimetilciclohexil)anisol, este compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para la preparación del Ejemplo 8 (Etapa C) (5,9 g).

20  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35-7,34 (d, 2 H); 6,87-6,85 (d, 2 H); 5,99-5,97 (s a, 1 H); 3,82 (s, 3 H); 2,42-2,40 (m, 2 H); 2,0-1,98 (m, 2 H); 1,54-1,51 (t, 2 H); 0,968 (s, 6 H);

### Etapa C

#### *Preparación de 4-(4,4-dimetilciclohexil)anisol*

25 Usando 4-(4,4-dimetil-1-ciclohexeno)anisol, este compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para la preparación del Ejemplo 8 (ETAPA A) (5,7 g).

30  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,17-7,15 (d, 2 H); 6,86-6,84 (d, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 2,41-2,35 (m, 1 H); 1,70-1,30 (m, 8 H); 0,968 (d, 6 H).

### Etapa D

#### *Preparación de 4-(4,4-dimetilciclohexil)fenol*

35 Una solución de 4-(4,4-dimetilciclohexil)anisol (2,76 g, 12,64 mmol), tribromuro de boro (4,42 ml, 15,2 mmol), en cloruro de metileno se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con hielo húmedo y se diluyó con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El producto se cromatografió sobre gel de sílice, usando tolueno/acetato de etilo (18:1), dando el compuesto del título (2,19 g).

45  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,27-7,10 (d, 2 H); 6,78-6,76 (d, 2 H); 2,37-2,33 (m, 1 H); 1,69-1,29 (m, 8 H); 0,78-0,961 (d, 6 H).

### Etapa E

#### *Preparación de 2-cloro-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenol*

50 Una solución de 4-(4,4-dimetilciclohexil)fenol (2,16 g, 10,6 mmol), disiobutilamina (0,14 ml) y cloruro de sulfurilo (0,59 ml, 7,4 mmol) en tolueno se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, usando hexano/acetato de etilo (20:1), dando el compuesto del título (1,7 g).

55  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18 (s, 1 H); 7,05-7,03 (d, 1 H); 6,95-6,93 (d, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 2,37-2,30 (m, 1 H); 1,69-1,29 (m, 8 H); 0,976-0,850 (d, 6 H).

### Etapa F

#### *5-[3-(3-(2-cloro-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona*

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 etapas A y B, usando 2-cloro-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenol, como material de partida en la etapa A.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80 (s a, 1 H); 7,38-6,87 (m, 7 H); 5,74 (s, 1 H); 4,25-4,19 (m, 4 H); 2,35-2,29 (m, 3 H); 1,68-1,27 (m, 8 H); 0,973-0,958 (d, 6 H). EM: m/e = 494 (M+Na).

## ES 2 277 842 T3

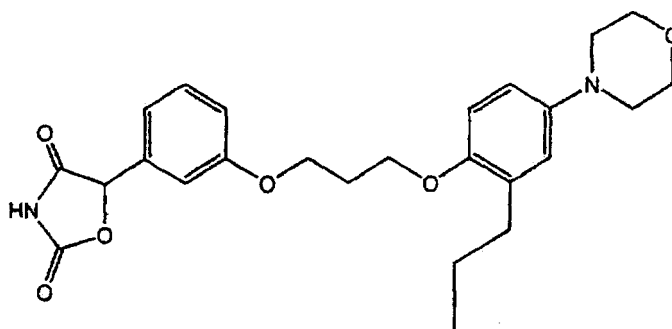
### Ejemplo 10

#### *5-[3-(3-(2-propil-4-(morfolinil)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona*

5

10

15



#### Etapa A

20

#### *Preparación de 2-propil-4-morfolinil-1-benciloxibenceno*

25

Una solución de 3-propil-4-benciloxi-1-bromobenceno (1,0 g, 3,3 mmol), morfolina (0,5 g, 6,6 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,036 g, 0,16 mmol), BINAP (0,082 g, 0,132 mmol) y carbonato de cesio (1,50 g, 4,62 mmol) en tolueno (134 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta un aceite. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice, usando tolueno con acetato de etilo al 5%, dando el compuesto del título (1,03 g).

30

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45-6,70 (m, 8 H); 5,04 (s, 2 H); 3,88-3,86 (m, 4 H); 3,09-3,06 (m, 4 H); 2,66-2,62 (t, 2 H) 1,68-1,65 (c, 2 H); 0,990-0,953 (t, 3 H).

#### Etapa B

35

#### *Preparación de 2-propil-4-morfolinilfenol*

40

Una solución de 2-propil-4-morfolinil-1-benciloxibenceno (0,0811 g) en acetato de etilo (10 ml)/ácido acético (2 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno, se añadió paladio al 10% sobre carbono, la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó dando el compuesto del título (0,430 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,75-6,67 (m, 3 H); 4,45 (s, 1 H); 3,88-3,86 (m, 4 H); 3,07-3,05 (m, 4 H); 2,59-2,55 (t, 2 H) 1,68-1,62 (c, 2 H); 1,01-0,975 (t, 3 H).

45

#### Etapa C

#### *5-[3-(3-(2-propil-4-(morfolinil)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona*

50

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapas A y B, usando 2-propil-4-morfolinilfenol como material de partida en la etapa A.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,35 (t, 1 H); 7,02-6,72 (m, 7 H); 5,74 (s, 1 H); 4,20-4,11 (dt, 4 H); 3,89-3,87 (m, 4 H); 3,09-3,07 (m, 4 H); 2,57-2,53 (t, 2 H); 2,28-2,25 (t, 2 H, J = 6,1 Hz); 1,60-1,55 (c, 2 H, J = 7,4 Hz); 0,939-0,903 (t, 3 H, J = 7,2 Hz). EM: m/e = 455,4 (M<sup>+</sup>).

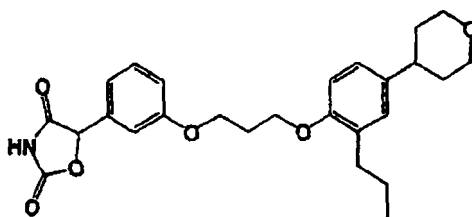
55

### Ejemplo 11

#### *5-[3-(3-(2-Propil-4-(4-tetrahidropiranyl)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona*

60

65



## ES 2 277 842 T3

### Etapa A

#### *4-Bromo-2-propilfenol*

5 El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromofenol siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, excepto que la hidrogenación se realizó usando óxido de platino como catalizador, acetato de etilo como disolvente, a 0,21 MPa de presión de hidrógeno.

10 4-bromo-2-propilfenol:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 2,5 Hz, 8,5 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,72 (s a, 1 H), 2,56 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,65 (sec., J = 7,6 Hz, 2 H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

### Etapa B

#### *2-Propil-4-(4-(4-hidroxil-tetrahidropiranyl))fenil éter de bencilo*

15 A una solución de 100 ml en acetona de 4-bromo-2-propilfenol 5,4 g (25,1 mmol) y bromuro de bencilo 5,6 g (32,7 mmol) se le añadió carbonato potásico 5,2 g (37,6 mmol). La suspensión resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Se retiró la acetona a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron, se cromatografiaron sobre gel de sílice (hexanos:t-butil metil éter) dando 6,96 g de 4-bromo-2-propilfenil éter de bencilo en forma de un aceite incoloro.

25 A una suspensión de 2 ml en THF seco de virutas de magnesio 750 mg (30,9 mmol) se le añadió lentamente de 4-bromo-2-propilfenil éter de bencilo 3,5 g (11,5 mmol) durante 30 min con calentamiento ocasional mediante una pistola de calor y adición de 13 ml de THF seco. Una vez completada la adición, la suspensión de color gris oscuro resultante se calentó a 40-50°C durante 1 h. A la suspensión resultante de bromuro de 4-benciloxi-2-propilfenil magnesio se le añadieron 15 ml de solución en THF seco de tetrahidro-4H-piran-4-ona 861 mg (8,63 mmol) mientras se enfriaba en un baño de agua enfriada con hielo. Después de agitar durante una noche a ta, el THF se retiró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro amónico. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron, se cromatografiaron sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo) dando 1,88 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

35 2-Propil-4-(4-(4-hidroxil-tetrahidropiranyl)) fenil éter de bencilo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46-7,32 (m, 5 H), 7,31 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 2,4 Hz, 8,5 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,0-3,8 (m, 4 H), 2,69 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,21-2,15 (m, 2 H), 1,76-1,62 (m, 4 H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

### Etapa C

#### *2-Propil-4-(4-tetrahidropiranyl)fenol*

45 A una solución de 30 ml en 1,2-dicloroetano de 2-propil-4-(4-(4-hidroxil-tetrahidropiranyl))fenil éter de bencilo 1,85 g (567 mmol) se añadieron diisopropil etil amina 2,4 ml (13,8 mmol), y anhídrido metanosulfónico 1,28 g (7,34 mmol). Después de agitar a ta durante una noche, el disolvente se retiró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron, se cromatografiaron sobre gel de sílice (hexanos:t-butil metil éter) dando 0,875 g de 2-propil-4-(4-(5,6-dihidro-2H-piranyl))fenil éter de bencilo.

50 2-propil-4-(4-(5,6-dihidro-2H-piranyl))fenil éter de bencilo:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48-7,32 (m, 5 H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 2,4 Hz, 8,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,04 (s a, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,33 (app. c, J = 2,7 Hz, 2 H), 3,95 (app. t, 2 H), 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,52 (s a, 2 H), 1,68 (sec., J = 7,5 Hz, 2 H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

55 A una solución de 30 ml en etanol de graduación 190-proof de 2-propil-4-(4-(5,6-dihidro-2H-piranyl))fenil éter de bencilo 0,875 g (2,84 mmol) se le añadió Pd al 10%/C 45 mg. Esta suspensión se puso en un agitador Parr en una atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró, se cromatografió sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo) dando 0,573 g del compuesto del título.

60 2-Propil-4-(4-tetrahidropiranyl)-fenol:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 2,3 Hz, 8 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,08 (m, 2 H), 3,52 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,7-2,55 (m, 4 H), 1,75 (m, 3 H), 1,66 (sec., J = 7,4 Hz, 2 H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

### Etapa D

#### *5-[3-(3-(2-Propil-4-(4-tetrahidropiranyl)-fenoxy)propoxy)fenil]-2,4-oxazolidindiona*

65 2-Propil-4-(4-tetrahidropiranyl)fenol se trató como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C-E, dando el compuesto del título.

## ES 2 277 842 T3

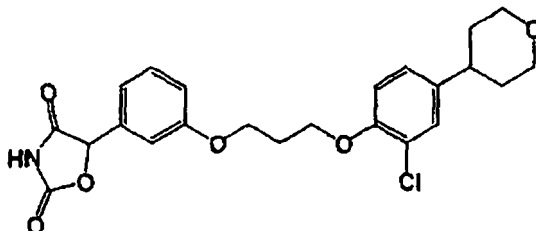
5-[3-(3-(2-Propil-4-(4-tetrahidropiranyl)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (s a, 1 H), 7,36 (app., t.,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,04-6,86 (m, 4 H), 6,82 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 5,77 (s, 1 H), 4,21 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 4,15 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 4,08 (dd,  $J = 3,5$  Hz, 11,1 Hz, 2 H), 3,53 (dt,  $J = 2,5$  Hz, 9 Hz), 2,69 (m, 1 H), 2,58 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 1,8-1,7 (m, 4 H), 1,65-1,55 (m, 4 H), 0,94 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H). EM m/e = 454( $\text{M}^+$ +H)

5

### Ejemplo 12

5-[3-(3-(2-Cloro-4-(4-tetrahidropiranyl)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona

10



15

20

### Etapa A

4-(4-Tetrahidropiranyl)-fenol

25

4-Bromo-fenol se trató como se ha descrito en el Ejemplo 11 Etapa B-C dando el compuesto del título. 4-(4-Tetrahidropiranyl)fenol:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,11 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 6,81 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 5,03 (s a, 1 H), 4,10 (app., d, 2 H), 3,55 (app., dt, 2 H), 2,71 (tt, 1 H), 1,85-1,75 (m, 4 H).

### Etapa B

30

2-Cloro-4-(4-tetrahidropiranyl)fenol

35

A una solución de 30 ml en tolueno de 4-(4-tetrahidropiranyl)fenol 1 g (5,61 mmol) y diisobutilamina 0,08 ml (0,46 mmol) se le añadió cloruro de sulfonilo 0,51 ml (6,35 mmol) durante un periodo de 3 h después de calentar a  $70^\circ\text{C}$ . Se continuó agitando a esta temperatura durante 2 h una vez completada la adición de cloruro de sulfonilo. El disolvente se retiró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 2 N, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró, se cromatógrafió sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo) dando 0,941 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

40

2-Cloro-4-(4-tetrahidropiranyl)fenol:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,19 (s, 1 H), 7,06 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 6,99 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 5,44 (s a, 1 H), 4,09 (app., d, 2 H), 3,53 (m, 2 H), 2,70 (tt, 1 H), 1,80 (m, 4 H).

### Etapa C

45

5-[3-(3-(2-Cloro-4-(4-tetrahidropiranyl)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona

2-Cloro-4-(4-tetrahidropiranyl)fenol se trató como se ha descrito en el Ejemplo 2 Etapa A-B dando el compuesto del título.

50

5-[3-(3-(2-Cloro-4-(4-tetrahidropiranyl)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,67 (s a, 1 H), 7,34 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,24 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 7,08 (dd,  $J = 2,1$  Hz, 8,4 Hz, 1 H), 7,04 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,93 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 4,26 (m, 4 H), 4,11 (d,  $J = 11$  Hz, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 2,71 (tt, 1 H), 2,33 (app. sec. 2 H), 1,77 (m, 4 H). EM m/e = 446( $\text{M}^+$ +H).

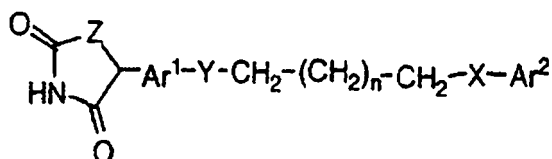
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



I

en la que

Ar<sup>1</sup> es (1) arileno o

(2) heteroarileno,

estando dicho arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, R, o una mezcla de los mismos.

Ar<sup>2</sup> es (1) arilo o

(2) heteroarilo,

estando dicho arilo o heteroarilo sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre R, con la condición de que si sólo está presente un cicloalquilo en Ar<sup>2</sup>, el cicloalquilo no está en la posición orto, y dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con de 1-3 grupos seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>;

X e Y son independientemente O, S, N-R<sup>b</sup>, o CH<sub>2</sub>;

Z es O o S;

n es de 0 a 3;

R es (1) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, opcionalmente sustituido con 1-15 átomos de halógeno, 1-3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, y mezclas de los mismos; o

(2) un heterociclo total o parcialmente saturado de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S, O, y SO<sub>2</sub>, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halógeno o de uno a tres grupos alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>a</sup> es (1) alcanoílo C<sub>1-15</sub>,

(2) alquilo C<sub>1-15</sub>,

(3) alquenilo C<sub>2-15</sub>,

(4) alquinilo C<sub>2-15</sub>,

(5) halo,

(6) OR<sup>b</sup>,

(7) arilo, o

(8) heteroarilo,

estando dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, y alcanoílo opcionalmente sustituidos con de 1-5 grupos seleccionados entre R<sup>c</sup>, y dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre R<sup>d</sup>;

R<sup>b</sup> es (1) hidrógeno,

(2) alquilo C<sub>1-10</sub>,

## ES 2 277 842 T3

(3) alqueno  $C_{2-10}$ ,

(4) alquino  $C_{2-10}$ ,

5 (5) arilo,

(6) heteroarilo,

(7) aril (alquilo  $C_{1-15}$ ),

10 (8) heteroaril (alquilo  $C_{1-15}$ ),

(9) alcanofilo  $C_{1-15}$ ,

15 (10) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,

estando dicho alquilo, alqueno, y alquino opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^c$ , y dicho cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^d$ ;

20  $R^c$  es (1) halo,

(2) arilo,

(3) heteroarilo,

25 (4) CN,

(5)  $NO_2$ ,

30 (6)  $OR^f$ ;

(7)  $S(O)_mR^f$ ,  $m = 0, 1$  ó  $2$ , con la condición de que  $R^f$  no sea H cuando  $m$  es  $1$  ó  $2$ ;

(8)  $NR^fR^f$ ,

35 (9)  $NR^fCOR^f$ ,

(10)  $NR^fCO_2R^f$ ,

(11)  $NR^fCON(R^f)_2$ ,

40 (12)  $NR^fSO_2R^f$ , con la condición de que  $R^f$  no sea H,

(13)  $COR^f$ ,

45 (14)  $CO_2R^f$ ,

(15)  $CON(R^f)_2$ ,

(16)  $SO_2N(R^f)_2$ ,

50 (17)  $OCON(R^f)_2$ , o

(18) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,

55 estando dicho cicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halo y alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^d$  es (1) un grupo seleccionado entre  $R^c$ ,

60 (2) alquilo  $C_{1-10}$ ,

(3) alqueno  $C_{2-10}$ ,

(4) alquino  $C_{2-10}$ ,

65 (5) aril (alquilo  $C_{1-10}$ ), o

(6) heteroaril (alquilo  $C_{1-10}$ ),

## ES 2 277 842 T3

estando dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, aril (alquilo C<sub>1-10</sub>), y heteroaril (alquilo C<sub>1-10</sub>) opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado independientemente entre R<sup>e</sup>;

- R<sup>e</sup> es
- (1) halógeno,
  - (2) amino,
  - (3) carboxi,
  - (4) alquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (5) alcoxi C<sub>1-4</sub>,
  - (6) hidroxilo,
  - (7) arilo,
  - (8) aril (alquilo C<sub>1-4</sub>), o
  - (9) ariloxi;

- R<sup>f</sup> es
- (1) hidrógeno,
  - (2) alquilo C<sub>1-10</sub>,
  - (3) alqueniilo C<sub>2-10</sub>,
  - (4) alquinilo C<sub>2-10</sub>,
  - (5) arilo,
  - (6) heteroarilo,
  - (7) aril (alquilo C<sub>1-15</sub>),
  - (8) heteroaril (alquilo C<sub>1-15</sub>),
  - (9) alcanofilo C<sub>1-15</sub>,
  - (10) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

estando dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alcanofilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre R<sup>e</sup>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es azufre.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es O.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar<sup>1</sup> es arileno opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>, R, o una mezcla de los mismos.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar<sup>1</sup> es fenileno opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X e Y son independientemente CH<sub>2</sub>, O o S.

7. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que cada uno de X e Y es O o S.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar<sup>2</sup> es arilo, estando dicho arilo sustituido con un grupo R<sup>a</sup> en la posición orto respecto a X y está sustituido adicionalmente con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre R y opcionalmente 1-2 grupos seleccionados independientemente entre R<sup>a</sup>.

9. Un compuesto de la reivindicación 8, en el que dicho R<sup>a</sup> que está en la posición orto respecto a X se selecciona entre el grupo constituido por:

- (1) alquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

(2) alqueno  $C_{3-10}$ , o

(3) cicloalquilo  $C_{3-8}$ .

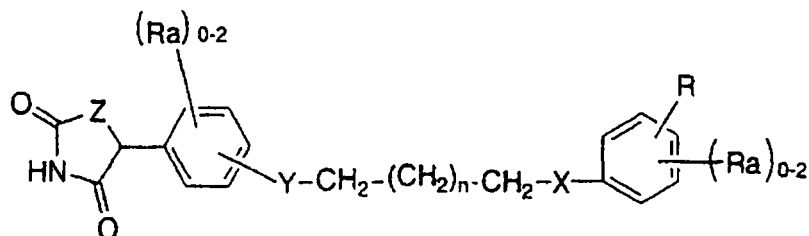
5 10. Un compuesto de la reivindicación 9, en el que  $Ar^2$  es un anillo de fenilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dos de los sustituyentes opcionales  $R^a$  están sobre átomos de carbono adyacentes en dicho anillo de fenilo  $Ar^2$  y se unen para formar un anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros condensado con  $Ar^2$ , conteniendo dicho anillo 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y  $S(O)_m$ , donde m es 0-2, estando dicho anillo heterocíclico y  $Ar^2$  juntos sustituidos con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre R, un grupo  $R^a$  en la posición orto respecto a X, y opcionalmente 1-2 grupos adicionales seleccionados independientemente entre  $R^a$ .

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho anillo heterocíclico aromático condensado con  $Ar^2$  se selecciona entre isoxazol, tiofeno, S-óxido de tiofeno, S-dióxido de tiofeno, y furano.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1 ó 2.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ia:



Ia

en la que X, Y, Z, n, R, y  $R^a$  son como en la reivindicación 1.

15. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que Z es S.

16. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que Z es O.

17. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que Y es S u O, y X es O.

18. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que un grupo  $R^a$  está en posición orto respecto a X y es alquilo  $C_{3-4}$ .

19. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que n es 1 ó 2.

20. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que

Z es O o S;

X es O;

Y es (1) O o

(2) S; y

un grupo  $R^a$  está en posición orto respecto a X y es alquilo  $C_{3-4}$ .

21. Un compuesto de la reivindicación 20, en el que Z es O y R es ciclohexilo.

22. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por

5-[3-(3-(2-propil-4-ciclohexilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona;

5-[3-(3-(2-propil-4-ciclohexilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona;

5-[3-(3-(2-propil-4-ciclopentilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-tiazolidindiona;

## ES 2 277 842 T3

5-[3-(3-(2-propil-4-ciclopentilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona;

S-[3-(3-(2-cloro-4-ciclopentilfenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona;

5 5-[3-(3-(2-propil-4-(4',4'-difluorociclohexil)-fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona;

5-[3-(3-(2-cloro-4-(4',4'-difluorociclohexil)-fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona;

10 5-[3-(3-(2-propil-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona;

5-[3-(3-(2-cloro-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona;

5-[3-(3-(2-propil-4-(morfolinil)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona;

15 5-[3-(3-(2-propil-4-(4-tetrahidropiranyl)-fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona;

y 5-[3-(3-(2-cloro-4-(4-tetrahidropiranyl)fenoxi)propoxi)fenil]-2,4-oxazolidindiona.

20 23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar o controlar la diabetes mellitus, hiperglicemia, hiperlipidemia, obesidad, hipercolesterolemia, o dislipidemia en un mamífero.

25

30

35

40

45

50

55

60

65