



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 325**

51 Int. Cl.:
C07C 235/52 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01946036 .9**
86 Fecha de presentación : **01.06.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1292568**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2003**

54 Título: **Ligandos de benzamida para el receptor tiroideo.**

30 Prioridad: **07.06.2000 US 210102 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Ryono, Denis, E.**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Ligandos de benzamida para el receptor tiroideo.

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos que son ligandos de receptores tiroideos, y que son preferentemente selectivos para el receptor β de la hormona tiroidea, y a procedimientos de preparación de tales compuestos y al uso de tales compuestos para la fabricación de un medicamento para su uso en la regulación del metabolismo.

10 Mientras que es muy conocido el papel extensivo de las hormonas tiroideas en la regulación del metabolismo en humanos, el descubrimiento y el desarrollo de nuevos fármacos específicos para mejorar el tratamiento del hipertiroidismo y del hipotiroidismo ha sido lento. Esto ha limitado también el desarrollo de agonistas y antagonistas tiroideos para el tratamiento de otras anomalías clínicas importantes, tales como la hipercolesterolemia, la obesidad y las arritmias cardíacas.

15 Las hormonas tiroideas afectan al metabolismo de prácticamente todas las células del cuerpo. A niveles normales, estas hormonas mantienen el peso corporal, la tasa metabólica, la temperatura corporal y el estado de ánimo, e influyen en los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) en suero. Así, en hipotiroidismo hay ganancia de peso, altos niveles de colesterol LDL y depresión. Cuando están en exceso, en hipertiroidismo, estas hormonas conducen a pérdida de peso, hipermetabolismo, disminución de los niveles LDL en suero, arritmias cardíacas, fallo cardíaco, debilidad muscular, pérdida de hueso en mujeres tras la menopausia y ansiedad.

20 Actualmente, las hormonas tiroideas se utilizan primariamente como terapia de reemplazo en pacientes con hipotiroidismo. La terapia con L-tiroxina restablece las funciones metabólicas a su nivel normal y puede monitorizarse fácilmente con medidas rutinarias en suero de los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH), tiroxina (3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina, o T_4) y triyodotironina (3,5,3'-triyodo-L-tironina, o T_3). Sin embargo, la terapia de reemplazo, particularmente en individuos de edad avanzada está limitada por algunos de los efectos perjudiciales de las hormonas tiroideas.

25 Además, algunos efectos de las hormonas tiroideas pueden ser terapéuticamente útiles en afecciones no tiroideas si se minimizan o eliminan los efectos adversos. Estas influencias potencialmente útiles incluyen la reducción de peso, la disminución de los niveles de LDL en suero, el alivio de la depresión y la estimulación de la formación de hueso. Intentos anteriores de utilizar farmacológicamente las hormonas tiroideas para tratar estas afecciones han estado limitados por las manifestaciones de hipertiroidismo, y en particular por toxicidad cardiovascular.

30 El desarrollo de agonistas específicos y selectivos de los receptores de hormonas tiroideas podría conducir a terapias específicas para estas afecciones comunes, a la vez que evitarían la toxicidad cardiovascular y otras toxicidades de las hormonas tiroideas nativas. Los agonistas selectivos de tejido de las hormonas tiroideas se podrían obtener por absorción o expulsión selectivas de tejido, liberación tópica o local, selección específica de las células a través de otros ligandos unidos al agonista y selección específica de subtipos de receptores. Los agonistas de receptores de hormonas tiroideas, que interactúan selectivamente con la forma β del receptor de hormonas tiroideas, ofrecen un procedimiento especialmente atractivo para evitar la toxicidad cardíaca.

35 Los receptores de hormonas tiroideas (TR) son, como otros receptores nucleares, cadenas polipeptídicas sencillas. Las distintas formas de receptor parecen ser productos de dos genes diferentes, α y β . Las diferencias adicionales entre las isoformas se deben al hecho de que el procesamiento diferencial del ARN resulta en, al menos, dos isoformas de cada gen. Las isoformas $TR\alpha_1$, $TR\beta_1$ y $TR\beta_2$ unen a la hormona tiroidea y actúan como factores de transcripción regulados por ligando. En adultos, la isoforma $TR\beta_1$ es la forma predominante en la mayoría de los tejidos, especialmente en el hígado y en músculo. La isoforma $TR\alpha_2$ es predominante en la pituitaria y en otras partes del sistema nervioso central, no une hormonas tiroideas y actúa en muchos contextos como un represor transcripcional. La isoforma $TR\alpha_1$ está también ampliamente distribuida, aunque sus niveles son generalmente más bajos que los de la isoforma $TR\beta_1$. Esta isoforma podría ser especialmente importante en el desarrollo. Mientras que se ha observado que muchas mutaciones en el gen $TR\beta$ conducen al síndrome de resistencia generalizada a la hormona tiroidea, no se han encontrado mutaciones que conduzcan a una función de $TR\alpha$ disminuida.

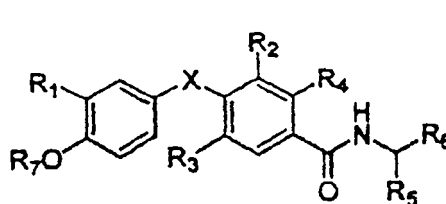
40 55 Un cuerpo de datos creciente sugiere que muchos o la mayoría de los efectos de las hormonas tiroideas en el corazón, y en particular en la tasa y el ritmo del corazón, están mediadas a través de la forma α de la isoforma $TR\alpha_1$, mientras que la mayoría de las acciones de la hormona, tales como las que ejerce en el hígado, músculo y otros tejidos, están mediadas a través de las formas β del receptor. Así, un agonista selectivo de $TR\beta$ podría no ejercer ninguna influencia en el ritmo y la tasa cardíacos pero podría ejercer otras muchas acciones de las hormonas. Se piensa que la forma- α del receptor es el motor principal de la tasa cardíaca por las siguientes razones:

- 1) la taquicardia es muy común en el síndrome de resistencia generalizada de la hormona tiroidea, en el que existen formas defectivas del $TR\beta$ y altos niveles circulantes de T_4 y T_3 ;
- 65 2) existe taquicardia en el único paciente descrito con una delección doble en el gen $TR\beta$ (Takeda *et al.*, J. clin. Endocrinol. & Metab. 1992, Vol 74, p 49);

- 3) un doble knock-out del gen $TR\alpha$ (pero no del gen $TR\beta$) en el ratón tiene un pulso más lento que los ratones control; y,
- 4) el análisis por western blot de los TR de miocardio humano muestra la presencia de las proteínas $TR\alpha_1$, $TR\alpha_2$, y $TR\beta_2$, pero no $TR\beta_1$.

Si estas indicaciones son correctas, entonces sería posible que un agonista selectivo de $TR\beta$ pudiera utilizarse para mimetizar varias de las acciones de la hormona tiroidea, mientras que tendría un efecto menor sobre el corazón. Un compuesto de este tipo se podría utilizar para: (1) terapia de reemplazo en individuos de edad avanzada con hipotiroidismo, que corren el riesgo de complicaciones cardiovasculares; (2) terapia de reemplazo en individuos de edad avanzada con hipotiroidismo subclínico, que corren el riesgo de complicaciones cardiovasculares; (3) obesidad; (4) hipercolesterolemia debida a la elevación de los niveles de LDL en plasma; (5) depresión; y (6) osteoporosis, en combinación con un inhibidor de la reabsorción de huesos.

Según la presente invención, se proporcionan compuestos que son ligandos de los receptores tiroideos, y tienen la fórmula general I:



en la que:

X es oxígeno (-O-);

R_1 es un halógeno, trifluorometilo, o un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R_2 y R_3 son el mismo o diferente y son hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, siendo al menos uno de R_2 y R_3 distinto de hidrógeno;

R_4 es metilo, etilo, n-propilo o trifluorometilo;

R_5 es hidrógeno o alquilo inferior;

R_6 es un ácido carboxílico, o un éster del mismo (preferentemente un éster de alquilo), o un profármaco del mismo;

R_7 es hidrógeno o un alcanilo o aroilo (tal como acetilo o benzoilo) u otro grupo capaz de bioconversión para generar la estructura libre de fenol (en la que $R_7 = H$);

incluyéndose todos los estereoisómeros de los mismos, los ésteres profármaco de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, en la presente especificación, se describe un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar una enfermedad asociada con una disfunción del metabolismo o que es dependiente de la expresión de un gen regulado por T_3 , en el que se administra un compuesto de fórmula I en una cantidad terapéuticamente efectiva. El compuesto de fórmula I es preferentemente un agonista que es preferentemente selectivo del receptor beta de las hormonas tiroideas. Los ejemplos de tales enfermedades asociadas con una disfunción del metabolismo o que son dependientes de la expresión de un gen regulado por T_3 se establecen a continuación e incluyen obesidad, hipercolesterolemia, aterosclerosis, arritmias cardíacas, depresión, osteoporosis, hipotiroidismo, bocio, cáncer tiroideo, así como glaucoma y fallo congestivo del corazón.

Las siguientes definiciones se aplican a los términos utilizados a lo largo de esta especificación, a menos que se limite de otra forma en ejemplos específicos.

El término "ligando de receptor tiroideo" como se utiliza aquí, pretende abarcar cualquier resto que se une a un receptor tiroideo. El ligando puede actuar como un agonista, un antagonista, una agonista parcial o un antagonista parcial. Otro término para "ligando de receptor tiroideo" es "tiromimético".

A menos que se indique de otra forma, los términos "alquilo inferior", "alquilo" o "alq" como se emplean aquí, independientemente o como parte de otro grupo, incluyen tanto hidrocarburos de cadena lineal como ramificada, que contienen de 1 a 12 átomos de carbono (en el caso de alquilo o alq), en la cadena normal, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, o isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, que pueden estar sustituidos

opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes que pueden incluir alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, hidroxi, ciano, nitro, amino, halo, carboxilo o un éster de alquilo del mismo y/o una carboxamida, sustituida o no sustituida.

5 El término “arilo” como se emplea aquí, independientemente o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo (tales como fenilo o naftilo, que incluye 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden estar sustituidos opcionalmente a través de los átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquino, hidroxi, amino, nitro, ciano y/o carboxilo o un éster de alquilo
10 del mismo.

Los términos “heteroarilo” o “resto heteroaromático” como se utilizan aquí, independientemente o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que incluye 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, uno de los cuales debe ser un átomo de nitrógeno; los otros átomos, cuando están presentes, pueden ser nitrógeno, oxígeno o azufre, y tales anillos se pueden fusionar con otro anillo arilo o heteroarilo, e incluyen los N-óxidos posibles. El grupo heteroarilo puede incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes tales como arilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxi, ciano, nitro, amino y/o carboxilo o un éster de alquilo del mismo.

A menos que se indique de otra forma, los términos “alqueno inferior” o “alqueno” como se usan aquí, independientemente o como parte de otro grupo, se refieren a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 5 átomos de carbono, en la cadena normal, que incluyen de uno a seis enlaces dobles en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, y similares, que se pueden sustituir como en el caso de “alquilo”.

A menos que se indique de otra forma, los términos “alquino inferior” o “alquino” como se usan aquí, independientemente o como parte de otro grupo, se refieren a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, en la cadena normal, que incluyen un enlace triple en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, que se pueden sustituir opcionalmente como en el caso de “alquilo”.

El término “alcanoil” como se emplea aquí, independientemente o como parte de otro grupo, es un alquilo unido a un grupo carbonilo.

El término “aroilo” como se emplea aquí, independientemente o como parte de otro grupo, es un arilo unido a un grupo carbonilo.

A menos que se indique de otra forma, el término “cicloalquilo” como se emplea aquí, independientemente o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados o grupos hidrocarburo cíclicos parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 enlaces dobles), que contienen un anillo y un total de 3 a 7 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono, formando el anillo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo, que se pueden sustituir como en el caso de “alquilo”.

Los términos “halógeno” o “halo” como se usan aquí, independientemente o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor e yodo, así como CF₃, siendo cloro y bromo los preferidos.

Los compuestos de fórmula I se pueden presentar como sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Si los compuestos de fórmula I tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, ellos pueden formar sales de adición ácida. Éstas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como los ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un haluro de hidrógeno; con ácidos carboxílicos fuertes, tales como los ácidos alcanoilcarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo por halógeno, por ejemplo el ácido acético, tales como los ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo los ácidos oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como los ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo los ácidos ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos (por ejemplo, ácidos aspártico o glutámico, o lisina o arginina), o ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos alquilo C₁-C₄ o arilsulfónicos que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo por halógeno, por ejemplo el ácido metanosulfónico o el ácido p-toluenosulfónico. Se pueden formar también las sales de adición ácidas correspondientes que tengan presente adicionalmente, si se desea, un centro básico. Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo COOH) pueden formar también sales con bases. Las sales con bases adecuadas son, por ejemplo, las sales metálicas, tales como de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, por ejemplo las sales de sodio, potasio o magnesio; o sales con amonio o una amina orgánica, tales como morfina, tiomorfina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o tri alquilamina inferior, por ejemplo de etil, tertbutil, dietil, diisopropil, trietil, tributil o dimetilpropilamina, o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Se pueden formar adicionalmente las sales internas correspondientes. Se incluyen también las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden utilizar, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos I libres o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 291 325 T3

Las sales preferidas de los compuestos de fórmula I que incluyen un grupo básico incluyen monohidrocloreto, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

Las sales preferidas de los compuestos de fórmula I que incluyen un grupo ácido incluyen las sales de sodio, potasio o magnesio y las aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los profármacos de ácido carboxílico y los profármacos en general se describen en referencias estándar tales como en el capítulo 31, escrito por Camille G. Wermuth *et al.*, en "The Practice of Medicinal Chemistry", ed. C. G. Wermuth, Academic Press, 1996 (y en las referencias contenidas en esta publicación).

Los profármacos preferidos incluyen los ésteres de alquilo inferiores tales como el éster de etilo o ésteres de aciloxialquilo tales como pivaloiloximetil (POM).

Los compuestos preferidos son aquellos de fórmula I en los que

R₁ es halógeno, trifluorometilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₂ y R₃ son independientemente bromo, cloro o metilo;

R₄ es metilo o trifluorometilo;

R₅ es hidrógeno;

R₆ es carboxilo; y

R₇ es hidrógeno.

Los compuestos más preferidos de la invención son aquellos de fórmula I en los que

R₁ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₂ y R₃ son independientemente bromo, cloro o metilo;

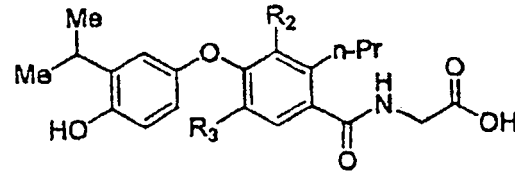
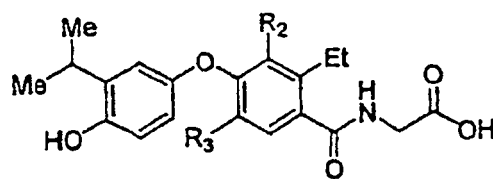
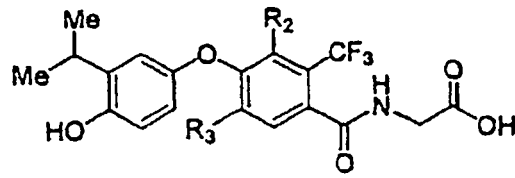
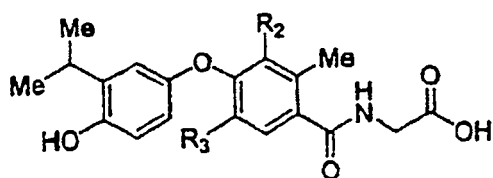
R₄ es metilo;

R₅ es hidrógeno;

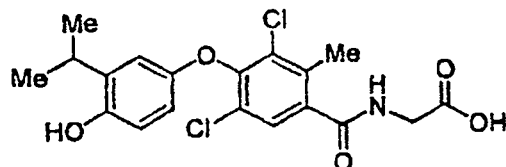
R₆ es carboxilo; y

R₇ es hidrógeno.

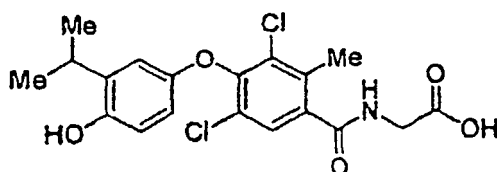
Así, los compuestos preferidos de la invención tendrán las estructuras:



o un éster de alquilo de los mismos.



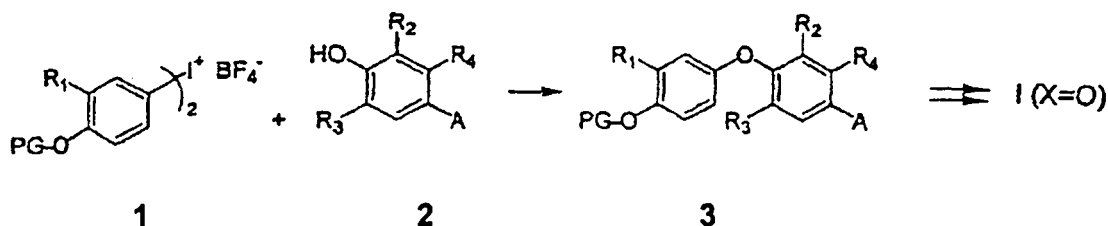
Los compuestos más preferidos de la invención tienen las estructuras:



Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante los procedimientos ejemplares descritos en los esquemas de reacción siguientes, así como por los procedimientos relevantes publicados en la literatura que sean utilizados por expertos en la técnica. Los reactivos y los procedimientos ejemplares para estas reacciones se muestran a continuación en este documento y en los Ejemplos de trabajo. La protección y desprotección en los Esquemas a continuación, se pueden llevar a cabo por procedimientos generalmente conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, Wiley, 1999).

6

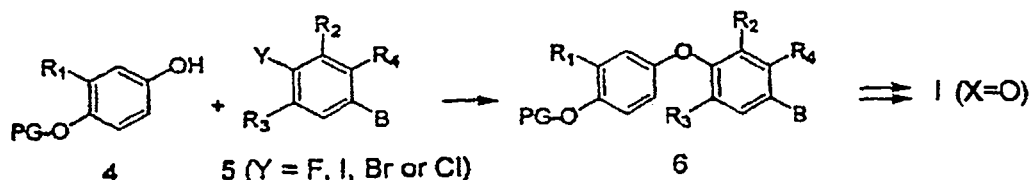
Esquema 1



La metodología de la sal de yodonio representada en el Esquema 1 está extensamente descrita en la literatura para la síntesis de los análogos de hormonas tiroideas ("Novel Thyroid Receptor Ligands and Methods, Y.-L. Li, Y. Liu, A. Hedfors, J. Malm, C. Mellin, M. Zhang, PCT Int. App. WO 9900353 A1 990107"; D.M.B. Hickey *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 3103-3111, 1988; N. Yokoyama *et al.*, J. Med. Chem., 38, 695-707, 1995), y a diaril éteres en general (E. A. Couladouros, V.I. Moutsos, Tetrahedron Lett., 40, 7023-7026, 1999).

El esquema 2 representa otra aproximación sintética general de los compuestos de fórmula I para los que X = O, en los que se alquila un fenol 4, apropiadamente sustituido, con un intermediario 5, apropiadamente sustituido (para el que Y es flúor, cloro, yodo o bromo), para proporcionar el intermediario 6. En las estructuras 5 y 6, el grupo B representa un grupo funcional tal como nitro o formilo, que es capaz de activar al haluro de arilo (Y= F, I, Br o Cl) hasta el desplazamiento. El grupo activador B se transforma posteriormente a un ácido o un derivado carboxílico que, posteriormente, se puede convertir adicionalmente a compuestos de fórmula I. Tales grupos funcionales y sus procedimientos de conversión son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando B es una función nitro en el intermediario 6, el grupo nitro se puede reducir a un grupo amino por procedimientos muy conocidos en la técnica, tales como el uso de hidrogenación catalítica en presencia de, por ejemplo de un catalizador de níquel o paladio de Raney sobre carbón, en un solvente polar tal como ácido acético glacial o etanol. Alternativamente, la reducción se puede llevar a cabo utilizando hierro en polvo en ácido acético glacial acuoso a temperatura ambiente. La aril amina resultante se puede convertir a la sal de diazonio correspondiente mediante el uso, por ejemplo, de una mezcla de nitrito sódico y ácido sulfúrico en los solventes apropiados. El grupo diazonio resultante se puede convertir posteriormente a un grupo formilo (CHO) mediante la reacción con monóxido de carbono, catalizado por un catalizador de paladio apropiado tal como acetato de paladio. La manipulación posterior del grupo protector y del grupo funcional proporciona los compuestos de fórmula I deseados.

Esquema 2



La aproximación representada en el Esquema 2 para la síntesis general de diaril éteres para tiromiméticos tiene buenos precedentes en la literatura (P.D. Leeson, J.C. Emmett, J. Chem. Perkin Trans. I, 3085-3086, 1988; N. Yokoyama *et al.*, J. Med. Chem., 38, 695-707, 1995).

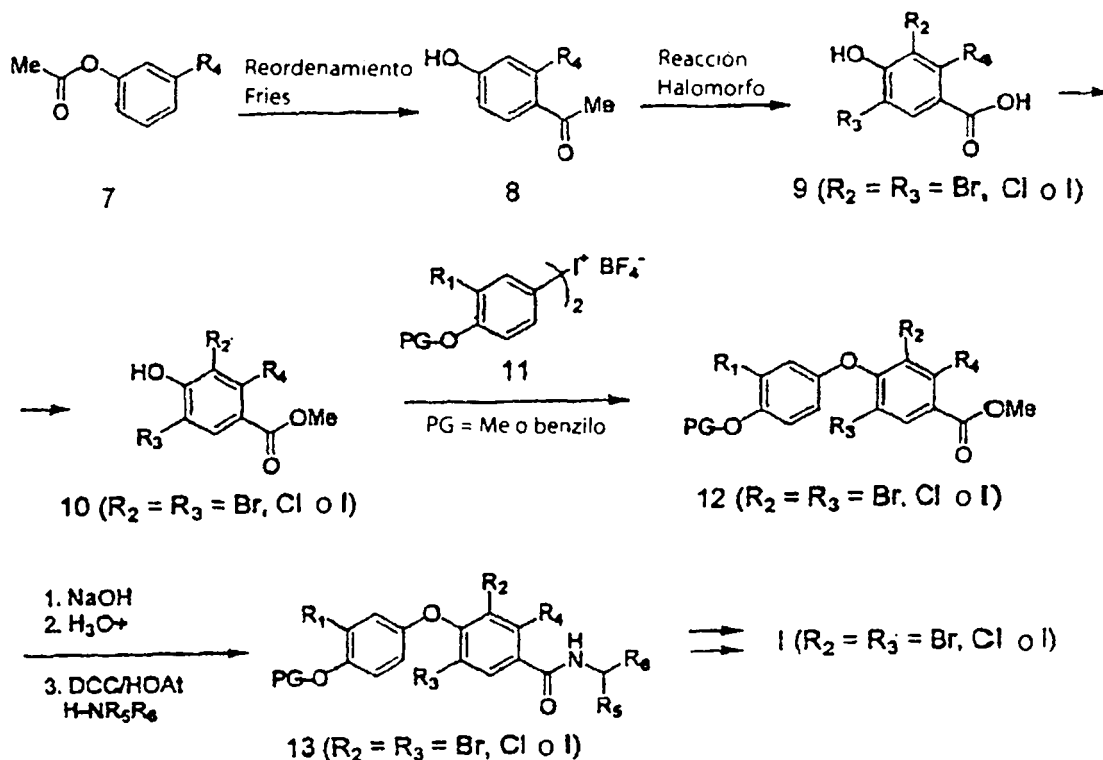
Procedimientos adicionales para sintetizar compuestos de fórmula I en los que X = O, se describen generalmente en la literatura (D.M.B. Hickey *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 3097-3102, 1988; Z.-W. Guo *et al.*, J. Org. Chem., 62, 6700-6701, 1997; D.M.T. Chan *et al.*, Tetrahedron Lett., 39, 2933-2936, 1998; D.A. Evans *et al.*, Tetrahedron Lett., 39, 2937-2940, 1998; G. M. Salamonczyk *et al.*, Tetrahedron Lett., 38, 6965-6968, 1997; J.-F. Marcoux, J. Am. Chem. Soc., 119, 10539-10540, 1997; A.V. Kalinin *et al.*, J. Org. Chem., 64, 2986-2987, 1999).

Los procedimientos aplicables a la síntesis de compuestos de fórmula I, en los que X=O y R₂ y R₃ varían independientemente como hidrógeno, halógeno y alquilo, se describen en "Novel Thyroid Receptor Ligands and Methods, Y.-L. Li, Y. Liu, A. Hedfors, J. Malm, C. Mellin, M. Zhang, PCT Int. App. WO 9900353 A1 990107".

El Esquema 3 muestra un ejemplo de la aproximación descrita en el Esquema 1, en la que el grupo A es una función éster carboxílico y R₂ = R₃ = Br, Cl o I. Los compuestos, fácilmente disponibles, de alquil benceno meta-OH sustituidos se pueden acetilar para dar el intermediario O-acetil fenol 7, que sufre una reorganización de Fries (Shine, "Aromatic Rearrangements", American Elsevier, 72-82, 365-368, 1967) para proporcionar el intermediario acetofenona 8. El intermediario 8 se convierte al ácido carboxílico 9 utilizando la reacción de la forma halo (Chakrabarty, "Oxidation in Organic Chemistry", part C, ed. Trahanovsky, Academic Press, New York, 343-370, 1978). La esterificación del ácido 9 al éster de metilo 10 se lleva a cabo por procedimientos estándar (tal como el uso de metanol saturado con HCl). Alternativamente, se pueden utilizar otros grupos de protección de ésteres. El éster resultante 10

se acopla a la sal de yodonio 11 para dar el intermediario difenil éter 12. La conversión del grupo éster de nuevo a ácido carboxílico está seguida por el acoplamiento a una amina HNR_5R_6 , utilizando reactivos estándar tales como dicianhidrido con el catalizador HOAt para dar lugar, después de la eliminación de los grupos protectores, a compuestos de fórmula I en los que $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{Br}, \text{Cl}$ o I .

Esquema 3



Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien en una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros de asimetría en cualquiera de los átomos de carbono, que incluyen a cualquiera de los sustituyentes R. Consecuentemente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de las mismas. Los procedimientos de preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, éstos se pueden separar por procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatográficos o de cristalización fraccional.

Los compuestos de la invención son agonistas, que son preferentemente selectivos para el receptor beta de las hormonas tiroideas, y como tal son útiles en el tratamiento de la obesidad, la hipercolesterolemia y la aterosclerosis, debido a que disminuyen los niveles de LDL en suero, independientemente u opcionalmente en combinación con un fármaco modulador de lípidos tal como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un fibrato, un inhibidor de MTP, un inhibidor de la escualeno sintetasa y/o otros agentes hipolipidémicos y/o opcionalmente en combinación con un agente antidiabético; son útiles en el alivio de la depresión, independientemente u opcionalmente en combinación con un antidepresivo tal como fluoxetina y desipramina; y son útiles en la estimulación de la formación de hueso para tratar la osteoporosis, independientemente u opcionalmente en combinación con cualquier inhibidor conocido de la reabsorción de hueso, tal como alendronato sódico. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles como terapia de reemplazo en pacientes de edad avanzada con hipotiroidismo o hipotiroidismo subclínico, que corren el riesgo de complicaciones vasculares, en el tratamiento de pacientes de edad avanzada para proporcionarles un sensación de bienestar, y en tratamiento del bocio no tóxico; en el tratamiento de cáncer de tiroides papilar o folicular (independientemente o con T_4); en el tratamiento de las afecciones de piel tales como la psoriasis, en glaucoma, en enfermedad cardiovascular, tal como en la prevención o tratamiento de aterosclerosis, y en fallo congestivo del corazón.

Los compuestos de la invención se pueden emplear individualmente o en combinación con un supresor del apetito tal como sibutramina, y/o en combinación con agentes anti-obesidad tales como orlistat, y/o en combinación con un agonista β_3 , para el tratamiento de la obesidad.

Los compuestos de la invención se pueden usar también para tratar afecciones o enfermedades de la piel que implican atrofia dermal, tal como la atrofia dermal inducida por glucocorticoides, que incluye el restablecimiento de la atrofia dermal inducida por glucocorticoides tópicos, la prevención de la atrofia dermal inducida por glucocorticoides

tópicos (tales como el tratamiento simultáneo con glucocorticoides tópicos, o con un producto farmacológico que incluye un glucocorticoide, y un compuesto de la invención), el restablecimiento/prevención de atrofia dermal inducida por tratamiento sistémico con glucocorticoides, el restablecimiento/prevención de atrofia en el sistema respiratorio inducida por tratamiento local con glucocorticoides, la atrofia dermal inducida por UV, o la atrofia dermal inducida por la edad (arrugas, etc.), cicatrización de heridas, queloides, estrías, celulitis, piel áspera, daño actínico de la piel, liquen plano, ictiosis, acné, psoriasis, enfermedad de Dernier, eczema, dermatitis atópica, cloracné, pitiriasis y cicatrización de la piel.

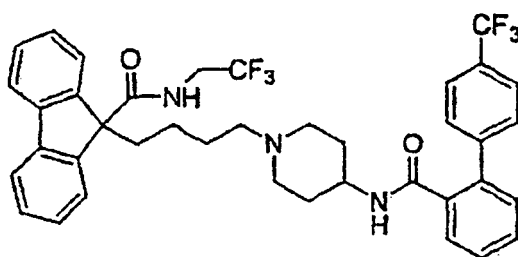
En el tratamiento de las afecciones de la piel o de enfermedades como las descritas anteriormente, los compuestos de la invención se pueden usar independientemente u opcionalmente en combinación con un retinoide tal como tretinoína o un análogo de la vitamina D, empleando cantidades como las reveladas en el PDR.

El agente hipolipidémico que se puede emplear opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención, puede incluir tiazolidinedionas, inhibidores de MTP, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados del ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del co-transportador ileal de Na⁺/ácido biliar, secuestradores del ácido biliar, y/o ácido nicotínico o derivados del mismo.

Los inhibidores de MTP empleados en esta descripción incluyen los inhibidores de MTP revelados en la Patente de EE.UU. No. 5.595.872, en la Patente de EE.UU. No. 5.739.135, en la Patente de EE.UU. No. 5.712.279, en la Patente de EE.UU. No. 5.760.246, en la Patente de EE.UU. No. 5.827.875, en la Patente de EE.UU. No. 5.885.983 y en la Solicitud de EE.UU. No. de serie 09/175.180, presentada el 20 de Octubre de 1998, ahora Patente de EE.UU. No. 5.962.440. Se prefieren cada uno de los inhibidores de MTP preferidos, revelados en cada una de las patentes y solicitudes anteriores.

Los inhibidores MTP preferidos para su utilización según la presente invención incluyen los inhibidores preferidos establecidos en las Patentes de EE.UU. No. 5.739.135 y 5.712.279 y en la Patente de EE.UU. No. 5.760.246.

El inhibidor MTP más preferido es el 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida



El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la HMG CoA reductasa que incluye, pero no se limita a, mevastatina y compuestos relacionados como se revela en la Patente de EE.UU. No. 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como se revela en la Patente de EE.UU. No. 4.231.938, prevastatina y compuestos relacionados tal como se revela en la Patente de EE.UU. No. 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados como se revela en las Patentes de EE.UU. No. 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden emplear aquí incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, revelado en la Patente de EE.UU. No. 5.354.772, cerivastatina, revelado en las Patentes de EE.UU. No. 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina, revelado en las Patentes de EE.UU. No. 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, análogos pirazol de derivados de mevalonolactona, como se revela en la Patente de EE.UU. No. 4.613.610, análogos indeno de derivados de mevalonolactona como se revela en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il sustituido)-alquil]piran-2-onas y derivados de los mismos como se revela en la Patente de EE.UU. No. 4.647.576, dicloroacetato de SC-45355 de Searle (un derivado del ácido pentanodioico sustituido en 3), análogos imidazol de mevalonolactona como se revela en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico como se revela en la Patente Francesa No. 2.596.393, derivados de pirrol 2,3-disustituídos, de furano y de tiofeno, como se revela en la Solicitud de Patente Europea No. 0221025, análogos naftilo de mevalonolactona como se revela en la Patente de EE.UU. No. 4.686.237, octahidronaftalenos tales como se revela en la Patente de EE.UU. No. 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina) como se revela en la Solicitud de Patente Europea No. 0.142.146 A2, así como otros inhibidores conocidos de la HMG CoA reductasa.

Además, el documento GB 2205837 revela compuestos de ácido fosfínico, útiles como inhibidores de la HMG CoA reductasa, adecuados para su uso aquí.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso aquí incluyen, pero no se limitan a, α -fosfono-sulfonatos revelados en la Patente de EE.UU. No. 5.712.396, los descritos por Biller *et al.*, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871, que incluyen (fosfinil-metil) fosfonatos de isopreno así como otros inhibidores de la escualeno sintetasa como se revela en la Patente de EE.UU. No. 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M. y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso aquí incluyen los pirofosfatos de terpeno, revelados por P. Ortiz de Montellano *et al.*, J. Med. Chem., 1977, 20, 234-249, el análogo A de farnesil difosfato y los análogos de presqualeno pirofosfato (PSQ-PP) como los revelados por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, los fosfinilfosfonatos descritos por McClard, R.W. *et al.*, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 y los ciclopropanos descritos por Capson, T.L., defensa de Tesis Doctoral, Junio, 1987, Dep. Med. Chem. U. de Utah, Resumen, Índice, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Sumario.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso aquí incluyen, pero no se limitan a, derivados del ácido fibrico, tales como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados como se revela en la Patente de EE.UU. No. 3.674.836, siendo preferidos probucol y gemfibrozil, los secuestrantes del ácido biliar tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Sechalex®, Policexide®), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado N-sustituido de etanolamina), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 y CL-283.546 (derivados disustituidos de urea), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tal como se revela en la Patente de EE.UU. No. 4.759.923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) e iones tal como se revela en la Patente de EE.UU. No. 4.027.009, y otros agentes reductores conocidos del colesterol en suero.

El otro agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT tal como se revela en, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi *et al.*, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137 (1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediate by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16 (1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause *et al.*, Editor (s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskowic *et al.*, Curr. Med. Chem. (1994), 1 (3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-(1-phenylcyclopentyl)methylureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout *et al.*, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción de colesterol, preferentemente SCH48461 de Schering-Plough, así como los revelados en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor del cotransportador ileal de Na⁺/ácido biliar tal como el revelado en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina y cerivastatina.

Las cantidades y dosificaciones empleadas serán las indicadas en el "Physician's Desk Reference" y/o en las patentes expuestas anteriormente.

Los compuestos de fórmula I de la invención se emplearán en una relación de peso respecto del agente hipolipidémico, el antidepresivo, y/o el inhibidor de la reabsorción de hueso y/o el supresor del apetito (cuando está presente), en el intervalo de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 0,005:1, preferentemente de aproximadamente 300:1 a aproximadamente 0,01:1.

El agente antidiabético, que se puede utilizar opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención, puede incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la glucosidasa, tiazolidinedionas y/o inhibidores de α P2 y/o agonistas de PPAR α , agonistas de PPAR γ , o agonistas dobles de PPAR α/γ , y/o inhibidores de SGLT2, o meglitinida.

El agente antidiabético puede ser un agente antihiper glucémico oral, preferentemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de las mismas.

Cuando el agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de estructura I se emplearán en una relación de peso respecto de la biguanida en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 2:1.

El agente antidiabético puede ser también, preferentemente, una sulfonilurea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (revelada en la Patente de EE.UU. No. 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otro agente antihiper glucémico que actúe sobre el canal dependiente de ATP de las células β , siendo los preferidos gliburida y glipizida.

ES 2 291 325 T3

Los compuestos de estructura I se emplearán en una relación de peso respecto de la sulfonilurea en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 10:1.

5 El agente antidiabético oral también puede ser también un inhibidor de la glucosidasa tal como acarbosa (revelado en la Patente de EE.UU. No. 4.904.769) o miglitol (revelado en la Patente de EE.UU. No. 4.639.436), que se puede administrar en una forma de dosificación oral separada.

10 Los compuestos de estructura I se emplearán en una relación de peso respecto del inhibidor de la glucosidasa en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 50:1.

15 Los compuestos de estructura I se pueden emplear en combinación con un agente antidiabético oral tiazolidinediona u otro sensibilizador a la insulina (que tiene un efecto sensibilizador a la insulina en pacientes NIDDM) tal como troglitazona (Rezulin® de Warner-Lambert, revelado en la Patente de EE.UU. No. 4.572.912.), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (revelado en la Patente de EE.UU. No. 5.594.016), GI-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722 de Pfizer) o darglitazona (CP-86325 de Pfizer).

20 Los compuestos de estructura I se emplearán en una relación de peso respecto de la tiazolidinediona en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 5:1.

25 La sulfonilurea y la tiazolidinediona, en cantidades menores de aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral, se pueden incorporar en un único comprimido con los compuestos de estructura I.

30 Los compuestos de estructura I se pueden emplear también en combinación con un agente antihiperlipémico no oral, tal como la insulina, o con un péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) tal como GLP-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37), como se revela en la Patente de EE.UU. No. 5.614.492 de Habener, que se puede administrar vía inyección intranasal o mediante dispositivos transdermales o bucales.

35 Cuando están presentes, la metformina, las sulfonilureas, tales como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida, y los inhibidores de la glucosidasa, acarbosa o miglitol, o la insulina, se pueden emplear en formulaciones como las descritas anteriormente y en cantidades y dosificaciones como las indicadas en el "Physician's Desk Reference".

40 Cuando está presente, la metformina o una sal de la misma se pueden emplear en cantidades en el intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 mg por día, que se pueden administrar en una o en varias dosis, de una a cuatro veces al día.

45 Cuando está presente, el agente antidiabético tiazolidinediona se puede emplear en cantidades en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2000 mg/día, que se pueden administrar en una o en varias dosis, de una a cuatro veces al día.

50 Cuando está presente, la insulina se puede emplear en formulaciones, cantidades y dosificaciones como las indicadas en el "Physician's Desk Reference".

55 Cuando están presentes, los péptidos GLP-1 se pueden administrar en formulaciones orales bucales, por administración nasal o parenteralmente, como se describe en las Patentes de EE.UU. No. 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224.

60 El agente antidiabético puede ser también un agonista doble de PPAR α/γ tal como el revelado por Murakami *et al.*, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998).

65 El agente antidiabético puede ser un inhibidor de $\alpha P2$ tal como el revelado en la solicitud de EE.UU. No. de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y en la solicitud provisional de EE.UU. No. 60/127.745, presentada el 5 de Abril de 1999 (expediente LA27*), empleando dosificaciones como las expuestas en este documento.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor de SGLT2 tal como el revelado en la solicitud provisional de EE.UU. No. 60/158.773 presentada el 12 de Octubre de 1999 (expediente LA0049*).

Los compuestos de fórmula I se emplearán en una relación de peso respecto del agonista PPAR α , del agonista PPAR γ , del agonista doble de PPAR α/γ , del inhibidor SGLT2 y/o del inhibidor $\alpha P2$, en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 5:1.

La dosis administrada se debe ajustar cuidadosamente según la edad, peso y afección del paciente, así como según la ruta de administración, la forma de dosificación y el régimen y el resultado deseado.

ES 2 291 325 T3

Las dosificaciones y formulaciones del agente hipolipidémico y del agente antidiabético serán como las reveladas en las distintas patentes y solicitudes discutidas anteriormente y en el PDR.

Las dosificaciones y formulaciones para otros agentes hipolipidémicos, antidepresivos, inhibidores de la reabsorción de hueso, supresores del apetito y agentes anti-obesidad empleados, cuando sea aplicable, serán como los establecidos en la última edición del "Physician's Desk Reference".

Para la administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio empleando el inhibidor de MTP en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, y preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 75 mg/kg, de una a cuatro veces al día.

Una forma dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá al inhibidor de MTP en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 400 mg, y más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces al día.

Para la administración parenteral, el inhibidor de MTP se empleará en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 8 mg/kg, de una a cuatro veces al día.

Para la administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de la HMG CoA reductasa, por ejemplo pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en dosificaciones empleadas como se indica en el "Physician's Desk Reference", tales como en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a 2000 mg, y preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 200 mg.

El inhibidor de la escualeno sintetasa se puede emplear en dosificaciones en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, y preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg.

Una forma dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la HMG CoA reductasa en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 mg, y más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg.

Una forma dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá al inhibidor de la escualeno sintetasa en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg.

Los compuestos de fórmula I y el agente hipolipidémico, antidepresivo o el inhibidor de la reabsorción de hueso, se pueden emplear juntos en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral separadas tomadas al mismo tiempo.

Las composiciones descritas anteriormente se pueden administrar en formas de dosificación como las descritas anteriormente, en una o en varias dosis, de una a cuatro veces al día. Podría ser aconsejable comenzar el tratamiento del paciente con una combinación de dosis baja e ir aumentando gradualmente a una combinación de dosis más alta.

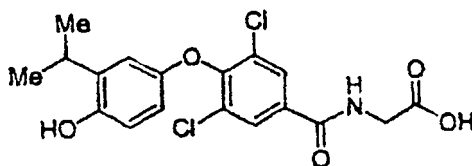
Los agentes hipolipidémicos preferidos son la pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina.

Los compuestos de fórmula I de la invención se pueden administrar, oral o parenteralmente, tal como subcutánea o intravenosamente, así como por aplicación nasal, rectalmente o sublingualmente, a varias especies de mamíferos que se sabe que sufren estas enfermedades, por ejemplo, seres humanos, gatos, perros y similares, en una cantidad efectiva, en el intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50 mg/kg y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/kg (o de aproximadamente 1 a aproximadamente 2500 mg, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 2000 mg) en un régimen de una dosis única o dividida en 2 a 4 dosis al día.

La sustancia activa se puede utilizar en una composición tal como un comprimido, cápsula, pomada, pomada hidrófila, crema, loción, solución o suspensión o en otro tipo de material portador, tal como dispositivos transdermales, dispositivos iontoforéticos, supositorios rectales, dispositivos de inhalación y similares. La composición o el portador contendrán de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg por unidad de dosificación de un compuesto de fórmula I. Éstos pueden estar compuestos, de una manera convencional, por un vehículo o portador fisiológicamente aceptable, un excipiente, un aglutinante, un conservante, un estabilizador y un aromatizante, según requiera la práctica farmacéutica aceptada.

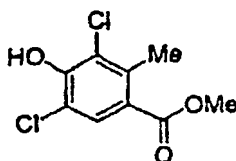
Los siguientes Ejemplos de trabajo representan las formas de realización preferidas de la presente invención.

Ejemplo 1



N-[3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-metiletil)fenoxi]benzoi]glicina

Compuesto 1A



[De P.F. Juby *et al.*, J, Med. Chem., 11, 111-117, 1968; y P.F. Juby, Patente de EE.UU. No. 3.294.813]

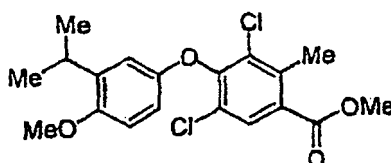
A una solución de hipoclorito sódico (120 ml) en H₂O (150 ml) enfriada en un baño de hielo y agua, se le añadió 4'-hidroxi-2'-metilacetofenona. Tras 30 minutos de enfriamiento, la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, y posteriormente se calentó a 40°C y se mantuvo a esta temperatura durante una hora. Se añadió una solución de NaHSO₃ (10 g en 100 ml de H₂O) a la mezcla. La mezcla se acidificó hasta pH 2 con HCl concentrado. Los precipitados formados se filtraron. La torta de filtración húmeda se recogió en EtOAc (400 ml) y posteriormente se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml). El extracto de EtOAc se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y se secó mediante vacío, para dar 8,826 g de ácido 3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metilbenzoico crudo, como un sólido amarillo (78% de producto deseado mediante análisis analítico por HPLC).

Una solución de ácido 3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metilbenzoico crudo (1,5 g) en HCl metanol (50 ml) se calentó a 80°C y se mantuvo a esta temperatura durante toda la noche (15 horas). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró mediante vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (100 g de gel de sílice, 20% EtOAc en hexano como eluyente) para dar 1,1033 g del éster de metilo purificado como producto (rendimiento del 69% para las dos etapas).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ) 7,89 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

MS ESI⁻ [MH]⁻ = 233, 235, 237 (100:64:10).

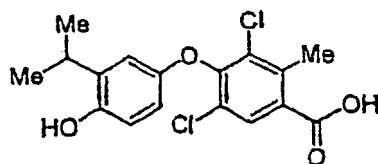
Compuesto 1B



A una mezcla en agitación de tetrafluoroborato de bis (3-isopropil-4-metoxifenil) yodonio (4,36 g, 8,51 mmol) y cobre (0,54 g, 8,50 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), se le añadió una solución de compuesto 1A (1,00 g, 4,25 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 0,87 g, 8,61 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 3 días bajo N₂. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de celite. El filtrado se concentró mediante vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (250 g de gel de sílice, 3% EtOAc en hexano como eluyente) para dar 1,56 g (95%) del producto deseado, como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ) 7,89 (s, 1H), 6,845 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,395 (dd, 1H, J = 8,8, 3,3 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,27 (septet, 1H, J = 7 Hz), 2,64 (s, 3H), 1,165 (d, 6H, J = 7,1 Hz).

Compuesto 1C

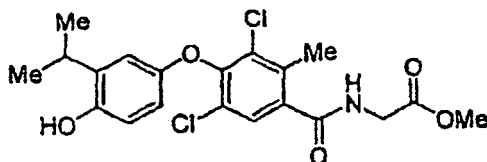


A una solución de compuesto 1B (0,88 g, 2,30 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (23 ml) enfriada en un baño de hielo y agua, se le añadió tribromuro de boro (5,83 g, 2,2 ml, 23,27 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se vertió lentamente en un matraz que contenía hielo y agua (100 ml). Tras 15 minutos de agitación, se añadió EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa de H_2O se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron y se secaron mediante vacío, para dar 0,83 g de un producto sólido ligeramente marrón (94% puro mediante análisis por HPLC).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , δ) 7,91 (s, 1H), 6,665 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,295 (dd, 1H, $J = 8,8, 3,3$ Hz), 3,23 (septet, 1H, $J = 7$ Hz), 2,63 (s, 3H), 1,155 (d, 6H, $J = 7,1$ Hz).

LC MS ESI⁻ $[\text{M}-\text{H}]^- = 353, 355, 357$ (100:64:10).

Compuesto 1D



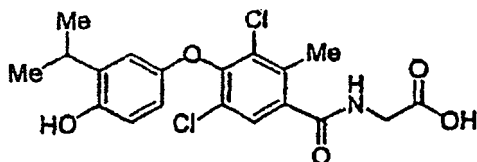
A una mezcla en agitación del compuesto 1C (0,83 g, 2,34 mmol), hidrocloreto de éster de metil glicina (0,58 g, 4,62 mmol), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,66 g, 3,44 mmol) y 1-hidroxibenzo-triazol (0,46 g, 3,44 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y DMF (3ml), enfriada en un baño de hielo y agua, se le añadió N-metilmorfolina (0,55 g, 0,6 ml, 5,46 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó agitando durante toda la noche (18 horas) bajo N_2 . Se eliminó el CH_2Cl_2 mediante vacío y el residuo se recogió en EtOAc (75 ml) y H_2O (25 ml). El extracto de EtOAc se lavó sucesivamente con 1N HCl (2x 50 ml), una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 50 ml) y una solución saturada de NaCl (2 x 50 ml). El extracto de EtOAc se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró mediante vacío, para dar 1,17 g del producto crudo, como un sólido naranja. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (50 g de gel de sílice, 40% EtOAc en hexano) para dar 0,87 g (rendimiento del 88,7%) de un sólido ligeramente rosa como producto purificado.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ) 7,44 (s, 1H), 6,825 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,325 (dd, 1H, $J = 8,8, 3,3$ Hz), 6,30 (t, 1H, $J = 5$ Hz), 4,76 (s, 1H), 4,235 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,16 (septet, 1H, $J = 7$ Hz), 2,47 (s, 3H), 1,225 (d, 6H, $J = 7,1$ Hz).

^{13}C RMN (δ) 170,00, 167,95, 150,74, 149,03, 148,19, 136,22, 135,47, 134,27, 131,94, 126,99, 126,82, 115,64, 114,00, 111,98, 52,66, 41,61, 27,39, 22,39, 17,34.

MS ESI⁻ $[\text{M}-\text{H}]^- = 424, 426, 428$ (100:64:10).

Ejemplo 1



A una solución del compuesto 1D (0,8 g, 1,88 mmol) en THF (12 ml), se le añadió una solución acuosa 1N de hidróxido de litio (6 ml, 6 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se acidificó con 1N HCl y posteriormente se extrajo con EtOAc (75 ml). El extracto de EtOAc se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y se secó mediante vacío, para dar 0,71 g del compuesto del ejemplo 1 (rendimiento del 92%).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , δ) 7,53 (s, 1H), 6,645 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,335 (dd, 1H, $J = 8,8, 3,3$ Hz), 4,07 (s, 2H), 3,25 (septet, 1H, $J = 7$ Hz), 2,46 (s, 3H), 1,145 (d, 6H, $J = 7,1$ Hz).

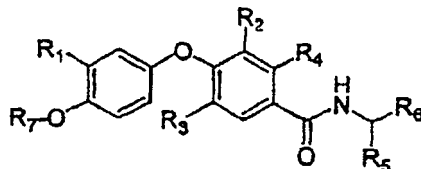
ES 2 291 325 T3

¹³C RMN (δ) 172,59, 170,91 151,39, 150,91, 150,10, 137,57, 136,44, 132,52, 128,34, 127,98, 116,36, 114,06, 113,15, 42,09, 28,21, 22,88, 17,45.

MS ESI⁻ [M-H]⁻ = 410, 412, 414 (100:64:10).

Ejemplos 2-28

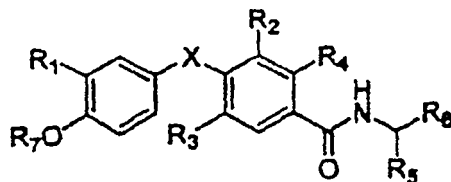
Mediante la aplicación apropiada de los procedimientos descritos anteriormente, combinados con los descritos para ejemplos análogos encontrados en "Novel Thyroid Receptor Ligands and Methods", Y.-L. Y. Liu, A. Hedfors, J. Malm, C. Mellin, M. Zhang, solicitud internacional PCT WO 9900353 A1 990107, se prepararon los Ejemplos 2-28, descritos en la tabla a continuación.



Es.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
2	i-Pr	Me	Me	Me	H	COOH	H
3	i-Pr	Me	Br	Me	H	COOH	H
4	i-Pr	Me	Cl	Me	H	COOH	H
5	i-Pr	Me	I	Me	H	COOH	H
6	i-Pr	Br	Cl	Me	H	COOH	H
7	i-Pr	Br	I	Me	H	COOH	H
8	i-Pr	Br	Br	Me	H	COOH	H
9	i-Pr	Cl	I	Me	H	COOH	H
10	i-Pr	I	I	Me	H	COOH	H
11	i-Pr	H	Me	Me	H	COOH	H
12	i-Pr	H	Br	Me	H	COOH	H
13	i-Pr	H	Cl	Me	H	COOH	H
14	i-Pr	H	I	Me	H	COOH	H
15	i-Pr	Cl	Cl	CF3	H	COOH	H
16	i-Pr	Br	Br	CF3	H	COOH	H
17	i-Pr	Cl	Cl	Et	H	COOH	H
18	i-Pr	Br	Br	Et	H	COOH	H
19	i-Pr	Cl	Cl	n-Pr	H	COOH	H
20	i-Pr	Br	Br	n-Pr	H	COOH	H
21	Br	Cl	Cl	Me	H	COOH	H
22	Me	Br	Br	Me	H	COOH	H
23	n-Bu	Cl	Cl	Me	H	COOH	H
24		Cl	Cl	Me	H	COOH	H
25	i-Pr	Cl	Cl	Me	Me	COOH	H
26	i-Pr	Br	Br	Me	Me	COOH	H
27	i-Pr	Cl	Cl	Me	H	COOEt	H
28	i-Pr	Br	Br	Me	H	COOEt	H
29	i-Pr	Cl	Cl	Me	H	COOH	Acetilo

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en la que:

X es oxígeno (-O-);

R₁ es halógeno, trifluorometilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R₂ y R₃ son el mismo o diferente y son hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, siendo al menos uno de R₂ y R₃ distinto de hidrógeno;

R₄ es metilo, etilo, n-propilo o trifluorometilo;

R₅ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₆ es un ácido carboxílico, o un éster del mismo, o un profármaco del mismo;

R₇ es hidrógeno o un grupo alcanoilo o aroilo u otro grupo capaz de bioconversión para generar la estructura libre de fenol (en la que R₇ = H);

incluyéndose todos los estereoisómeros del mismo, un profármaco del mismo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según se definió en la Reivindicación 1, en el que R₅ es hidrógeno.

3. El compuesto según se definió en la Reivindicación 2, en el que R₁ es isopropilo.

4. El compuesto según se definió en la Reivindicación 2, en el que R₂ y R₃ son, cada uno de ellos independientemente, halógeno.

5. El compuesto según se definió en la Reivindicación 2, en el que R₂ y R₃ son, cada uno de ellos independientemente, un grupo alquilo.

6. El compuesto según se definió en la Reivindicación 2, en el que uno de R₂ y R₃ es halógeno y el otro es un grupo alquilo.

7. El compuesto según se definió en la Reivindicación 2, en el que uno de R₂ y R₃ es halógeno y el otro es hidrógeno.

8. El compuesto según se definió en la Reivindicación 2, en el que uno de R₂ y R₃ es alquilo y el otro es hidrógeno.

9. El compuesto según se definió en la Reivindicación 2, en el que R₂ y R₃ son, independientemente, Cl, Br, metilo o etilo.

10. El compuesto según se definió en la Reivindicación 2, en el que R₄ es trifluorometilo o metilo.

11. El compuesto según se definió en la Reivindicación 2, en el que R₄ es metilo.

12. El compuesto según se definió en la Reivindicación 1, en el que

R₁ es un halógeno, trifluorometilo, o un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₂ y R₃ son, independientemente, bromo, cloro o metilo;

R₄ es metilo o trifluorometilo;

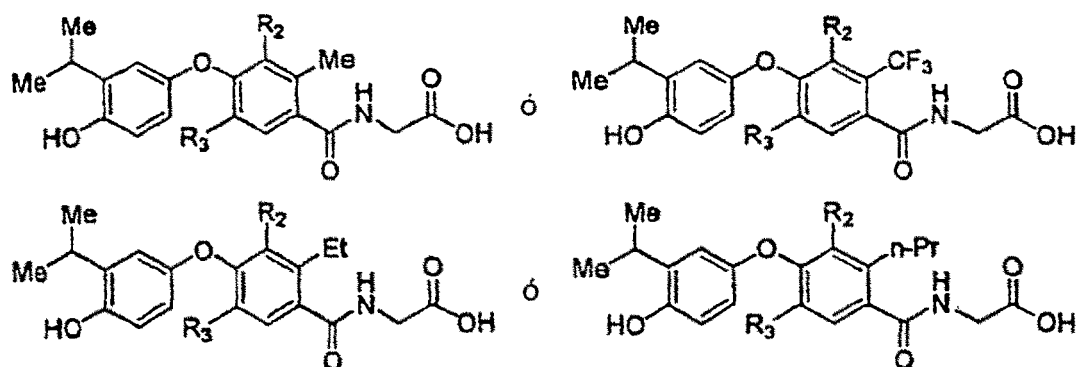
R₅ es hidrógeno;

R₆ es carboxilo; y

R₇ es hidrógeno.

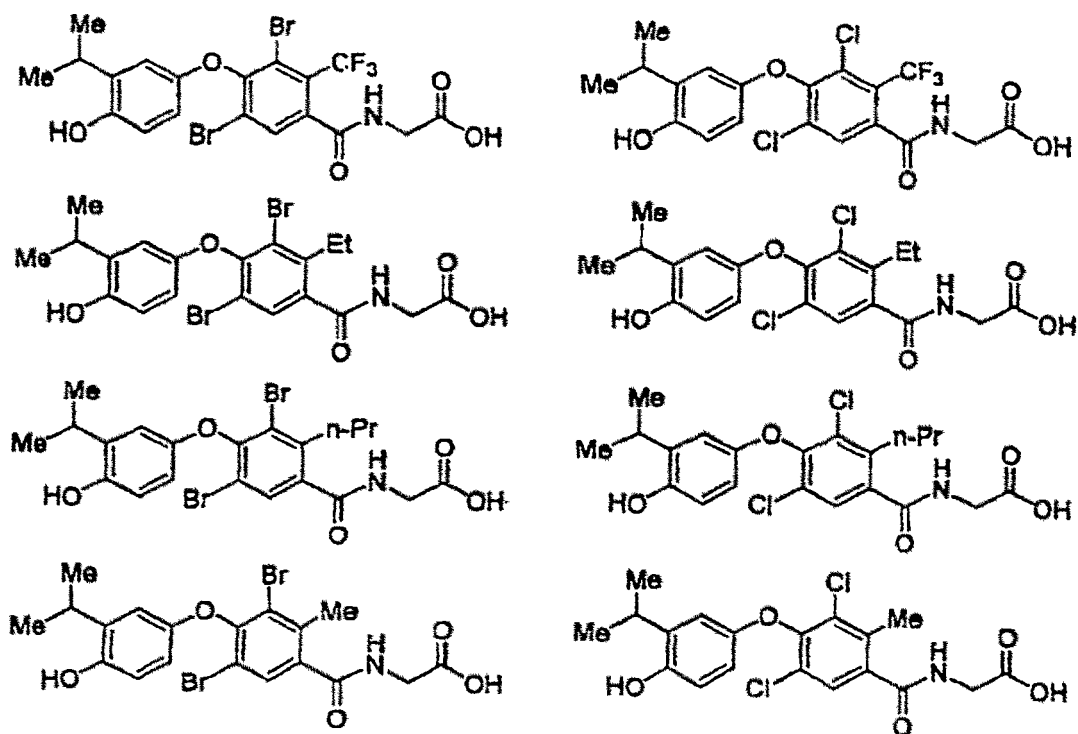
13. El compuesto según se definió en la Reivindicación 12, en el que R₁ es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

14. El compuesto según se definió en la Reivindicación 2, que tiene la estructura



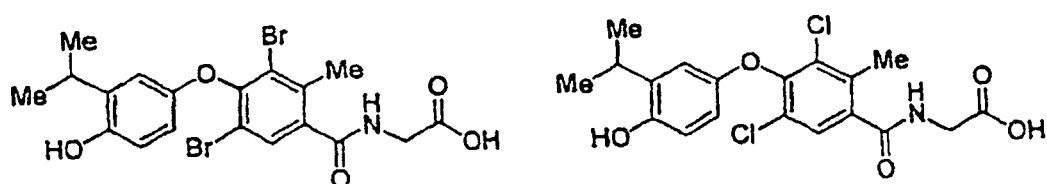
o un éster de alquilo del mismo.

15. El compuesto según se definió en la Reivindicación 1, que tiene la estructura



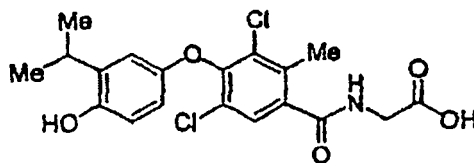
o un éster de alquilo del mismo.

16. El compuesto según se definió en la Reivindicación 1, que tiene la estructura



o un éster de alquilo del mismo.

17. El compuesto según se definió en la Reivindicación 1, que es



18. El uso de un compuesto según se definió en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, para la fabricación de un medicamento para prevenir, inhibir o tratar una enfermedad asociada con una disfunción del metabolismo, o que es dependiente de la expresión de un gen regulado por T_3 , siendo la enfermedad asociada con la disfunción del metabolismo, o que es dependiente de la expresión de un gen regulado por T_3 , obesidad, hipercolesterolemia, aterosclerosis, depresión, osteoporosis, hipotiroidismo, bocio, cáncer tiroideo, glaucoma, arritmia cardíaca, fallo congestivo del corazón, o una afección o enfermedad de la piel.

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto, según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. El uso según la Reivindicación 18 en el que la afección o enfermedad de la piel es atrofia dermal, contusiones post-quirúrgicas provocadas por reconstrucción por láser, queloides, estrías, celulitis, piel áspera, daño actínico de la piel, liquen plano, ictiosis, acné, psoriasis, enfermedad de Dermier, eczema, dermatitis atópica, cloracné, pitiriasis y cicatrización de la piel.

21. El uso de un compuesto, según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, en combinación con un retinoide o un análogo de la vitamina D para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad de la piel.

22. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto, según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, y un agente hipolipidémico, un agente antidiabético, un antidepresivo, un inhibidor de la reabsorción de hueso, un supresor del apetito y/o un agente anti-obesidad.

23. La combinación, según se definió en la Reivindicación 22, en la que el agente hipolipidémico es una tiazolidinediona, un inhibidor de MTP, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un derivado del ácido fíbrico, un inhibidor de ACAT, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor del co-transportador ileal de Na^+ /ácido biliar, un secuestrador del ácido biliar, y/o ácido nicotínico o un derivado del mismo.

24. La combinación, según se definió en la Reivindicación 22, en la que el agente hipolipidémico es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina y cerivastatina.

25. La combinación, según se definió en la Reivindicación 22, en la que el compuesto está presente en una relación de peso respecto del agente hipolipidémico o del agente antidiabético en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 300:1.

26. La combinación, según se definió en la Reivindicación 22, en la que el agente antidiabético es una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de la glucosidasa, una tiazolidinediona, un sensibilizador a la insulina, un péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) o insulina.

27. La combinación, según se definió en la Reivindicación 26, en la que el agente antidiabético es metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y/o insulina.