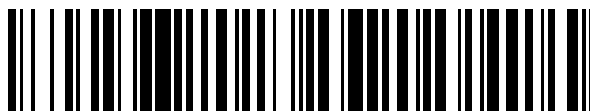


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 422**

51 Int. Cl.:

C07C 323/60 (2006.01)

C07C 59/68 (2006.01)

C07C 323/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2005** **E 05796712 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015** **EP 1791812**

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

30 Prioridad:

15.09.2004 US 609942 P

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

26.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 561 422 T3

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

Ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos y análogos**DESCRIPCIÓN**

La invención incluye ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos y análogos, composiciones que los contienen, y métodos de uso de los mismos.

Antecedentes

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son sensores metabólicos que regulan la expresión de genes implicados en la homeostasis de la glucosa y de los lípidos. Los agonistas del subtipo PPAR α , tales como LOPID[®] (gemfibrozilo) y TRICOR[®] (fenofibrato), y agonistas del subtipo PPAR γ , tales como AVANDIA[®] (maleato de rosiglitazona), se usan para el tratamiento de dislipidemia y diabetes, respectivamente. Otro miembro de esta familia de receptores nucleares, el receptor delta activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR delta o PPAR δ), también es un factor de transcripción necesario informado por participar en la regulación de genes que participan en el metabolismo de los lípidos y el consumo de energía. Se ha mostrado que PPAR delta actúa de receptor de "entrada" que modula la expresión de los otros PPAR (Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99(5): 2613-2618). Cada subtipo de receptor tiene una distribución distinta en el tejido: 1) PPAR α muestra la mayor expresión en el hígado, 2) PPAR γ aparece principalmente en tejido adiposo, y 3) PPAR δ tiene la distribución más amplia – ubicuamente en rata adulta (Braissant et al., 1996, Endocrinology 137(1): 354-366) y en todos los tejidos humanos probados hasta la fecha, que incluyen hígado, riñón, tejido adiposo abdominal y músculo esquelético (Auboeuf et al., 1997, Diabetes 46(8):319-1327).

El receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR alfa o PPAR α) es un factor de transcripción necesario que regula genes relacionados con el metabolismo de los ácidos grasos y la acción de insulina. Los genes regulados por PPAR alfa incluyen enzimas que participan en la beta-oxidación de los ácidos grasos, la proteína de transporte de ácidos grasos hepática, y apo A1, un componente importante de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los agonistas selectivos de PPAR alfa de alta afinidad aumentan la oxidación de ácidos grasos hepáticos, que a su vez disminuye los triglicéridos y ácidos grasos libres circulantes.

Ejemplos de agonistas de PPAR alfa conocidos útiles de diversas maneras para hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis incluyen fibratos tales como fenofibrato (Fournier), gemfibrozilo (Parke-Davis/Pfizer, Mylan, Watson), clofibrato (Wyeth-Ayerst, Novopharm), bezafibrato y ciprofibrato y ureidofibratos tales como GW 7647, GW 9578 y GW 9820 (GlaxoSmithKline).

La diabetes es una enfermedad causada, o contribuida, por múltiples factores y caracterizada por hiperglucemia que puede asociarse a elevada mortalidad y prematura debido a un elevado riesgo de enfermedades microvasculares y macrovasculares tales como nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome del ovario poliquístico (PCOS), hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca. La diabetes de tipo I (IDDM) resulta de deficiencia genética de insulina, la hormona que regula el metabolismo de la glucosa. La diabetes de tipo II se conoce como diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), y es debida a una profunda resistencia al efecto regulador de la insulina sobre la glucosa y el metabolismo de los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, es decir, músculo, hígado y tejido adiposo. Esta resistencia a la insulina o reducida sensibilidad a la insulina produce la activación insuficiente por la insulina de la captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en el músculo y la inadecuada represión por la insulina de la lipólisis en tejido adiposo, además de producción de glucosa y secreción en el hígado. Muchos diabéticos de tipo II también son obesos, y se cree que la obesidad produce y/o agrava muchos problemas de salud y sociales tales como enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, apnea del sueño obstructiva, gota, hiperlipidemia, osteoartritis, fertilidad reducida y función psicosocial alterada.

Se ha sugerido que una clase de compuestos, las tiazolidindionas (glitazonas), son capaces de mejorar muchos síntomas de NIDDM por unión a la familia de receptores del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Aumentan la sensibilidad de la insulina en músculo, hígado y tejido adiposo en varios modelos animales de NIDDM, produciendo la corrección de los elevados niveles de glucosa en plasma, triglicéridos y ácidos grasos libres no esterificados sin ninguna manifestación de hipoglucemia. Sin embargo, se han producido efectos no deseables en estudios en animales y/o humanos que incluyen hipertrofia cardíaca, hemodilución y toxicidad hepática.

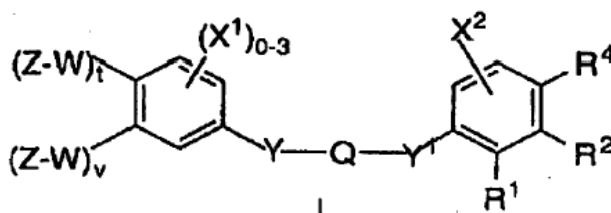
Muchos agonistas de PPAR γ actualmente en desarrollo tienen un anillo de tiazolidindiona como elemento estructural común. Se ha demostrado que los agonistas de PPAR γ son extremadamente útiles para el tratamiento de NIDDM y otros trastornos en los que participa la resistencia a la insulina. Troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona han sido autorizadas para el tratamiento de diabetes de tipo II en los Estados Unidos. También hay alguna indicación de que los derivados de tiazolidindiona que contienen bencimidazol pueden usarse para tratar trastorno del intestino irritable (IBD), inflamación y cataratas (documento JP 10195057).

La enfermedad cardiovascular (CVD) es predominante en el mundo y frecuentemente está asociada a otros estados de enfermedad tales como diabetes y obesidad. Muchos estudios de poblaciones han intentado identificar los factores de riesgo de CVD; de estos, se considera que altos niveles en plasma de colesterol por lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), altos niveles en plasma de triglicéridos (>200 mg/dl) y bajos niveles de colesterol por lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) están entre los más importantes. Actualmente, hay algunas terapias que se dirigen a HDL-C bajo y triglicéridos.

Recientemente, se han publicado potentes ligandos para PPAR δ , proporcionando un mejor entendimiento de su función en el metabolismo de los lípidos. El efecto principal de estos compuestos en ratones db/db (Leibowitz et al., 2000, FEBS Lett. 473(3):333-336) y monos rhesus obesos (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9):5306-5311) fue un aumento en el colesterol por lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y una disminución en los triglicéridos, con poco efecto sobre la glucosa (aunque los niveles de insulina fueron reducidos en monos). HDL-C elimina el colesterol de las células periféricas mediante un proceso llamado transporte inverso del colesterol. La primera etapa y limitante de la velocidad, una transferencia de colesterol celular y fosfolípidos del componente de apolipoproteína A-I de HDL, está mediada por el transportador A1 del casete de unión a ATP (ABCA1) (Lawn et al., 1999, J. Clin. Investigation 104(8): R25-R31). Se ha mostrado que la activación de PPAR δ aumenta el nivel de HDL-C mediante la regulación transcripcional de ABCA1 (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9): 5306-5311). Mediante la inducción de la expresión de ARNm de ABCA1 en macrófagos, los agonistas de PPAR δ pueden aumentar los niveles de HDL-C en pacientes y eliminar el exceso de colesterol de los macrófagos cargados de lípidos, inhibiendo así el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. La terapia existente para hipercolesterolemia incluye los fármacos de estatinas, que disminuyen LDL-C, pero muestran poco efecto sobre HDL-C, y los fibratos, los agonistas de PPAR α que tienen baja potencia e inducen solo modesta elevación de HDL-C. Además, al igual que los fibratos, los agonistas de PPAR δ también pueden reducir los triglicéridos, un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular y diabetes. Se ha mostrado que el elevado nivel de ácidos grasos libres contribuye a resistencia a la insulina y progresión de diabetes (Boden, G. PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN PHYSICIANS (1999 Mayo-Junio), 111(3), 241-8).

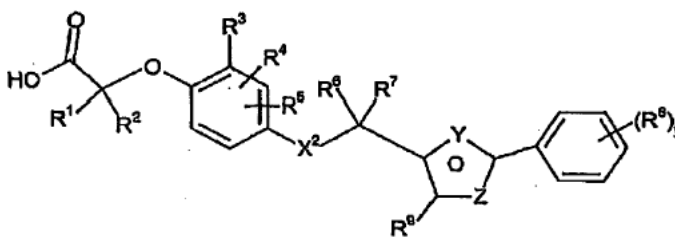
Ejemplos de agonistas de PPAR delta conocidos útiles de diversas maneras para hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis incluyen L-165041 (Leibowitz et al., 2000) y GW501516 (Oliver et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2001), 98(9), 5306-5311). El tratamiento de monocitos THP-1 diferenciados con GW501516 indujo la expresión de ARNm de ABCA1 y la potenciada salida de colesterol de estas células.

El documento WO 97/28115 desvela compuestos de fórmula (A), que son supuestos agentes antiobesidad y antidiabéticos.



formula (A)

El documento WO 02/062774 desvela compuestos de fórmula (B), que son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con PPAR.



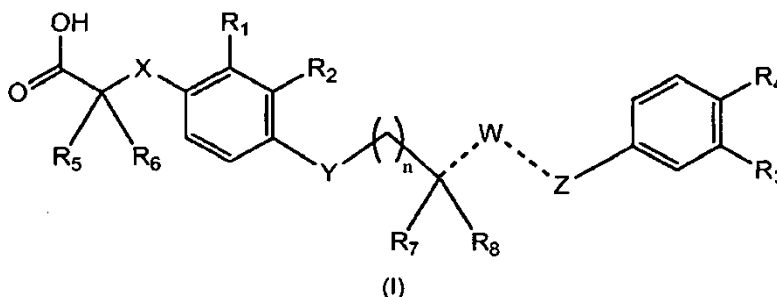
formula (B)

Studies on Antihyperlipidemic Agents, II. Synthesis and biological activities of 2-chloro-3-arylpropionic acids, Kawamatu et al, *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* 30 (I), Nr. 4 (1980) se refiere a estudios sobre agentes antihiperlipidémicos, en particular derivados de ácidos β -arilpropiónicos α -sustituídos.

- 5 El documento DE 3026924 se refiere a derivados de 1,3-difenoxipropan-2-ol, procesos para su preparación y medicinas que los contienen.

Resumen de la invención

- 10 La invención incluye compuestos de la siguiente fórmula (I):



en la que

- 25 X está seleccionado de un enlace covalente, S u O;
 Y es S u O;
 ----- W ----- representa un grupo seleccionado de -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂CH= y -CH=CH-;
 Z está seleccionado de O, CH y CH₂, siempre que Y sea O, Z es O;
 30 R₁ y R₂ están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno y NR_aR_b en la que R_a
 y R_b son independientemente H o alquilo C₁₋₃;
 R₃ y R₄ están seleccionados independientemente de H, halógeno, ciano, hidroxilo, acetilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄
 y NR_cR_d en la que R_c y R_d son independientemente H o alquilo C₁₋₃, a condición de que R₃ y R₄ no sean ambos
 H;
 35 R₅ y R₆ están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₈ y alquilo C₁₋₈ sustituido, a condición de que
 R₅ y R₆ no sean ambos H;
 R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₇, alqueno C₂₋₇, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o alcoxi
 C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅;
 R₈ es H; y
 n es 1 o 2;

- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que

- “alquilo” y “alcoxi” están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados
 de: halógeno; hidroxilo; amino; alcoxi; nitro; alquilo; ciano; fenilo; heteroarilo; heterociclilo; fenoxi; heteroariloxi;
 45 heterociclioxi; tioalquilo; tiofenilo; y carboxilo;
 “alqueno” está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de ciano-
 y tio-; y
 “arilo” está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo
 C₁₋₈; alcoxi C₁₋₈; alquilo C₁₋₈ fluorado; alcoxi C₁₋₈ fluorado; halógeno; ciano; alquil C₁₋₈-carbonilo; carboxilo;
 50 hidroxilo; amino; nitro; alquil C₁₋₄-amino; dialquil C₁₋₄-amino; y fenilo sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituido en el que
 los sustituyentes en el fenilo están seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈; alcoxi C₁₋₈; alquilo C₁₋₈
 fluorado; alcoxi C₁₋₈ fluorado; halógeno; ciano; acetilo; carboxilo; hidroxilo; amino; nitro; alquilamino; dialquilamino y
 heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
 55 “heteroarilo” está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₈; halógeno;
 y arilo.

La invención también incluye composiciones que incluyen uno o más compuestos de fórmula (I) y un vehículo o
 excipiente farmacéutico.

- 60 Estas composiciones y los métodos a continuación pueden incluir además agentes farmacéuticamente activos
 adicionales, tales como agentes hipolipemiantes o agentes hipotensores.

- Otro aspecto de la invención incluye compuestos de fórmula (I) para su uso en diversos métodos de tratamiento,
 prevención o inhibición de la progresión de una afección directamente o indirectamente mediada por PPAR delta.
 65 Dicha afección incluye, pero no se limita a, diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario
 poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, trastorno del intestino irritable, inflamación,

cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerosis, obesidad, y otros trastornos relacionados con el metabolismo de los lípidos y complicaciones de la homeostasis de energía de los mismos.

Otra realización de la presente invención es compuestos de fórmula (I) para su uso en un método de inhibición de la aparición y/o inhibición de la progresión de una afección mediada por PPAR delta, comprendiendo dicho método administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición descrita en el presente documento.

Ejemplos de afecciones que pueden tratarse con un agonista de PPAR-delta incluyen, sin limitación, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad. La dislipidemia incluye hipertrigliceridemia, e hiperlipidemia mixta. Por ejemplo, la dislipidemia (incluyendo hiperlipidemia) puede ser una o más de las siguientes afecciones: HDL bajas (< 35 o 40 mg/dl), triglicéridos altos (> 200 mg/dl) y LDL altas (> 150 mg/dl).

Características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la discusión detallada, ejemplos y reivindicaciones de a continuación.

Descripción detallada

La invención incluye composiciones que contienen compuestos de fórmula (I) en la sección Resumen anterior, y métodos de su uso.

Los compuestos preferidos de la invención son agonistas de PPAR delta que tienen al menos una y preferentemente dos o tres de las siguientes características cuando se administran a pacientes con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HDL-C bajo, obesidad, diabetes y/o síndrome metabólico X: 1) aumento del nivel de HDL-C, 2) disminución de triglicéridos, 3) disminución de ácidos grasos libres, y 4) disminución de los niveles de insulina. La mejora en HDL-C y los niveles de triglicéridos es beneficiosa para la salud cardiovascular. Además, la disminución del nivel de triglicéridos y ácidos grasos libres contribuye a reducir la obesidad y mejorar o prevenir la diabetes.

PPAR delta, que se expresa ubicuamente, puede actuar de receptor de la entrada que regula la expresión/actividad de otros receptores nucleares tales como otros PPAR. Por ejemplo, se ha mostrado que PPAR delta bloquea la adipogénesis mediada por PPAR γ y la expresión de acil-CoA oxidasa; también se ha mostrado que se asocia a los co-represores del receptor nuclear SMRT (mediador de silenciamiento para receptores retinoides y de la hormona tiroidea), SHARP (SMART y proteína represora asociada a histona desacetilasa) y HDAC (histona desacetilasa). Así, afecciones directamente mediadas por estos receptores nucleares, tales como obesidad y diabetes de tipo II, pueden estar indirectamente mediadas por PPAR delta (véase, por ejemplo, Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99(5): 2613-2618).

Algunos aspectos de la invención se refieren a tratar hipertrigliceridemia, elevar los niveles de HDL, reducir los niveles de LDL y/o reducir el colesterol total. Preferentemente, los métodos de tratamiento están asociados con mejoras en el alcance, duración o grado de los efectos secundarios, tales como edema, normalmente asociados a otras terapias existentes.

La invención se describe adicionalmente más adelante. La memoria descriptiva está dispuesta del siguiente modo: A) Términos; B) Compuestos; C) Síntesis; D) Formulación y Administración; E) Uso; F) Ejemplos biológicos; G) Otras realizaciones; y reivindicaciones.

A. Términos

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio, prevención, tratamiento o el retraso de la aparición o progresión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose.

Afecciones directamente o indirectamente mediadas por PPAR incluyen, pero no se limitan a, diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, trastorno del intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerosis, obesidad, y otros trastornos relacionados con el metabolismo de los lípidos y complicaciones de la homeostasis de energía de los mismos.

Para fines terapéuticos, el término “cantidad conjuntamente eficaz”, como se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose. Para fines profilácticos (es decir, inhibir la aparición o progresión de un trastorno), el término “cantidad conjuntamente eficaz” se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la aparición o progresión de un trastorno que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico. Así, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos en las que, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad independientemente terapéuticamente o profilácticamente eficaz; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra solo, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales según la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administran solos, pero son terapéuticas o profilácticas cuando se administran juntos.

A menos que se indique lo contrario, como se usa en el presente documento y si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, “alquilo” y “alcoxi” incluyen cadenas lineales y ramificadas que tienen 1 a 8 átomos de carbono, tales como C₁₋₆, C₁₋₄, C₃₋₈, C₂₋₅, o cualquier otro intervalo, y a menos que se indique lo contrario, incluyen tanto restos sustituidos como sin sustituir. Por ejemplo, radicales alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, metilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. Los radicales alcoxi se forman a partir de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada previamente descritos. “Alquilo” y “alcoxi” incluyen restos sin sustituir o sustituidos con una o más sustituciones, tales como entre 1 y 5, 1 y 3, o 2 y 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser los mismos (dihidroxi, dimetilo), similares (cloro, flúor), o diferentes (sustituidos con clorobencilo o aminometilo). Ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo y 3-yodociclopentilo), hidroxialquilo (tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo), aminoalquilo (tal como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo y 2-aminopropilo), alcoxilalquilo, nitroalquilo, alquilalquilo, cianoalquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliclalquilo, fenoxialquilo, heteroariloxialquilo (tal como 2-piridiloxialquilo), heterocicliloxi-alquilo (tal como 2-tetrahidropiranoxi-alquilo), tioalquilalquilo (tal como MeS-alquilo), tiofenilalquilo (tal como pH₃S-alquilo) y carboxilalquilo. Un grupo di(alquil C₁₋₃)amino incluye independientemente grupos alquilo seleccionados, para formar, por ejemplo, metilpropilamino e isopropilmetilamino, además, grupos dialquilamino que tienen dos del mismo grupo alquilo tal como dimetilamino o dietilamino.

El término “alquenilo” incluye radicales de hidrocarburo de cadena lineal y ramificada opcionalmente sustituidos como antes con al menos un doble enlace carbono-carbono (sp²). Alquenilos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos y hexa-2,4-dienilo. Radicales de hidrocarburo que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinilos en el presente documento. Alquenilo incluye cicloalquenilo. Las formas *cis* y *trans* o (E) y (Z) están incluidas dentro de la invención. “Alquenilo” puede estar sustituido con una o más sustituciones que incluyen, pero no se limitan a, cianoalquenilo y tioalquenilo.

El término “alquinilo” incluye radicales de hidrocarburo de cadena lineal y ramificada como antes con al menos un triple enlace carbono-carbono (sp). Los alquinilos incluyen etinilo, propinilos, butinilos y pentinilos. Los radicales de hidrocarburo que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinilos en el presente documento. Alquinilo no incluye cicloalquinilo.

El término “Ac”, como se usa en el presente documento, si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo (CH₃CO-). El término “acilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente que tiene un grupo carbonilo (C=O) y uno o más grupos alquilo o alquilenos. Por ejemplo, acilo C₂₋₄ incluye, sin limitación, acetilo, CH₃CH₂-(C=O)-CH₂- y CH₃CH₂CH₂-(C=O)-.

El término “halógeno” o “halo” debe incluir yodo, bromo, cloro y flúor.

Los términos “arilo” o “Ar”, como se usan en el presente documento, se refieren a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático sin sustituir o sustituido, tal como fenilo y naftilo. Si el grupo Ar o arilo está sustituido, puede tener de uno a tres sustituyentes que están seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈ fluorado (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi C₁-C₈ fluorado (por ejemplo, trifluorometoxi), halógeno, ciano, alquil C₁-C₈-carbonilo tal como acetilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquil C₁-C₄-amino (es decir, -NH-alquilo C₁-C₄), dialquil C₁-C₄-amino (es decir, -N-[alquilo C₁-C₄]₂ en la que los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes), o fenilo sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituido en el que los sustituyentes en el fenilo están seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈ fluorado, alcoxi C₁-C₈ fluorado, halógeno, ciano, acetilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquilamino, dialquilamino o heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

El término “heteroarilo”, como se usa en el presente documento, representa un sistema de anillos aromáticos

monocíclico o bicíclico de cinco o seis miembros estable, sin sustituir o sustituido, que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo heteroarilo puede unirse en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzopirazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, purínilo, pirazínilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo o triazolilo. Si el grupo heteroarilo está sustituido, el grupo heteroarilo puede tener uno a tres sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, alquilo C₁-C₈, halógeno y arilo.

El término "heterociclilo" incluye anillos no aromáticos que tienen átomos de carbono y al menos un heteroátomo (O, S, N) o resto de heteroátomo (SO₂, CO, CONH, COO) en el anillo. Un heterociclilo puede estar saturado, parcialmente saturado, ser no aromático, o estar condensado. Ejemplos de heterociclilo incluyen ciclohexilimino, imdazolidinilo, imdazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piridilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo y tienilo.

A menos que se indique lo contrario, heteroarilo y heterociclilo pueden tener una valencia que lo conecta con el resto de la molécula mediante un átomo de carbono, tal como 3-furilo o 2-imidazolilo, o mediante un heteroátomo, tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. Preferentemente, un heterociclilo monocíclico tiene entre 5 y 7 átomos de anillo, o entre 5 y 6 átomos de anillo; puede tener entre 1 y 5 heteroátomos o restos de heteroátomo en el anillo, y preferentemente entre 1 y 3, o entre 1 y 2 heteroátomos o restos de heteroátomo.

Heterociclilo y heteroarilo también incluyen anillos condensados, por ejemplo, bicíclicos, tales como aquellos opcionalmente condensados con un anillo aromático de cinco o seis miembros carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido. Por ejemplo, "heteroarilo" incluye un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno condensados con un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido. Dicho anillo aromático de cinco o seis miembros heterocíclico condensado con dicho anillo aromático de cinco o seis miembros puede contener 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno si es un anillo de seis miembros, o 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre si es un anillo de cinco miembros.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier parte en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por un experto habitual en la materia para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden ser fácilmente sintetizados por técnicas conocidas en la técnica, además de aquellos métodos expuestos en el presente documento.

Si se combinan los restos químicos, tal como en etoximetilo o feniletilo, el término se describe en la dirección de la periferia al punto de conexión del resto de la molécula. Por ejemplo, etoximetilo es CH₃CH₂OCH₂- y feniletilo es un grupo fenilo enlazado por -CH₂CH₂- al resto de la molécula (y no un grupo fenilo enlazado a la molécula con un grupo CH₃CH₂ como sustituyente en el fenilo). Si se usan paréntesis, indican una sustitución periférica.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Los compuestos de la invención se describen adicionalmente en la siguiente sección.

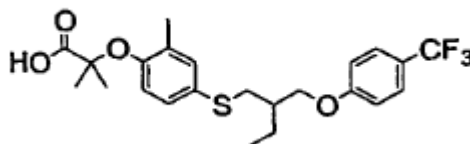
A. Compuestos

La presente invención incluye composiciones que contienen y métodos de uso de los compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente. Ejemplos incluyen aquellos compuestos en los que: (a) X es S u O; (b) X es un enlace covalente; (c) X es O; (d) Y es O; (e) Y es S; (f) Z es O; (g) Z es CH o CH₂; (h) - - - - W - - - - representa -CH₂- o -CH₂-CH₂-; (i) - - - -W- - - -representa -CH₂-; (j) - - - -W- - - -representa -CH=, -CH₂-CH= o -CH=CH-; (k) R₁ y R₂ están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, F, Cl y Br; (l) R₃ y R₄ están seleccionados independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃; (m) R₁ y R₂ están seleccionados independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl; (n) R₃ y R₄ están seleccionados independientemente de H, halógeno, ciano, hidroxilo, acilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃; (o) R₃ está seleccionado independientemente de H, F, Cl, metilo y metoxi; (p) R₄ está seleccionado independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi; (q) R₃ está seleccionado de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH y -COCH₃, y R₄ está seleccionado de H, Cl y metilo; (r) R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₇, alqueniloxi C₂₋₇, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅; (t) R₈ es H; (u) R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi; (v) R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y

metoxi, y R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo; (w) R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo, y X es un enlace covalente; (x) R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo, X es enlace covalente, Y es S, y Z es O; (y) X es O e Y es O; (z) X es O e Y es S; (aa) Y es O y Z es O; (bb) Y es S y Z es O; (cc) R₈ es H y R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₇, alquenoilo C₂₋₇, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅; (dd) R₈ es H y R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₅, alquenoilo C₂₋₅ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅; (ee) R₆ es H y R₅ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alquenoilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃; (ff) R₈ es H y R₇ está seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propenilo, isopropenilo, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo; (gg) R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi y metoxi; (hh) X es O, Y es O, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (ii) X es O, Y es S, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (jj) X es enlace covalente, Y es S, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (kk) Y es O, Z es O, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (ll) Y es S, Z es O, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (mm) R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, R₅ está seleccionado de alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₇, alquenoilo C₂₋₇, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅ y R₆ es H; (nn) X es O, Y es O, R₅ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alquenoilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃, y R₆ es H; (oo) X es O, Y es S, R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alquenoilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃, y R₈ es H; (pp) X es O, Y es O, R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, y n es 1; (qq) X es O, Y es S, R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (rr) X es O, Y es S, R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, y n = 1; o (ss) X es O, Y es S, R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alquenoilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃, R₈ es H, y n = 1; (tt) R₅ y R₆ son alquilo C₁₋₄; (uu) R₅ y R₆ son metilo; o combinaciones de los anteriores.

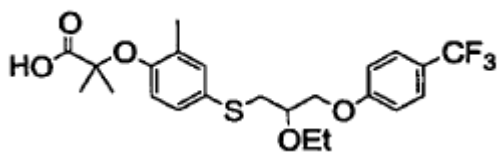
Particularmente, ejemplos de fórmula (I) incluyen aquellos compuestos en los que: (a) X es O e Y es O; (b) X es un enlace covalente y R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo; (c) X es O e Y es S; (d) X es enlace covalente, Y es S y Z es O; (e) Y es S y Z es O; (f) Y es O y Z es O; (g) R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo; (h) R₁ y R₂ están seleccionados independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl; (i) R₃ está seleccionado independientemente de H, F, Cl, metilo y metoxi; (j) R₄ está seleccionado independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorodifluorometoxi y trifluorometoxi; (k) R₃ está seleccionado de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH y -COCH₃, y R₄ está seleccionado de H, Cl y metilo; (l) R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi; (m) R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₇, alquenoilo C₂₋₇, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅; (n) R₈ es H y R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₇, alquenoilo C₂₋₇, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅; (o) R₈ es H y R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₅, alquenoilo C₂₋₅ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅; (p) R₈ es H y R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alquenoilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃; (q) R₈ es H y R₇ está seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propenilo, isopropenilo, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo, y etoxi-etilo; o combinaciones de los anteriores.

Ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I) incluyen:



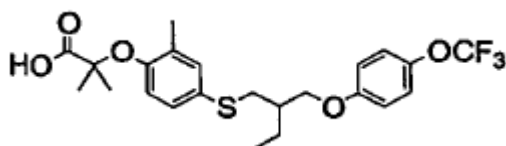
Compuesto 1

2-Metilo -2-[2-metilo-4-[2-(4-trifluorometilo-fenoximetilo)-butilsufanil]-fenoxi]-ácido propiónico



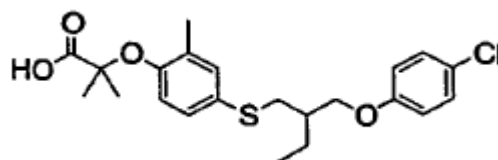
Compuesto 3

2-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometilo-fenoxi)-propilsulfanilo]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico



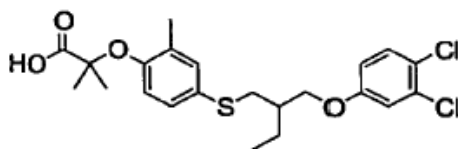
Compuesto 4

2-Metilo -2-{2-metilo-4-[2-(4-trifluorometilo-fenoximetilo)-butilsulfanil]-fenoxi}-ácido propiónico



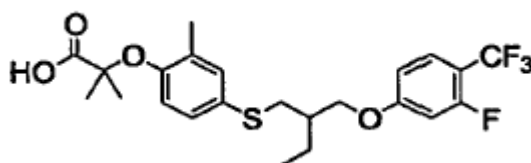
Compuesto 5

2-{4-[2-(4-Cloro-fenoximetilo)- butilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico



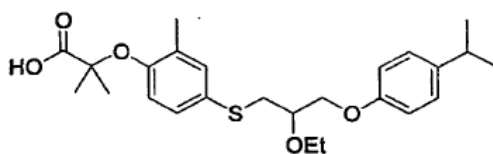
Compuesto 6

2-{4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetilo)- butilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico



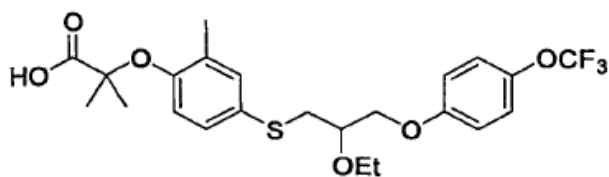
Compuesto 7

2-{4-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometilo-fenoximetilo)-butilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico



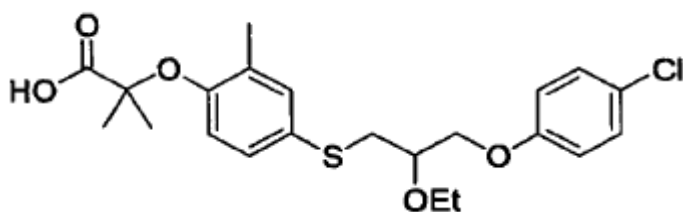
Compuesto 8

2-{4-[2-Etoxi-3-(4-isopropil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico



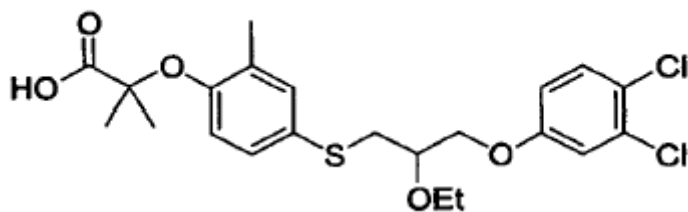
Compuesto 9

2-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometoxil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico



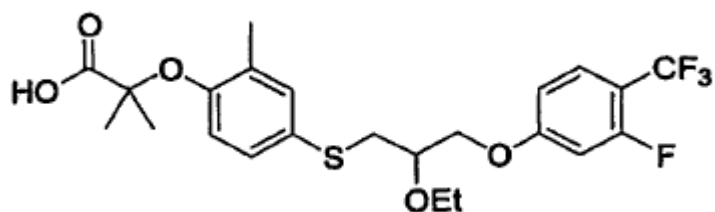
Compuesto 10

2-{4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico



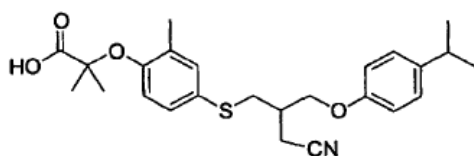
Compuesto 11

2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico



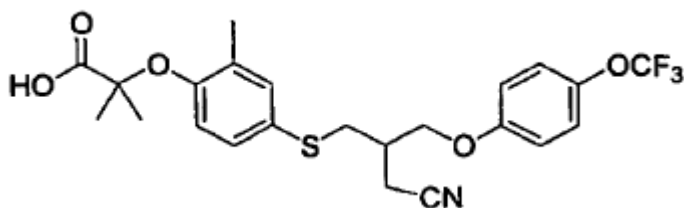
Compuesto 12

2-{4-[2-Etoxi-3-(3-fluoro-4-trifluorometil--fenoxi)-propilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico



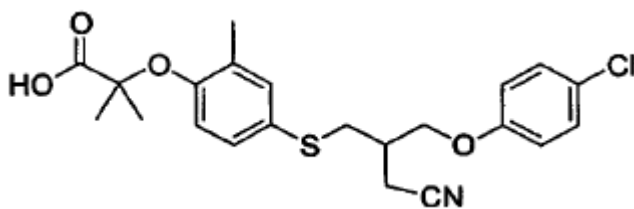
Compuesto 13

2-{4-[3-Ciano-2-(4-isopropil- fenoximetil)-propilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico



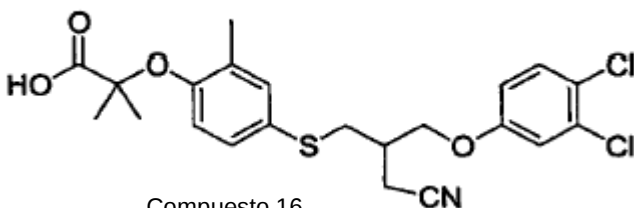
Compuesto 14

2-{4-[3-Ciano-2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-propilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo-ácido propiónico



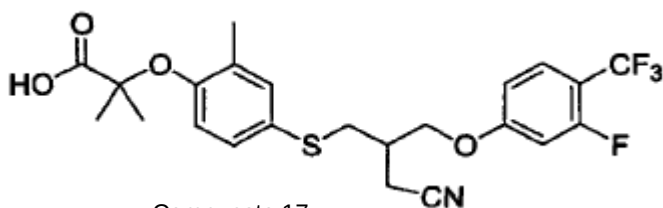
Compuesto 15

2-{4-[3-Ciano-2-(4-Cloro-fenoximetil)-3-ciano-propilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo-ácido propiónico



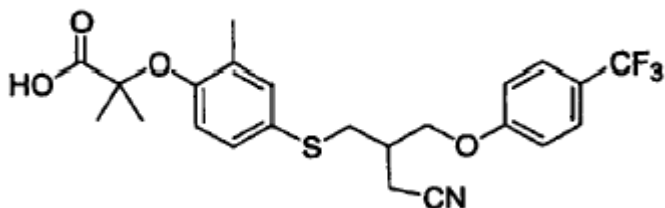
Compuesto 16

2-{4-[3-Ciano-2-(3,4-Dicloro-fenoximetil)-propilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo-ácido propiónico



Compuesto 17

2-{4-[3-Ciano-2-(3-fluoro-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo-ácido propiónico



Compuesto 18

2-{4-[3-Ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo-ácido propiónico

Ejemplos de compuestos preferidos incluyen aquellos descritos en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura
1	
2	
3	

Los compuestos farmacéuticos de la invención incluyen una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula 1.

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula 1, en las que

- (a) X es O e Y es S;
- (b) Y es S y Z es O;
- (c) R₈ es H y R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₇, alquenilo C₂₋₇, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅;
- (d) R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₅, alquenilo C₂₋₅ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅;
- (e) R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃;
- (f) R₇ está seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propenilo, isopropenilo, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo;
- (g) R₅ y R₆ son independientemente alquilo C₁₋₄;
- (h) R₅ y R₆ son metilo, R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, y metoxi;
- (i) El compuesto de la reivindicación 1 en el que X es O, Y es O, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi;
- (j) X es O, Y es S, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi;
- (k) X es enlace covalente, Y es S, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi;
- (l) Y es O, Z es O, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi;
- (m) Y es S, Z es O, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi;
- (n) R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₇, alquenilo C₂₋₇, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅, y R₈ es H;
- (o) X es O, Y es O, R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃, y R₈ es H;
- (p) X es O, Y es S, R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃, y R₈ es H;
- (q) X es O, Y es O, R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, y n es 1;
- (r) X es O, Y es S, R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi;
- (s) X es O, Y es S, R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo, R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y

metoxi, y $n = 1$;

(t) X es O, Y es S, R_1 está seleccionado de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi, R_2 está seleccionado de H, Cl y metilo, R_3 está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, R_4 está seleccionado de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi, $n = 1$, y R_5 está seleccionado de alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquenilo C_{2-4} , alqueniloxi C_{2-4} y alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{1-3} ; y R_8 es H; y

(u) combinaciones de (a) a (t), anteriores

Si los compuestos según la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden, por consiguiente, existir como enantiómeros. Si los compuestos poseen dos o más centros quirales, adicionalmente pueden existir como diaestereómeros. Debe entenderse que todos aquellos isómeros y mezclas de los mismos están englobados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretender estar englobados dentro del alcance de la presente invención.

La invención proporciona los compuestos desvelados y formas farmacéuticamente aceptables estrechamente relacionadas de los compuestos desvelados, tales como sales, ésteres, amidas, hidratos o formas solvatadas de los mismos; formas enmascaradas o protegidas; y mezclas racémicas, o formas enantioméricamente u ópticamente puras.

Sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de carboxilato (por ejemplo, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico no aromático), sales de adición de aminoácido, ésteres y amidas que están dentro de una relación beneficio/riesgo razonable, farmacológicamente eficaces y adecuados para ponerse en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Sales representativas incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato. Éstas pueden incluir cationes de metal alcalino y alcalinotérreo tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, además de cationes amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos tales como tetrametilamonio, metilamina, trimetilamina y etilamina. Véase, por ejemplo, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts". J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19. Amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención incluyen aquellas derivadas de amoniaco, alquil C_{1-6} -aminas primarias y di(alquil C_{1-6}) aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Amidas preferidas se derivan de amoniaco, alquil C_{1-3} -aminas primarias y di(alquil C_{1-2})aminas. Ésteres farmacéuticamente aceptables representativos de la invención incluyen alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{5-7} y ésteres de fenilo. Ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos.

La divulgación también incluye compuestos desvelados que tienen uno o más grupos funcionales (por ejemplo, amino o carboxilo) enmascarados por un grupo protector. Algunos de estos compuestos enmascarados o protegidos son farmacéuticamente aceptables; otros serán útiles como productos intermedios.

GRUPOS PROTECTORES DE HIDROXILO

La protección para el grupo hidroxilo incluye éteres metílicos, éteres metílicos sustituidos, éteres etílicos sustituidos, éteres bencílicos sustituidos y éteres silílicos.

Éteres metílicos sustituidos

Ejemplos de éteres metílicos sustituidos incluyen metioximetilo, metiltiommetilo, *t*-butiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, *p*-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropiranilo, 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

Éteres etílicos sustituidos

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

Éteres bencílicos sustituidos

Ejemplos de éteres bencílicos sustituidos incluyen *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-

picolilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo y S,S-dióxido de bencisotiazolilo.

Éteres silícicos

Ejemplos de éteres silícicos incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y *t*-butilmetoxifenilsililo.

Ésteres

Además de éteres, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éster. Ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, *p*-*P*-fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato(levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato(mesitoato)

Carbonatos

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

Escisión asistida

Ejemplos de escisión asistida incluyen 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, carbonato de 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato y 2-(metiltiometoximetil)benzoato.

Diversos ésteres

Ejemplos de diversos ésteres incluyen 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato (tigloato), *o*-(metoxicarbonil)benzoato, *p*-*P*-benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinotioílo y 2,4-dinitrofenilsulfonato.

Sulfonatos

Ejemplos de sulfonatos incluyen sulfato, metanosulfonato(mesilato), bencilsulfonato y tosilato.

GRUPOS PROTECTORES DE AMINO

La protección para el grupo amino incluye carbamatos, amidas y grupos protectores de -NH especiales.

Ejemplos de carbamatos incluyen carbamatos de metilo y etilo, carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos de escisión asistida, carbamatos de escisión fotolítica, derivados tipo urea y diversos carbamatos.

Carbamatos

Ejemplos de carbamatos de metilo y etilo incluyen metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo y 4-metoxifenacilo.

Etilo sustituido

Ejemplos de carbamatos de etilo sustituidos incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'- y 4'-piridil)etilo, 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo, *t*-butilo, 1-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinaamilo, 8-quinolilo, N-hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 9-antrilmetilo y difenilmetilo.

Escisión asistida

Ejemplos de escisión asistida incluyen 2-metiltoetilo, 2-metilsulfonietilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, [2-(1,3-ditianil)]metilo, 4-metiltofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, *p*-(dihidroxiboril)bencilo, 5-bencisoxazolimetilo y 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo.

5 Escisión fotolítica

Ejemplos de escisión fotolítica incluyen *m*-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo y fenil(*o*-nitrofenil)metilo.

10 Derivados tipo urea

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

15 Diversos carbamatos

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

25 Ejemplos de amidas incluyen:

Amidas

30 *N*-formilo, *N*-acetilo, *N*-cloroacetilo, *N*-tricloroacetilo, *N*-trifluoroacetilo, *N*-fenilacetilo, *N*-3-fenilpropionilo, *N*-picolinoilo, *N*-3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, *N*-benzoílo, *N*-*p*-fenilbenzoílo.

Escisión asistida

35 *N*-*o*-nitrofenilacetilo, *N*-*o*-nitrofenoxiacetilo, *N*-acetoacetilo, (*N'*-ditiobenciloxycarbonilamino)acetilo, *N*-3-(*p*-hidroxifenil)propionilo, *N*-3-(*o*-nitrofenil)propionilo, *N*-2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propionilo, *N*-2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propionilo, *N*-4-clorobutirilo, *N*-3-metil-3-nitrobutirilo, *N*-*o*-nitrocinamoilo, derivado de *N*-acetilmencionina, *N*-*o*-nitrobenzoílo, *N*-*o*-(benzoiloximetil)benzoílo y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona.

Derivados de imida cíclicos

40 *N*-ftalimida, *N*-ditiasuccinoílo, *N*-2,3-difenilmaleoílo, *N*-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaclopentano, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituída, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituída y 3,5-dinitro-4-piridonilo 1-sustituído.

45 GRUPOS PROTECTORES de -NH ESPECIALES

Ejemplos de grupos protectores de NH especiales incluyen

N-Alquil y N-arilaminas

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

55 Derivados de imina

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

60 PROTECCIÓN PARA EL GRUPO CARBOXILO

Ésteres

65 Ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, benzoato.

Éster metílicos sustituidos

- 5 Ejemplos de ésteres metílicos sustituidos incluyen 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, fenacilo, p-bromofenacilo, α -metilfenacilo, p-metoxifenacilo, carboxamidometilo y N-ftalimidometilo.

Ésteres etílicos 2-sustituidos

- 10 Ejemplos de ésteres etílicos 2-sustituidos incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, ω -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditianil-2-metilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(2'-piridil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 1-metil-1-feniletilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinamilo, α -metilcinamilo, fenilo, *p*-(metilmercapto)fenilo y bencilo.

Ésteres bencílicos sustituidos

- 15 Ejemplos de ésteres bencílicos sustituidos incluyen trifenilmetilo, difenilmetilo, bis(o-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfenil)bencilo, 4-sulfobencilo, piperonilo, 4-picolilo y *p*-P-bencilo.

Ésteres silílicos

- 25 Ejemplos de ésteres silílicos incluyen trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, *i*-propildimetilsililo, fenildimetilsililo y di-*t*-butilmetilsililo.

Ésteres activados

- 30 Ejemplos de ésteres activados incluyen tioles.

Diversos derivados

- 35 Ejemplos de diversos derivados incluyen oxazoles, 2-alquil-1,3-oxazolininas, 4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidinas, 5-alquil-4-oxo-1,3-dioxolanos, orto-ésteres, grupo fenilo y complejo de penta-aminocobalto (III).

Ésteres estanílicos

Ejemplos de ésteres estanílicos incluyen trietilestanilo y tri-*n*-butilestanilo.

C. Síntesis

- 45 La invención proporciona métodos de preparación de los compuestos desvelados según métodos sintéticos orgánicos tradicionales, además de métodos sintéticos de matriz o combinatorios. Los Esquemas A a G describen rutas de síntesis sugeridas. Usando estos esquemas, las pautas que siguen y los ejemplos, un experto en la materia puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado que están dentro de la invención. Estos métodos son representativos de los esquemas sintéticos preferidos, pero no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

- 50 Un experto en la materia reconocerá que la síntesis de los compuestos de la presente invención puede efectuarse comprando un producto intermedio o compuestos intermedios protegidos descritos en cualquiera de los esquemas desvelados en el presente documento. Un experto en la materia reconocerá adicionalmente que durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en la presente invención puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Estos grupos protectores pueden eliminarse en una etapa conveniente usando métodos conocidos de la materia.

- 60 Si los procesos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales tanto por síntesis enantioespecífica como por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros por técnicas convencionales, tales como formación de pares diaestereoméricos por formación de sal. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diaestereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

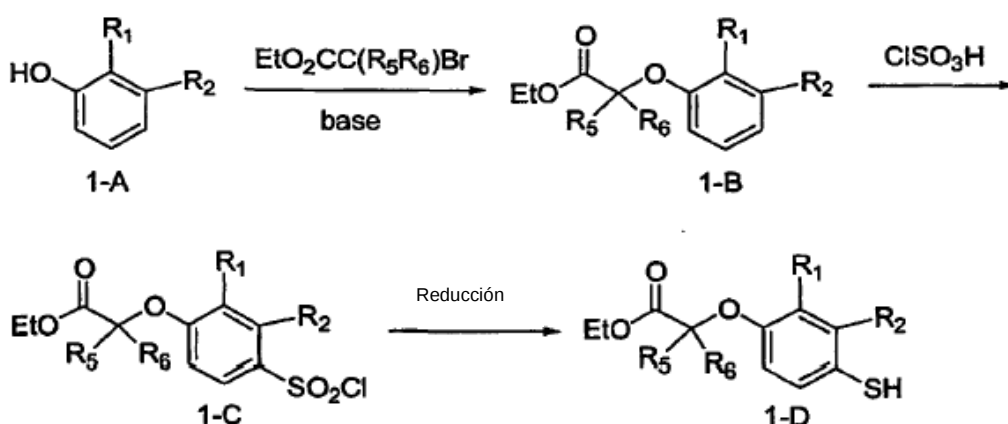
Ejemplos de las rutas de síntesis descritas incluyen los Ejemplos 1 a 7. Compuestos análogos a los compuestos diana de estos ejemplos pueden prepararse según vías similares. Los compuestos desvelados son útiles en investigación básica y como agentes farmacéuticos como se describe en la siguiente sección.

5 Orientación general

Una síntesis preferida de fórmula (I) se demuestra en los Esquemas 1-9.

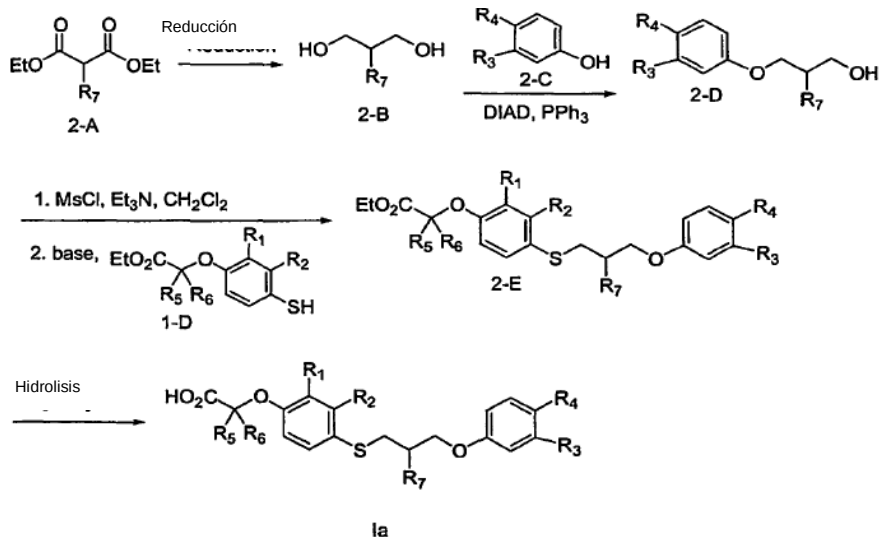
Abreviaturas o acrónimos útiles en el presente documento incluyen: AcOH (ácido acético glacial); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida); DCE (1,2-dicloroetano); DIC (clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoisopropilo); DIEA (diisopropiletilamina); DMAP (4-(dimetilamino)piridina); DMF (dimetilformamida); EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); EtOAc (acetato de etilo); LAH (hidruro de litio y aluminio); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico); NMI (1-metilimidazol); TEA (triethylamina); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahydrofurano); TMEDA (N,N,N',N'-tetrametil-etilendiamina).

Esquema 1. Síntesis de Intermedio 1-D



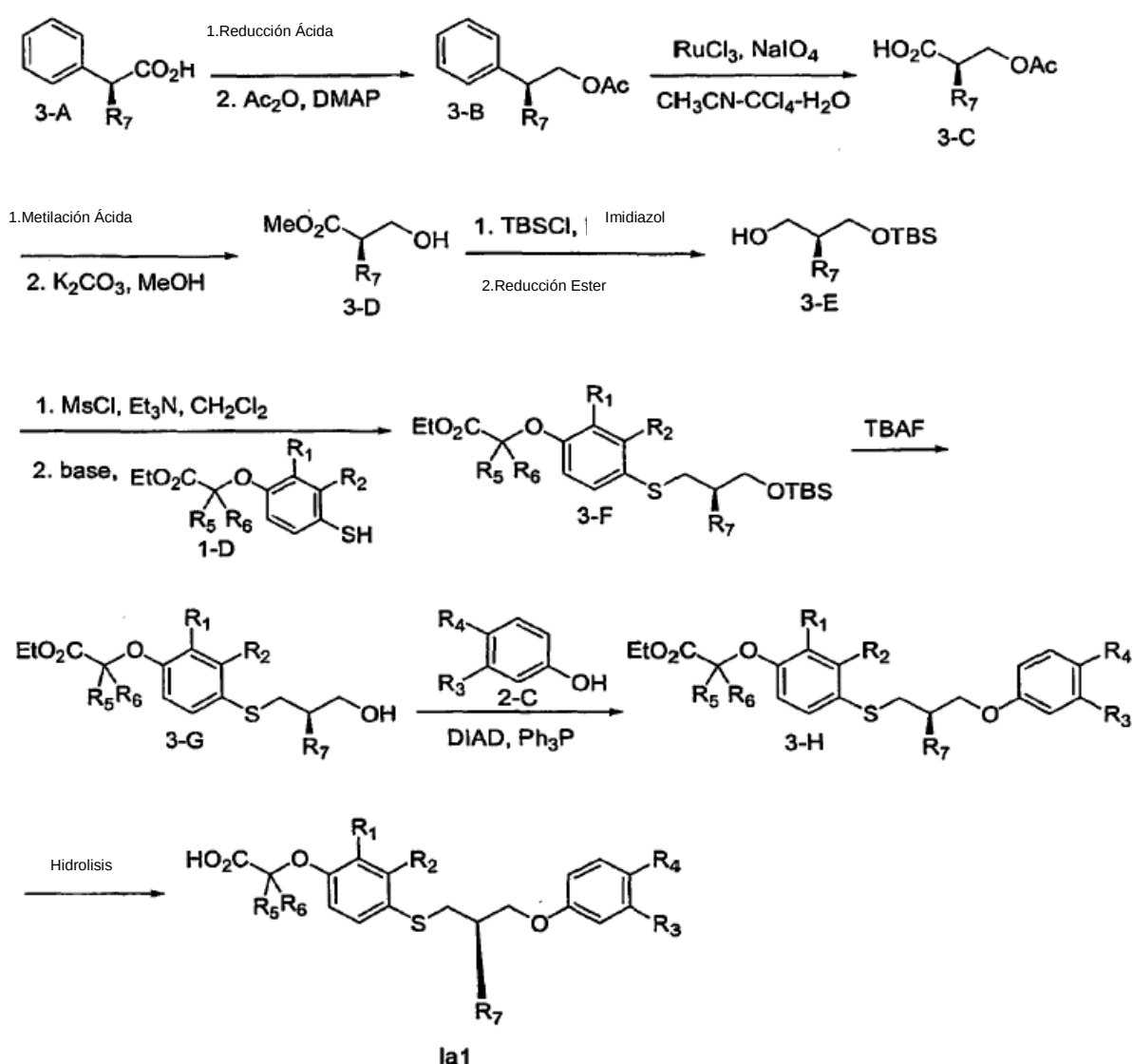
Según el Esquema 1, en el que R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se han descrito anteriormente (excepto que R_5 y R_6 no forman espirocicloalquilo C_{3-6} o espiroheterociclilo de 5 o 6 miembros), el fenol 1-A, del cual están comercialmente disponibles una variedad (tal como 3-metilfenol, 2-etilfenol, 2-propilfenol, 2,3-dimetilfenol, 2-clorofenol, 2,3-diclorofenol, 2-bromofenol y 2-aminofenol), se alquila para formar éster etílico del ácido fenoxiacético 1-B con un éster de ácido haloacético adecuado tal como éster etílico del ácido bromoacético o éster etílico del ácido 2-bromo-2-metilpropiónico, en presencia de una base apropiada tal como CS_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH, en un disolvente adecuado tal como CH_3CN o THF. La sulfonación del éster etílico del ácido fenoxiacético 1-B con un agente de sulfonación apropiado, tal como ácido clorosulfónico, se produce selectivamente en la posición para proporcionando éster etílico del ácido 4-clorosulfonilfenoxiacético 1-C. La transformación del cloruro de sulfonilo 1-C en bencenotiol 1-D se lleva a cabo usando un metal como agente reductor, tal como estaño o cinc, en un medio ácido tal como etanol o dioxano.

Esquema 2. Síntesis de Compuesto Ia



En el Esquema 2, el malonato de dietilo sustituido con R₇ 2-A se reduce a propano-1,3-diol 2-B usando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. La reacción de Mitsunobu de 2-B con fenol 2-C proporciona el compuesto 2-D empleando una triarilfosfina tal como trietilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado tal como THF. Se obtiene éster etílico del ácido fenoxiacético 2-E en dos etapas: (1) conversión del alcohol 2-D en mesilato bajo condiciones estándar empleando cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en un disolvente apropiado tal como CH₂Cl₂, y (2) alquilación de bencenotiol 1-D, preparado según el Esquema 1 anterior, con el producto intermedio de mesilato usando una base adecuada tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃, o NaH, en un disolvente apropiado tal como CH₃CN o THF, bajo nitrógeno. Bajo condiciones de saponificación estándar, el éster etílico del ácido fenoxiacético 2-E se convierte en ácido bajo nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen usar NaOH como base en un sistema acuoso de disolvente alcohólico tal como agua-metanol, o usar LiOH como base en un sistema de agua-THF más suave.

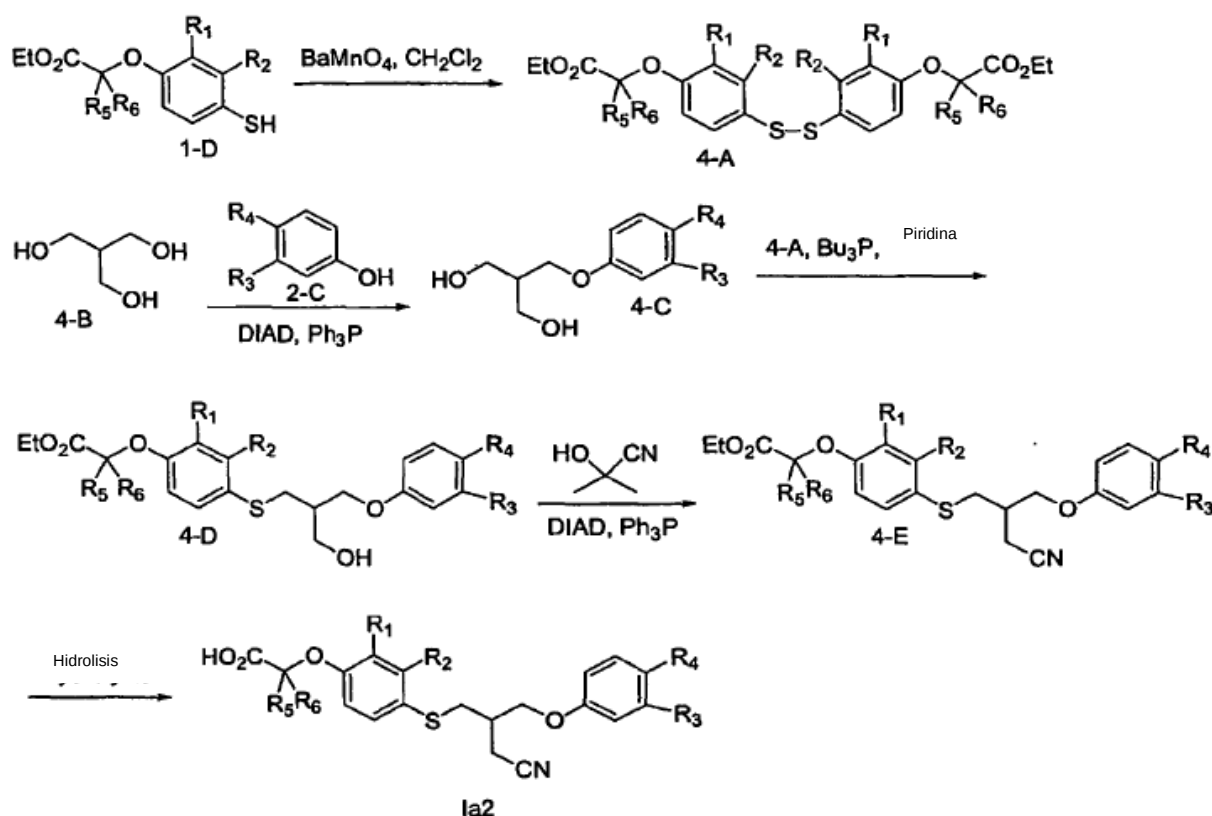
Esquema 3. Síntesis de Compuesto Ia1



En el Esquema 3, el ácido fenilacético enantioméricamente puro 3-A, del cual están comercialmente disponibles una variedad (tal como ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(-)-2-fenilpropiónico, ácido (S)-(+)-2-fenilbutírico, ácido (R)-(-)-2-fenilbutírico, ácido (+)-3-metil-2-fenilbutírico, ácido (S)-(+)-2-fenilsuccínico y ácido (R)-(-)-2-fenilsuccínico), se reduce a alcohol usando borano y el alcohol se protege posteriormente como un acetato 3-B bajo condiciones estándar conocidas en la técnica. La oxidación del grupo fenilo en 3-B a ácido 3-C se lleva a cabo empleando cantidad catalítica de cloruro de rutenio y un gran exceso de peryato de sodio en un sistema de disolventes mixtos tal como $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CCl}_4-\text{H}_2\text{O}$. El ácido 3-C se convierte en el alcohol 3-E en cuatro etapas: (1) metilación del ácido 3-C usando (trimetilsilil)diazometano como agente metilante, (2) y (3) intercambio del grupo protector de hidroxilo de acetato en 3-C a terc-butildimetilsililo en 3-E bajo condiciones convencionales muy conocidas en la técnica, y (4) reducción del éster metílico usando un agente reductor apropiado tal como hidruro de diisobutilaluminio.

El éster etílico del ácido fenoxiacético 3-F se obtiene en dos etapas: (1) conversión del alcohol 3-E en mesilato bajo condiciones estándar empleando cloruro de metanosulfonyl y trietilamina en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , y (2) alquilación de bencenotiol 1-D, preparado según el Esquema 1 anterior, con el producto intermedio de mesilato usando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH , en un disolvente apropiado tal como CH_3CN o THF, bajo nitrógeno. Después de revelar el grupo hidroxilo por eliminación del grupo terc-butildimetilsililo en 3-F, el alcohol 3-G se transforma en 3-H haciendo reaccionar con fenol 2-C bajo condiciones de Mitsunobu. Las condiciones preferidas incluyen usar una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado tal como THF. Bajo condiciones de saponificación estándar, el éster etílico del ácido fenoxiacético 3-H se convierte en el ácido 1a1 bajo nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen usar NaOH como base en un sistema acuoso de disolvente alcohólico tal como agua-metanol, o usar LiOH como base en un sistema de agua-THF más suave.

Esquema 4. Síntesis de Compuesto 1a2

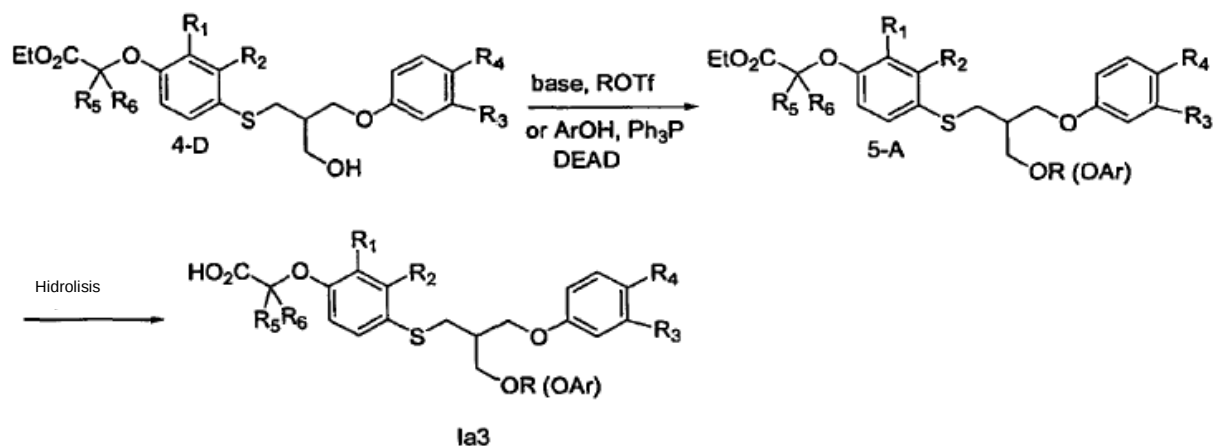


En el Esquema 4, el bencenotiol 1-D se dimeriza a disulfuro de fenilo 4-A en presencia de un agente de oxidación apropiado tal como manganato de bario.

La reacción de Mitsunobu de 2-hidroximetilpropano-1,3-diol 4-B con fenol 2-C proporciona el compuesto 4-C empleando una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado tal como THF. La formación del enlace carbono-azufre en el compuesto 4-D se lleva a cabo por reacción de Mitsunobu del diol 4-C con disulfuro de fenilo 4-A usando tri-n-butilfosfina y piridina.

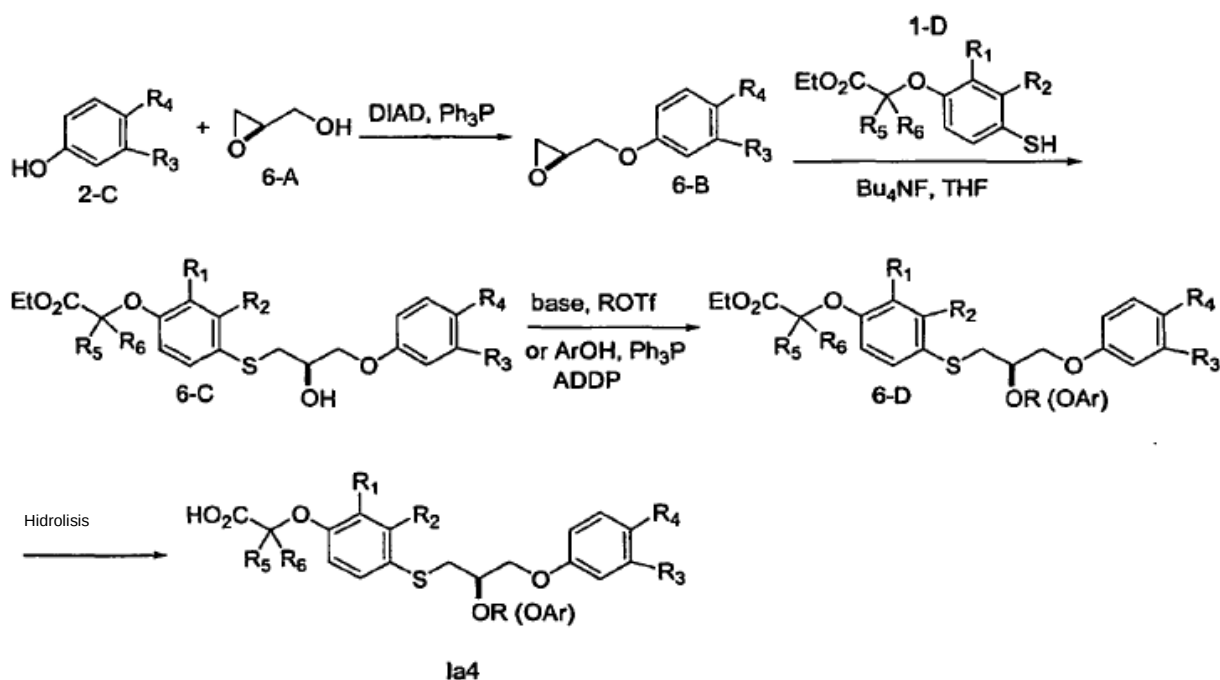
La tercera reacción de Mitsunobu de 4-D con cianohidrina de acetona convirtió el alcohol 4-D en el compuesto de ciano 4-E bajo condiciones de reacción de Mitsunobu estándar. Como es usual, la hidrólisis básica del éster etílico del ácido fenoxiacético 4-E proporciona el ácido la2.

Esquema 5. Síntesis de Compuesto la 3



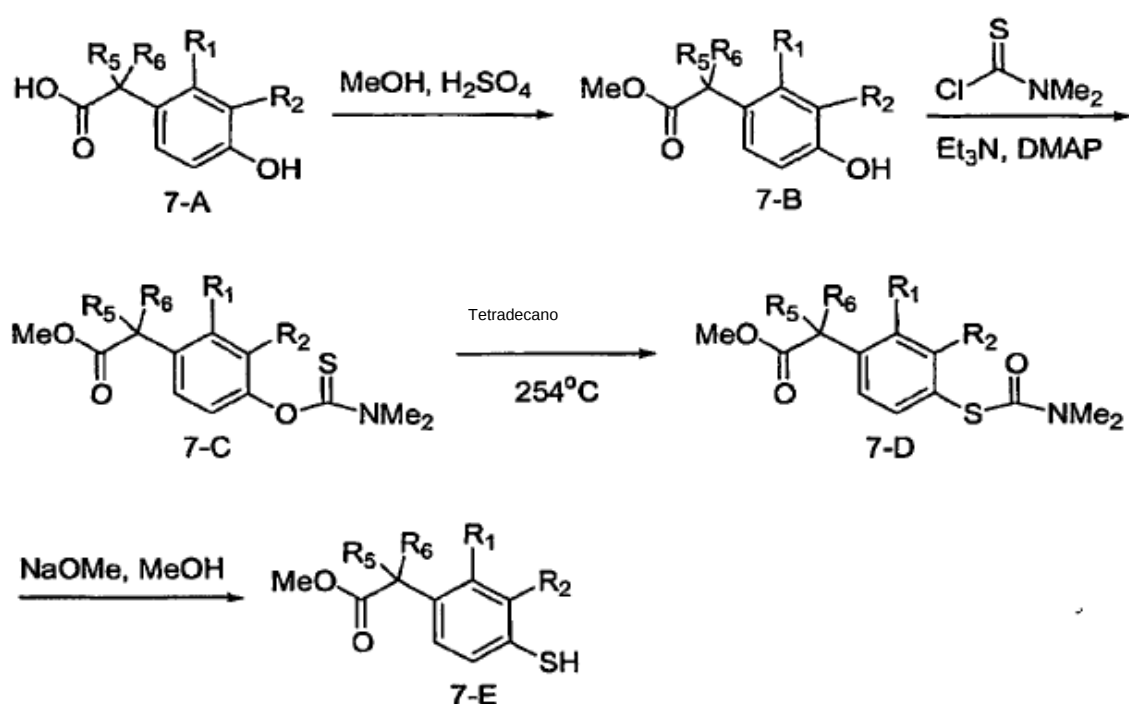
Como se muestra en el Esquema 5, en el que R es alquilo o arilo, el compuesto de éter alquílico 5-A podría prepararse por alquilación del alcohol 4-D, un producto intermedio preparado en el Esquema 4 anterior, con una variedad de agentes alquilantes tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo o haluros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio. Similarmente, podría sintetizarse éter arílico por reacción de Mitsunobu de 4-D con muchos fenoles sustituidos diferentes disponibles. Finalmente, la saponificación del éster etílico 5-A bajo condiciones estándar da el ácido la3.

Esquema 6. Síntesis de Compuesto la 4



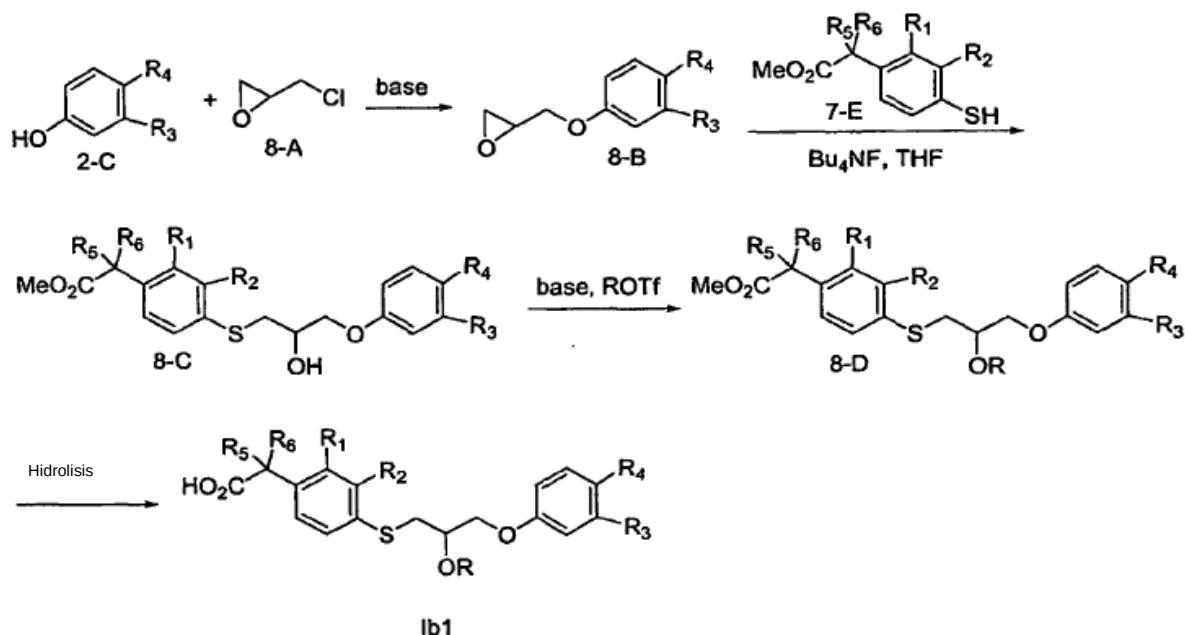
Según el Esquema 6, la reacción de Mitsunobu de (R)-(+)-glicidol, o (S)-(-)-glicidol, o glicidol racémico 6-A con fenol 2-C proporciona el epóxido 6-B empleando una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado tal como THF. La abertura del anillo de epóxido de 6-B con bencenotiol 1-D en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio proporciona el alcohol 6-C. Podría prepararse el compuesto de éter alquílico 6-D por alquilación del alcohol 6-C con una variedad de agentes alquilantes tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo o haluros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio en un disolvente adecuado tal como THF o DMF. Similarmente, podría sintetizarse el éter arílico 6-D por reacción de Mitsunobu de 6-C con muchos fenoles sustituidos diferentes disponibles usando trifenilfosfina y un reactivo de azodicarbonilo apropiado tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o azodicarboxilato de dietilo. Finalmente, la saponificación del éster etílico 6-D bajo condiciones estándar da el ácido la4.

Esquema 7. Síntesis de Intermedio 7-D



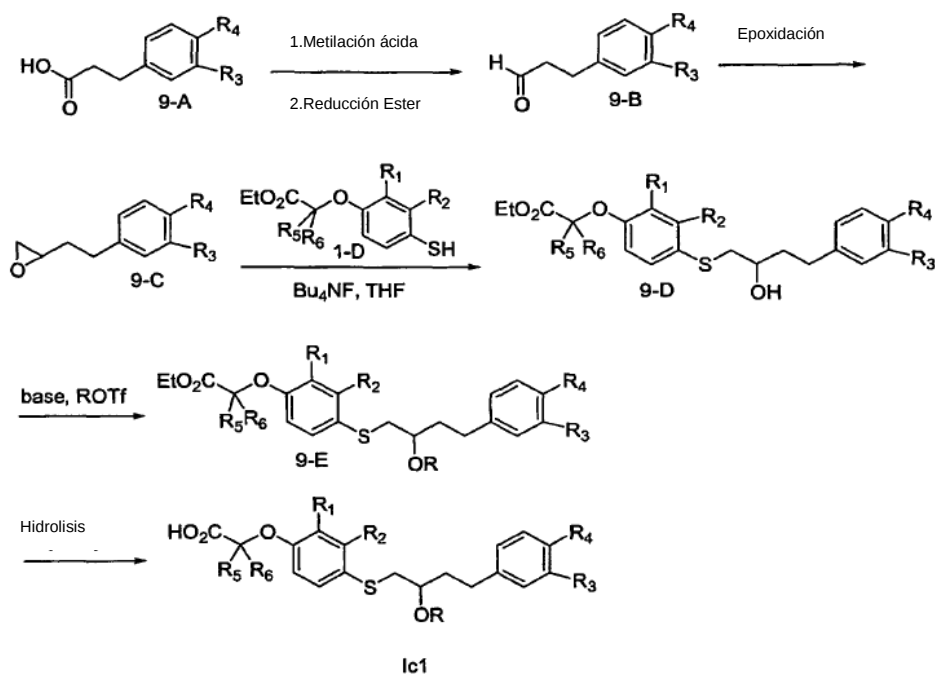
Según el Esquema 7, el ácido (4-hidroxifenil)acético 7-A, del cual están comercialmente disponibles una variedad (tal como ácido 3-bromo-4-hidroxifenilacético, ácido 3-cloro-4-hidroxifenilacético, ácido 3-fluoro-4-hidroxifenilacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético y ácido 4-hidroxi-3-nitrofenilacético), se metila formando éster metílico del ácido (4-hidroxifenil)acético 7-B en metanol en presencia de una cantidad catalítica de un ácido adecuado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. El fenol 7-B se convierte en el éster metílico del ácido (4-dimetiltiocarbamoiloxifenil)acético 7-C haciéndolo reaccionar con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en presencia de algunas bases apropiadas tales como trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina. A alta temperatura, en el intervalo preferido de 250 a 300 °C, 7-C se transpone a éster metílico del ácido (4-dimetilcarbamoilsulfanilfenil)acético 7-D en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tetradecano. Mediante tratamiento con una base adecuada tal como metóxido de sodio 7-D se transforma en éster metílico del ácido (4-mercaptofenil)acético 7-E.

Esquema 8. Síntesis de Compuesto Ib 1



Según el Esquema 8, en el que R es alquilo, el epóxido 8-B se obtiene por tratamiento del fenol 2-C con una base apropiada tal como carbonato de cesio, seguido de alquilación con 2-clorometil-oxirano 8-A. La apertura del anillo de epóxido de 8-B con bencenotiol 7-E, preparado en el Esquema 7 anterior, en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio proporciona el alcohol 8-C. Podría prepararse el compuesto de éter alquílico 8-D por alquilación del alcohol 8-C con una variedad de agentes alquilantes tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo o haluros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio en un disolvente adecuado tal como THF o DMF. Finalmente, la saponificación del éster metílico 8-D bajo condiciones estándar da el ácido Ib1.

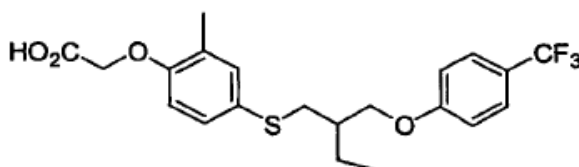
Esquema 8. Síntesis de Compuesto Ic 1



En el Esquema 9, en el que R es como se muestra anteriormente, el aldehído 9-B podría prepararse en dos etapas por metilación del ácido 9-A usando (trimetilsilil)diazometano como agente metilante, seguido de reducción del producto intermedio de éster metílico con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio. El aldehído 9-B se transforma en el epóxido 9-C haciéndolo reaccionar con metilida de dimetilsulfonio, que se genera *in situ* a partir del tratamiento de yoduro de trimetilsulfonio con una base fuerte tal como anión DMSO. La apertura del anillo de epóxido de 9-C con bencenotiol 1-D en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio proporciona el alcohol 9-D. Podría prepararse el compuesto de éter alquílico 9-E por alquilación del alcohol 9-D con una variedad de agentes alquilantes tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo o haluros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio en un disolvente adecuado tal como THF o DMF. Finalmente, la saponificación del éster etílico 9-E bajo condiciones estándar da el ácido 1c1.

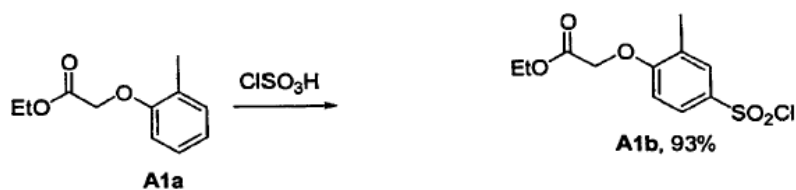
EJEMPLOS

Ejemplo A

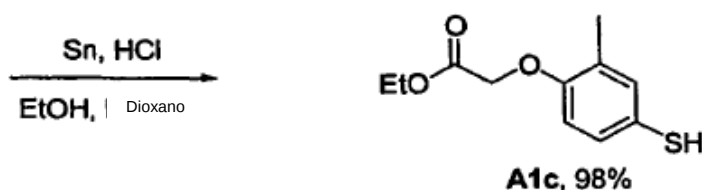


{2-Metil-4-[2-(4-trifluorometil- fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-ácido acético

Esquema A1



(4-clorosulfonil-2metil-fenoxi)-ácido acético etil ester

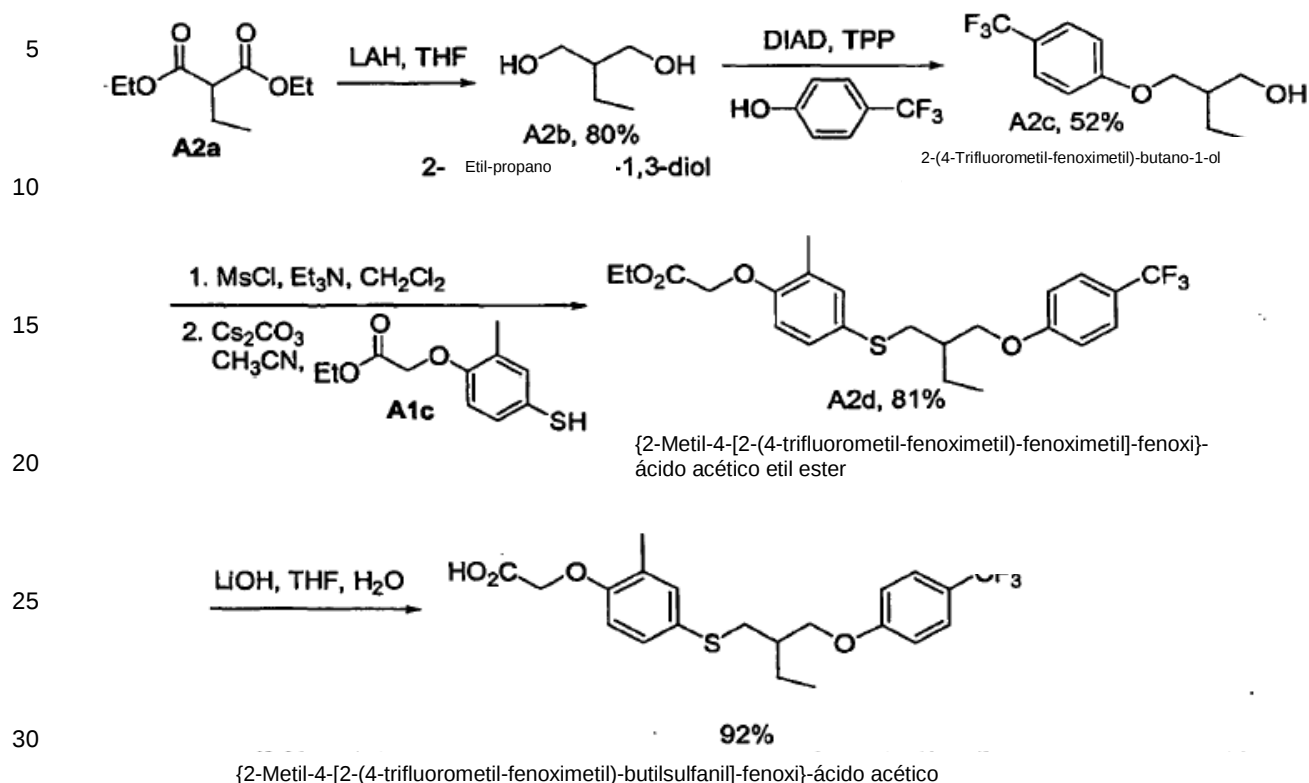


(4-mercapto-2metil-fenoxi)-ácido acético etil ester

Según el Esquema A1, a un matraz que contenía ácido clorosulfónico (15,0 ml, 226 mmoles) a 4 °C se añadió lentamente (2-metilfenoxi)acetato de etilo A1a (10,0 g, 51,6 mmoles). La mezcla se agitó a 4 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h, y a continuación se vertió en agua con hielo. El sólido blanco precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío durante la noche proporcionando 14,0 g (93 %) de A1b como un sólido blanco; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,87-7,84 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); EM (ES) m/z: 315 (M+Na⁺).

A una disolución de A1b (4,70 g, 16,1 mmoles) en EtOH (20 ml) se añadió una disolución de HCl 4,0 M en dioxano (20 ml), seguido de polvo de estaño de malla 100 (9,80 g, 82,6 mmoles) en porciones. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h, se vertió en CH₂Cl₂/hilo (100 ml) y se filtró. El filtrado se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron dando 3,56 g (98 %) de A1c como un aceite amarillo; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,14-7,03 (m, 2 H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

Esquema A2



A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (101 mg, 2,66 mmoles) en THF (3 ml) a 0 °C se añadió etilmalonato de dietilo A2a (250 mg, 1,33 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se extinguió con agua (0,1 ml) y NaOH 5 N (0,2 ml), se diluyó con agua (0,6 ml), se filtró a través de Celite y el sólido se lavó con MeOH/CH₂Cl₂. El filtrado se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna dando 110 mg (80 %) de A2b; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,79 (dd, J = 10,7, 3,9 Hz, 2 H), 3,64 (dd, J = 10,7, 7,5 Hz, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 1,67 (m, 1 H), 1,29 (m, 2 H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); EM (ES) m/z: 127 (M+Na⁺).

A una mezcla de A2b (108 mg, 1,04 mmoles), trifluorometilfenol (130 mg, 0,802 mmoles) y trifenilfosfina (210 mg, 0,802 mmoles) en THF (3 ml) a 0 °C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (162 mg, 0,802 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna proporcionando 134 mg (67 %) de A2c; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,80 (dd, J = 10,8, 4,4 Hz, 1 H), 3,74 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,50 (m, 2 H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); EM (ES) m/z: 249 (M+H⁺).

Procedimiento general 1 para la formación de tioéter:

A una disolución de A2c (143 mg, 0,577 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0 °C se añadieron Et₃N (0,162 ml, 1,16 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (93 mg, 0,81 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron proporcionando el mesilato.

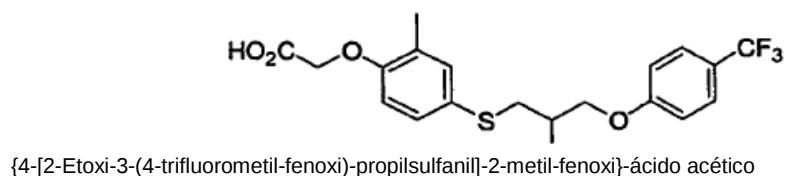
Una mezcla del mesilato anterior, éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético A1c (197 mg, 0,872 mmoles) y Cs₂CO₃ (472 mg, 1,45 mmoles) en CH₃CN (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) proporcionando 213 mg (81 %, dos etapas) de A2d; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,01 (m, 2 H), 3,00 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,96 (m, 1 H), 1,59 (m, 2 H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); EM (ES) m/z: 479 (M+Na⁺).

Procedimiento general 2 para la hidrólisis de los ésteres etílicos y metílicos:

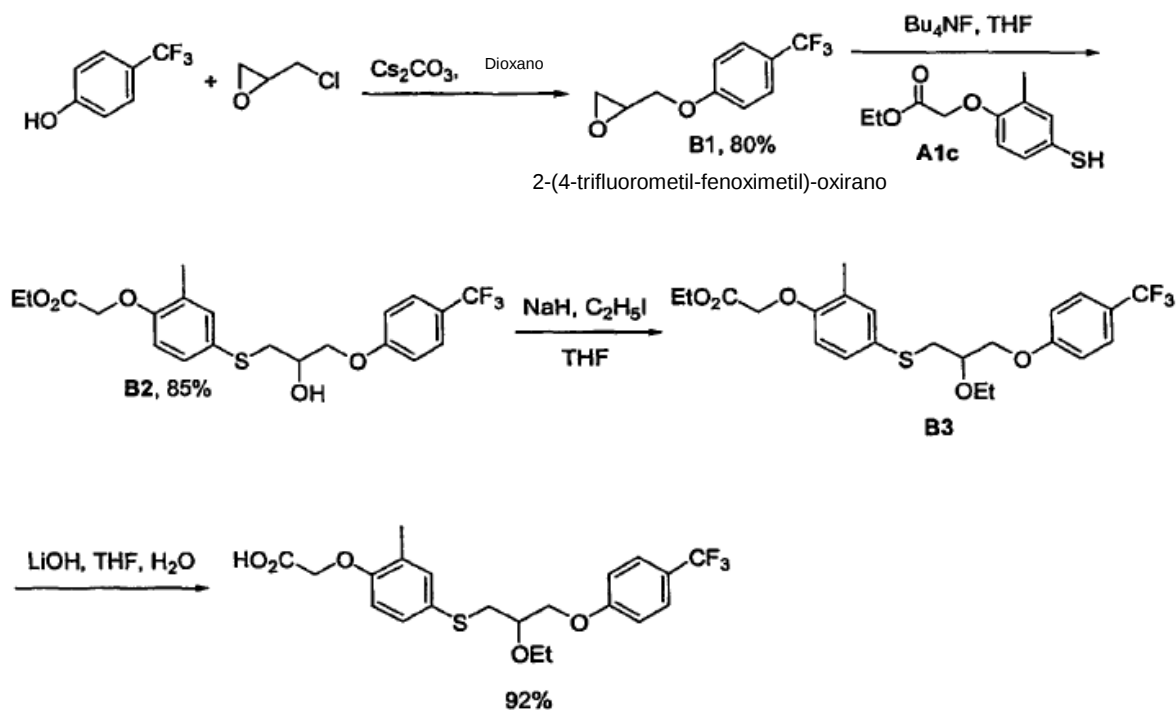
A una disolución de A2d (134 mg, 0,294 mmoles) en THF (2 ml) bajo N₂ se añadió LiOH 1,0 M (0,58 ml, 0,58 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h, se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos se

secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 10/1) dando 113 mg (90 %) de ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético; RMN ^1H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,04 (m, 2 H), 3,00 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,92 (m, 1 H), 1,58 (m, 2 H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H); EM (ES) m/z : 451 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo B



Esquema B



{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético

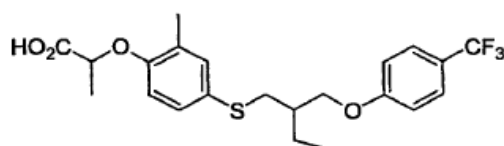
Una mezcla de 4-trifluorometilfenol (7,80 g, 48,1 mmoles), 2-clorometiloxirano (11,2 g, 121 mmoles) y Cs_2CO_3 (15,7 g, 48,2 mmoles) en dioxano (8 ml) se sometió a reflujo durante 3-4 h y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron agua y Et_2O , la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$: 1/1) proporcionando 8,40 g (80 %) de B1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 4,29 (dd, $J = 11,1, 3,0$ Hz, 1 H), 3,98 (dd, $J = 11,1, 5,8$ Hz, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 2,77 (dd, $J = 4,9, 2,6$ Hz, 1 H).

A una mezcla de B1 (2,57 g, 11,8 mmoles) y éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético A1c (4,00 g, 17,7 mmoles) en THF (20 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF (0,44 ml, 0,44 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se calentó a 60°C durante 1 h, se concentró y se purificó por cromatografía en columna dando 4,45 g (85 %) de B2; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,21 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,05-4,00 (m, 3 H), 3,13 (dd, $J = 13,7, 5,1$ Hz, 1 H), 3,04 (dd, $J = 13,9, 6,5$ Hz, 1 H), 2,92 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (ES) m/z : 467 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Procedimiento general 3 para la alquilación de alcoholes:

A una suspensión de NaH (20 mg, 0,50 mmoles, 60 % en aceite mineral) en THF (1 ml) se añadió una disolución de B2 (222 mg, 0,500 mmoles) en THF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min se introdujo C₂H₅I (234 mg, 1,50 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/hexano:1/6) dando B3; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,15 (dd, J = 9,9, 4,3 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J = 9,9, 5,1 Hz, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,61 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,13-3,11 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ES) m/z: 495 (M+Na⁺).

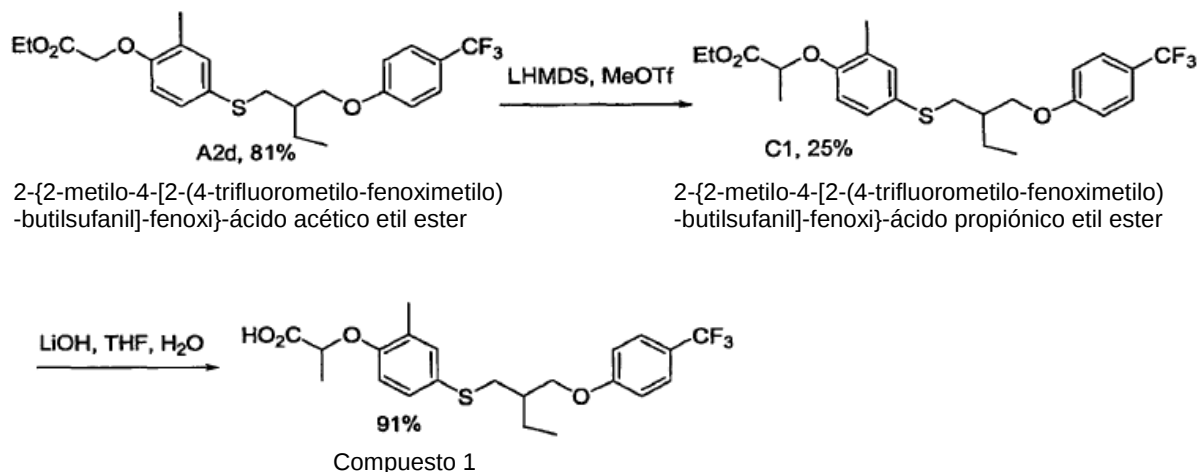
El seguir el *procedimiento general 2* en el **Ejemplo A** dio ácido {4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético (92 %); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,14 (dd, J = 9,9, 4,4 Hz, 1 H), 4,08 (dd, J = 9,9, 5,0 Hz, 1 H), 3,77 (m, 1 H), 3,61 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,20-3,07 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); EM (ES) m/z: 467 (M+Na⁺).

Ejemplo C

Compuesto 1

2-{2-metilo-4-[2-(4-trifluorometilo-fenoximetilo)-butilsufanil]-fenoxi}-ácido propiónico

Esquema C

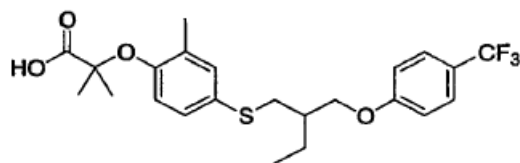


A una disolución de A2d (245 mg, 0,54 mmoles) en THF (3 ml) a -78 °C se añadió disolución 1 N de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (0,54 ml, 0,54 mmoles) gota a gota. Después de 30 min se añadió trifluorometanosulfonato de metilo (0,061 ml, 0,54 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a 0 °C durante 1 h, se extinguió con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con Et₂O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna proporcionando 64,5 mg (25 %) de C1; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,55 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,65 (q, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,01 (m, 2 H), 2,99 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,96 (m, 1 H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,58 (m, 2 H), 1,24 (t, J = 6,1 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); EM (ES) m/z: 493 (M+Na⁺).

El **Compuesto 1** (91 %) se preparó siguiendo el *procedimiento general 2* en el **Ejemplo A**; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,52 (d, J = 8,1

Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 2,98 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 1,95 (m, 1 H), 1,52-1,62 (m, 5 H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H); EM (ES) m/z : 465 ($M+Na^+$).

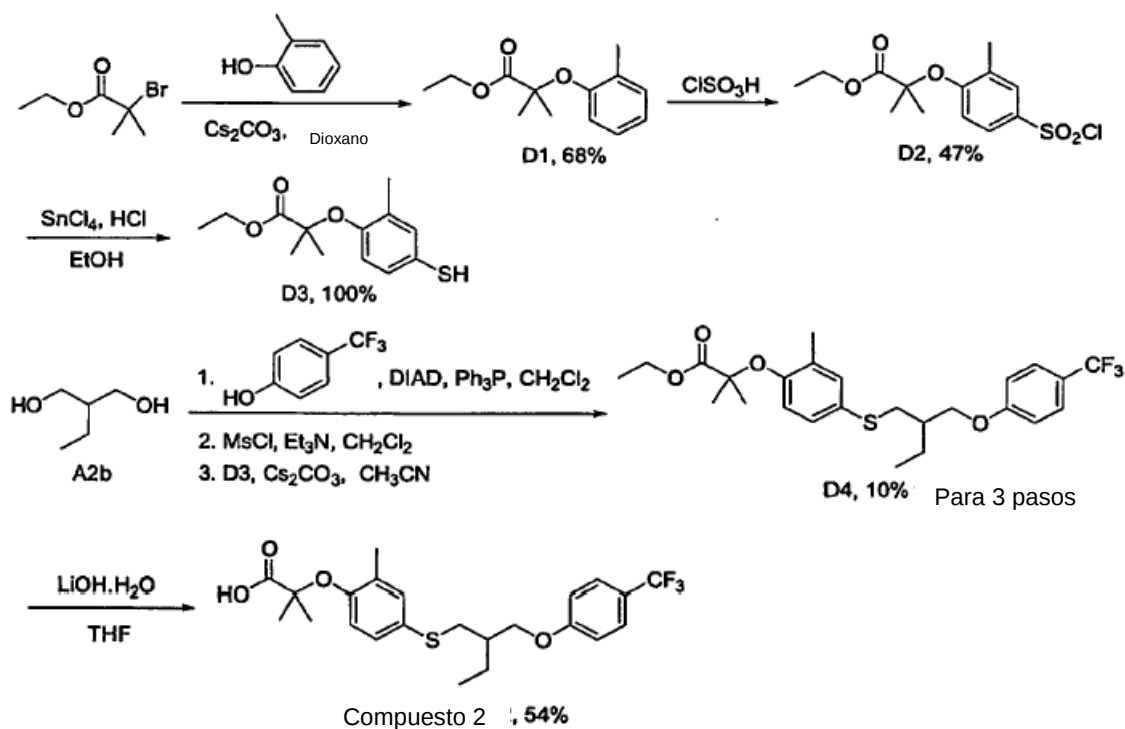
Ejemplo D



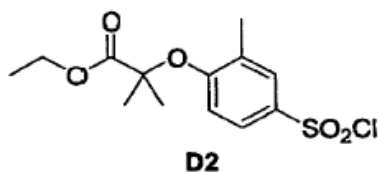
Compuesto 2

2-Metil-2-{2-metilo-4-[2-(4-trifluorometilo-fenoximetilo)-butilsufanil]-fenoxi}-ácido propiónico

Esquema D

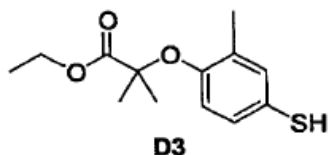


A una disolución de éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (8,27 ml, 64 mmoles) y o-metil-fenol (7,60 g, 70,2 mmoles) en dioxano (100 ml) se añadió Cs_2CO_3 (31,25 g, 96 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriarse, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en éter y a continuación la disolución se lavó con NaOH 1 N. Después de secar, la disolución se concentró dando 9,69 g (68 %) de D1; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,59 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz).



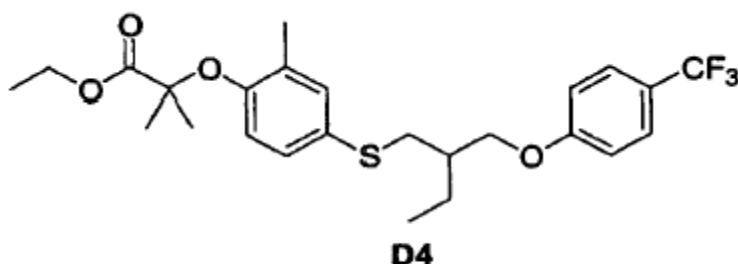
2-(4-clorosulfonil-2-metil-fenoxi)-2-metil-ácido propiónico etil ester

Se añadió lentamente ClSO_3H (15,2 ml, 0,229 moles) a D1 (11,3 g, 0,051 moles) a 0 °C. La temperatura se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Tras la agitación, la mezcla de reacción se vertió en hielo. El sólido se filtró y vacío se secó dando 7,7 g (47 %) de D2; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 1,70 (s, 6 H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz); EM (ES) m/z : 343 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



2-(4-mercapto-2-metil-fenoxi)-2-metil-ácido propiónico etil ester

A una disolución de D2 (2,0 g, 6,25 mmoles) en EtOH (7,8 ml) se añadió HCl-dioxano (4 M, 7,8 ml, 31,2 mmoles) y polvo de estaño (3,7 g, 31,2 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y a continuación se vertió en hielo. La disolución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, la disolución se concentró dando 3,37 g (~ 100 %) de D3; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,31 (s, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz); EM (ES) m/z : 255 ($\text{M}+\text{H}^+$).

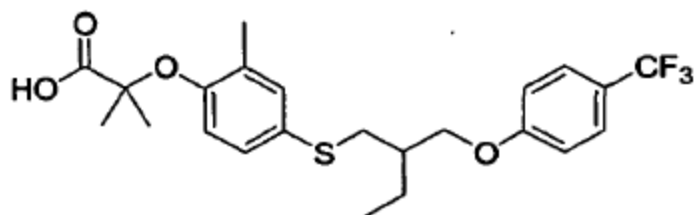


2-Metil-2-{2-metilo-4-[2-(4-trifluorometilo-fenoximetilo)-butilsufanil]-fenoxi}-ácido propiónico etil ester

A una disolución de 4-trifluorometil-fenol (510 mg, 3,14 mmoles), 2-etil-propano-1,3-diol (500 mg, 4,71 mmoles) y DIAD (634 mg, 3,14 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió Ph_3P (833 mg, 3,14 mmoles) bajo N_2 . Después de agitar durante la noche, la disolución se diluyó con éter (40 ml) y se lavó con NaOH 1 N. A continuación, la fase orgánica se secó y se concentró dando 107 mg del producto en bruto.

Al producto intermedio anterior (~ 530 mg, < 2,54 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0 °C se añadió Et_3N (0,75 ml, 5,4 mmoles) y luego MeSO_2Cl (0,32 ml, 4,15 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrarse, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (50 % de CH_2Cl_2 en hexanos) dando 188 mg de producto intermedio en bruto.

Se mezclaron el producto intermedio en bruto anterior (183 mg, ~ 0,56 mmoles), D3 (171 mg, 0,67 mmoles) y Cs_2CO_3 (438 mg, 1,34 mmoles) en CH_3CN (10 ml). Después de agitar durante 1,5 horas, a la disolución se añadió agua-éter, se extrajo la porción acuosa con éter (20 ml x 3). Se recogieron las extracciones orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, el filtrado se concentró y luego se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:hexanos = 1:20) dando 108 mg (10 % durante 3 etapas) de D4; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,02 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1 H), 3,00 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,00 - 1,94 (m, 1 H), 1,61 - 1,56 (m, 8 H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); EM (ES) m/z : 507 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

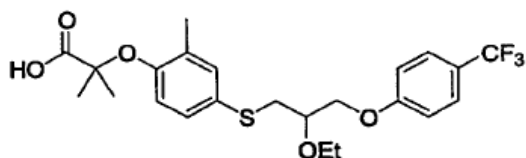


Compuesto 4
#26171158#

2-Metilo -2-{2-metilo-4-[2-(4-trifluorometilo-fenoximetilo)-butilsufanil]-fenoxi}-ácido propiónico

Se preparó el **Compuesto 4** (54 %) siguiendo el procedimiento general 2 en el **Ejemplo A**; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,02 (m, 2 H), 3,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,03 - 1,95 (m, 1 H), 1,64 - 1,56 (m, 8 H), 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H); EM (ES) m/z : 455 ($\text{M}-\text{H}^+$).

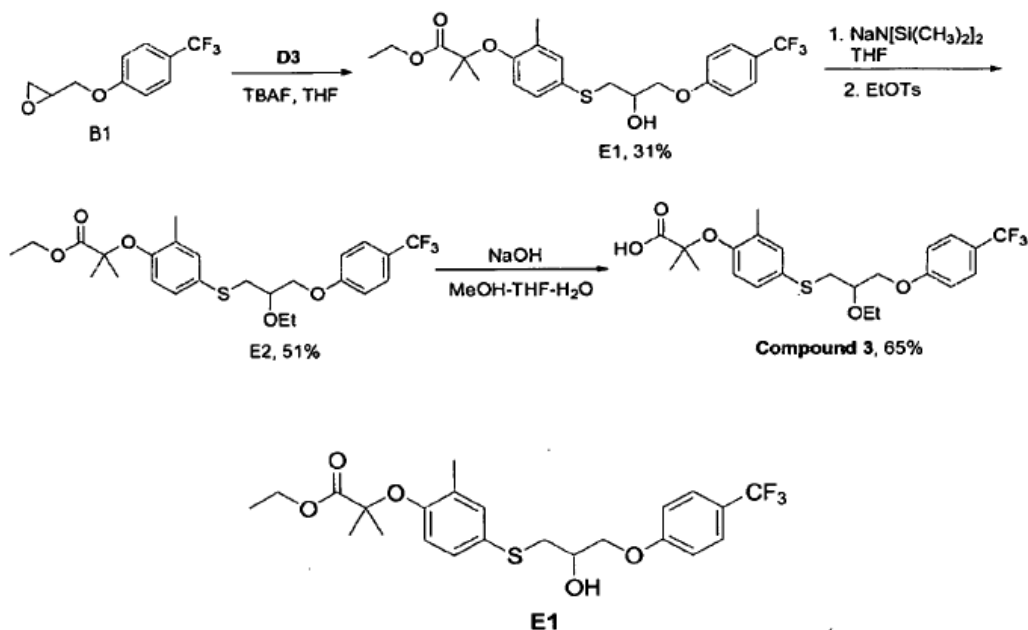
Ejemplo E



Compuesto 3

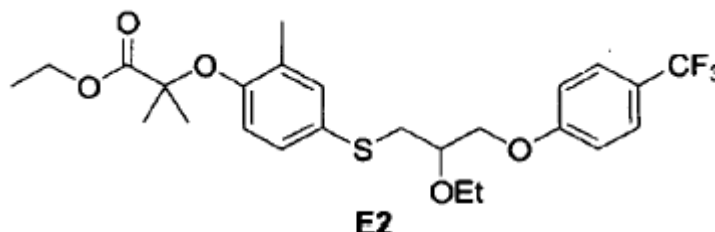
2-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometilo-fenoxi)-propilsulfanilo]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico

Esquema E



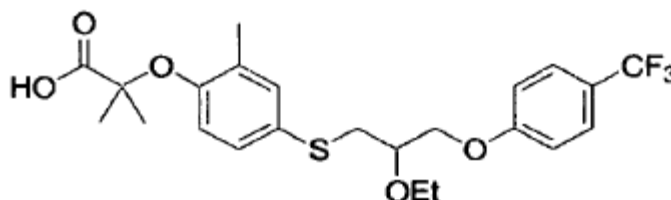
2-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometilo-fenoxi)-propilsulfanilo]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico etil ester

A una disolución de 2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-oxirano (299 mg, 1,37 mmoles) y D3 (348 mg, 1,37 mmoles) en THF anhidro (10 ml) se añadió TBAF (137 mg, 0,137 mmoles). Después de agitar durante la noche, la disolución se concentró y el producto se purificó por cromatografía en columna (20 % de EtOAc en hexanos) dando 191 mg (31 %) de E1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H), 7,13 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,08 - 4,02 (m, 3 H), 3,16 - 3,01 (m, 2 H), 2,69 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 1,58 (s, 6 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (ES) m/z : 495 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



2-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometilo-fenoxi)-propilsulfanilo]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico etil ester

A una disolución de E1 (148 mg, 0,313 mmoles) en THF anhidro (1 ml) a -78°C se añadió NaHMDS (1 M en THF, 0,313 ml, 0,313 mmoles) y EtOTs (55,8 mg, 0,313 mmoles). Después de agitar 10 minutos, la disolución se dejó calentar entonces a 0°C y agitación continua a 0°C durante una hora. Se añadió éter y la disolución se lavó con agua y luego solución salina saturada. Después de secar sobre Na_2SO_4 y concentración, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:hexanos = 20:1) dando 80 mg (51 %) de E2; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,11 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,17 - 4,08 (m, 2 H), 3,76 (m, 2 H), 3,60 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 3,11 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H); EM (ES) m/z : 523 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Compuesto 3

2-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometilo-fenoxi)-propilsulfanilo]-2-metilo-fenoxi}-2-metilo- ácido propiónico

A una disolución de E2 (65 mg, 0,13 mmoles) en THF (1 ml) se añadió NaOH (480 mg, 12 mmoles) en MeOH - H_2O (2:1 en volumen, 3 ml). Después de agitar durante 2 horas, la disolución se acidificó por HCl 1 N. La disolución se extrajo entonces con éter (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó entonces por cromatografía en columna (10 % de MeOH en CH_2Cl_2) dando 40 mg (65 %) del compuesto 3; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 4,17 - 4,06 (m, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 3,61 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,16 - 3,13 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H); EM (ES) m/z : 471 ($\text{M}-\text{H}^+$).

D. Formulación y administración

Los presentes compuestos son agonistas de PPAR delta y, por tanto, son útiles en el tratamiento o inhibición de la progresión de afecciones mediadas por PPAR delta, tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, obesidad y complicaciones de las mismas. Por ejemplo, las complicaciones de la diabetes incluyen afecciones tales como neuropatía, nefropatía y retinopatía.

La invención incluye un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad mediada por PPAR delta, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. La invención también proporciona un método de

tratamiento o inhibición de la progresión de diabetes o intolerancia a la glucosa en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Para preparar estas composiciones farmacéuticas, una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal de adición de base o de ácido, como principio activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 Un vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferentemente, para administración por vía oral o inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Éstos incluyen agua, glicoles, aceites y alcoholes en el caso de preparaciones líquidas orales tales como
- 15 suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. En vista de su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso generalmente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse
- 20 otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos y agentes de suspensión apropiados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente
- 25 humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no producen un efecto perjudicial significativo a la piel. Tales aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una aplicación transcutánea, como una pomada. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I, debido a su elevada
- 30 solubilidad en agua con respecto a la forma de base correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Forma unitaria de dosificación como

35 se usa en la memoria descriptiva en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, envases de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharillas de café y cucharadas, y

40 múltiples segregados de los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas de los compuestos desvelados. Las últimas pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales

45 como hidrácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico; nítrico y fosfórico; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico y pamoico. El término sal de adición también comprende los solvatos que son capaces de formar los compuestos desvelados, además de las sales de los mismos. Tales solvatos son, por

50 ejemplo, hidratos y alcoholatos. En cambio, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Las formas estereoisoméricas definen todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la

55 mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diaestereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración (R) o (S); los sustituyentes en radicales saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración *cis* como *trans*. La invención engloba formas estereoquímicamente isoméricas que incluyen diaestereoisómeros, además de mezclas de los mismos en cualquier proporción de los compuestos desvelados. Los

60 compuestos desvelados también pueden existir en sus formas tautómeras. Tales formas, aunque no se explican explícitamente en las fórmulas anteriores y las siguientes, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Aquellos expertos en el tratamiento de trastornos o afecciones mediadas por PPAR delta podrían determinar

65 fácilmente la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de pruebas presentados en lo sucesivo y otra información. En general se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz sería de 0,001 mg/kg a 5 mg/kg de

peso corporal, más preferentemente de 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen 0,05 mg a 250 mg o 750 mg, y en particular 0,5 a 50 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria. Ejemplos incluyen formas de dosificación de 2 mg, 4 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg y 35 mg. Los compuestos de la invención también pueden prepararse en formulaciones de liberación con el tiempo o subcutáneas o de parche transdérmico. El compuesto desvelado también puede formularse como un spray u otras formulaciones tópicas o inhalables.

La dosificación exacta y frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) usado, la afección particular que está tratándose, la gravedad de la afección que está tratándose, la edad, peso y condición física general del paciente particular, además de otra medicación que pueda estar tomando el paciente, como es muy conocido para aquellos expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que receta los compuestos de la presente invención. Por tanto, los intervalos de la cantidad diaria eficaz mencionados en el presente documento son solo pautas.

La siguiente sección incluye información detallada referente al uso de los compuestos desvelados y composiciones.

E. Uso

Los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente activos, por ejemplo, como agonistas de PPAR delta. Los compuestos son agonistas selectivos de PPAR delta, que tienen preferentemente un índice de actividad (por ejemplo, potencia de PPAR delta con respecto a la potencia de PPAR alfa/gamma) de 10 o más, y más preferentemente 15, 25, 30, 50 o 100 o más.

Según la invención, los compuestos y composiciones desvelados son útiles para la mejora de síntomas asociados a, el tratamiento de y la prevención de, las siguientes afecciones y enfermedades: hiperlipidemia de fase I, hiperlipidemia pre-clínica, hiperlipidemia de fase II, hipertensión, CAD (enfermedad de las arterias coronarias), aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia y HDL-C bajo. Los compuestos preferidos de la invención son útiles en reducir los niveles en suero de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL) y/o LDL de densidad pequeña y otras moléculas aterogénicas, o moléculas que producen complicaciones ateroscleróticas, reduciéndose así las complicaciones cardiovasculares. Los compuestos preferidos también son útiles en elevar los niveles en suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL), en reducir los niveles en suero de triglicéridos, LDL, y/o ácidos grasos libres. También se desea reducir la glucosa en plasma en ayunas (FPG)/HbA1c.

Según un aspecto de la invención, los compuestos desvelados pueden usarse en un método de tratamiento o inhibición de la progresión de una afección mediada por PPAR-delta, comprendiendo dicho método administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición de la invención.

Otro aspecto de la invención es un método de uso en el que la afección mediada por PPAR-delta está seleccionada de hiperlipidemia, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, y otras afecciones desveladas en el presente documento.

La invención también incluye composiciones farmacéuticas que incluyen, sin limitación, uno o más de los compuestos desvelados, y vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

1. Dosificaciones

Aquellos expertos en la materia serán capaces de determinar, según métodos conocidos, la dosificación apropiada para un paciente, teniendo en cuenta factores tales como la edad, peso, salud general, el tipo de síntomas que requieren tratamiento, y la presencia de otras medicaciones. En general, una cantidad eficaz será entre 0,1 y 1000 mg/kg por día, preferentemente entre 1 y 300 mg/kg de peso corporal, y las dosificaciones diarias serán entre 10 y 5000 mg para un sujeto adulto de peso normal. Las cápsulas, comprimidos u otras formulaciones (tales como líquidos y comprimidos recubiertos de película) puede ser de entre 5 y 200 mg, tal como 10, 15, 25, 35, 50 mg, 60 mg, y 100 mg y pueden administrarse según los métodos desvelados.

2. Formulaciones

Formas unitarias de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, disoluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas, y disoluciones parenterales envasadas en recipientes adaptados para la subdivisión en dosis individuales. Las formas unitarias de dosificación también pueden adaptarse para diversos métodos de administración, que incluyen formulaciones de liberación controlada, tales como implantes subcutáneos. Los métodos de administración incluyen oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (gotas, polvos, pomadas, geles o crema), y por

inhalación (un spray bucal o nasal).

Las formulaciones parenterales incluyen disoluciones acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, dispersión, suspensiones, emulsiones y polvos estériles para la preparación de las mismas. Ejemplos de vehículos incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol), aceites vegetales y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez puede mantenerse por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, un tensioactivo, o manteniendo el tamaño de partícula apropiado. Vehículos para formas de dosificación sólidas incluyen (a) cargas o sustancias de relleno, (b) aglutinantes, (c) humectantes, (d) agentes disgregantes, (e) retardadores de la disolución, (f) aceleradores de la absorción, (g) adsorbentes, (h) lubricantes, (i) agentes de tamponamiento, y (j) propulsores.

Las composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes; agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol y ácido sórbico; agentes isotónicos tales como un azúcar o cloruro sódico; agentes que prolongan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina; y agentes potenciadores de la absorción.

3. Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos. Estos agentes incluyen agentes hipolipemiantes y agentes hipotensores tales como fármacos de estatina y los fibratos.

Se conocen en la técnica métodos para determinar dosis eficaces para fines terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas desveladas o las combinaciones de fármaco desveladas, tanto formuladas como no en la misma composición. Para fines terapéuticos, el término "cantidad conjuntamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose. Para fines profilácticos (es decir, inhibir la aparición o progresión de un trastorno), el término "cantidad conjuntamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la aparición o progresión de un trastorno que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico. Así, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos en las que, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad independientemente terapéuticamente o profilácticamente eficaz; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra solo, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales según la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administran solos, pero son terapéuticas o profilácticas cuando se administran juntos.

Agentes antidiabéticos incluyen sensibilizadores de insulina de tiazolidindiona y no de tiazolidindiona, que disminuyen la resistencia periférica a la insulina potenciando los efectos de la insulina en órganos y tejidos diana.

Algunos de los siguientes agentes son conocidos por unirse a y activar el receptor-gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ) de receptores nucleares que aumenta la transcripción de genes específicos sensibles a la insulina. Ejemplos de agonistas de PPAR-gamma son tiazolidindionas tales como:

- (1) rosiglitazona (2,4-tiazolidindiona, (Z)-2-butenodioato de 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metilo), (1:1) o 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidindiona, conocida como AVANDIA; también conocida como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, o maleato de rosiglitazona);
- (2) pioglitazona (2,4-tiazolidindiona, monoclóhidrato de 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metilo), , (+)- o 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidindiona, conocida como ACTOS, ZACTOS o GLUSTIN; también conocida como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, clorhidrato de pioglitazona (USAN));
- (3) troglitazona (5-((4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirano-2-il)metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidindiona, conocida como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN o PRELAY; también conocida como CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);
- (4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidindiona o 5-((6-((2-fluorofenil)metoxi)-2-naftalenil)metil)-2,4-tiazolidindiona o 5-(6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-ilmetil)tiazolidin-2,4-diona, también conocida como MCC-555 o neoglitazona); y
- (5) 5-BTSD.

Adicionalmente, las no tiazolidindionas que actúan de agentes sensibilizadores de insulina incluyen, pero no se limitan a:

- (1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096 o PNU 182716: isoxazolidin-3,5-diona, 4-((4-(2-fenil-5-metil)-1,3-oxazolil)etilfenil-4)metil-);
- (2) KRP-297 (5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida o 5-((2,4-dioxo-

5-tiazolidinil)metil)-2-metoxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida); y
(3) Farglitazar (L-tirosina, N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)- o N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)-L-tirosina, o GW2570 o GI-262570).

5 También se ha mostrado que otros agentes tienen actividad de modulador de PPAR tales como actividad de agonista de PPAR gamma, SPPAR gamma y/o PPAR delta/gamma. Ejemplos se enumeran a continuación:

- (1) AD 5075;
- (2) R 119702 (clorhidrato (+)-5-(4-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil)tiazolin-2,4-diona, o CI 1037 o CS 011);
- (3) CLX-0940 (agonista de receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas / agonista de receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas);
- (4) LR-90 (ácido 2,5,5-tris(4-clorofenil)-1,3-dioxano-2- carboxílico, agonista de PPAR delta/gamma);
- (5) Tularik (agonista de PPAR γ);
- (6) CLX-0921 (agonista de PPAR γ);
- (7) CGP-52608 (agonista de PPAR);
- (8) GW-409890 (agonista de PPAR);
- (9) GW-7845 (agonista de PPAR);
- (10) L-764406 (agonista de PPAR);
- (11) LG-101280 (agonista de PPAR);
- (12) LM-4156 (agonista de PPAR);
- (13) Risarestat (CT-112);
- (14) YM 440 (agonista de PPAR);
- (15) AR-H049020 (agonista de PPAR);
- (16) GW 0072 (ácido 4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis(fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazolidinil)butil)benzoico);
- (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- (19) NN 622 (DRF 2725);
- (20) AR-H039242 (AZ-242);
- (21) GW 9820 (fibrato);
- (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L-tirosina, conocida como GW 2331, agonista de PPAR alfa/gamma);
- (23) SB 219994 (ácido (S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenopropanoico o ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etoxi)fenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoroetoxi)propiónico o ácido bencenopropanoico, 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)-, (alfaS)-, agonista de PPAR alfa/gamma);
- (24) L-796449 (agonista de PPAR alfa/gamma);
- (25) Fenofibrato (ácido propanoico, 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-, éster 1-metiletilico, conocido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO agonista de PPAR alfa);
- (26) GW-9578 (agonista de PPAR alfa);
- (27) GW-2433 (agonista de PPAR alfa/gamma);
- (28) GW-0207 (agonista de PPAR γ);
- (29) LG-100641 (agonista de PPAR γ);
- (30) LY-300512 (agonista de PPAR γ);
- (31) NID525-209 (NID-525);
- (32) VDO-52 (VDO-52);
- (33) LG 100754 (agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas);
- (34) LY-510929 (agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas);
- (35) bexaroteno (ácido 4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etenil)benzoico, conocido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; también conocido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); y
- (36) GW-1536 (agonista de PPAR alfa/gamma).

55 (B) Otros agentes sensibilizadores de insulina incluyen, pero no se limitan a:

- (1) INS-1 (D-quiroinositol o D-1,2,3,4,5,6-hexahidroxiciclohexano);
- (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1 B (PTP-1 B);
- (3) inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK3);
- (4) agonistas del receptor adrenérgico beta 3 tales como ZD 2079 (cloruro de (R)-N-(2-(4-carboximetil)fenoxi)etil)-N-(2-hidroxi-2-fenetil)amonio, también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140;
- (5) inhibidores de la glucógeno fosforilasa;
- (6) inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa;
- (7) picolinato crómico, sulfato de vanadilo (oxisulfato de vanadio);
- (8) KP 102 (compuesto de organo-vanadio);

- (9) polinicotinato crómico;
 (10) agonista de los canales de potasio NN 414;
 (11) YM 268 (5,5'-metilen-bis(1,4-fenilen)bismetilenbis(tiazolidin-2,4-diona);
 (12) TS 971;
 5 (13) T 174 ((+)-5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)benzoxazol);
 (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2(S-((4-clorofenoxi)metil)-7-alfa-(3,4-diclorofenil)tetrahidropirrol(2,1-b)oxazol-5(6H)-ona);
 (15) S 15261 (éster 2-((2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etilico del ácido (-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil)benzoico);
 10 (16) AZM 134 (Alizyme);
 (17) ARIAD;
 (18) R 102380;
 (19) PNU 140975 (ácido 1-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;
 (20) PNU 106817 (ácido 2-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;
 15 (21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidindiona);
 (22) MXC 3255;
 (23) MBX 102;
 (24) ALT 4037;
 (25) AM 454;
 20 (26) JTP 20993 (diéster dimetilico del ácido 2-(4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi)bencil)malónico);
 (27) Dexlipotam (ácido 5(R)-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico, también conocido como ácido (R)-alfa-lipoico o (R)-tiótico);
 (28) BM 170744 (ácido 2,2-dicloro-12-(p-clorofenil)dodecanoico);
 (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-metil-2-(2-tienil)oxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidin-2,4-diona);
 25 (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidin-2,4-diona);
 (31) CRE 16336 (EML 16336);
 (32) HQL 975 (ácido 3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)fenil)-2(S)-(propilamino)propiónico);
 (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil)metil)tiazolidin-2,4-diona);
 (34) DRF 554158;
 30 (35) DRF-NPCC;
 (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900 o CLX 0901;
 (37) inhibidores de la IkappaB cinasa (IKK B)
 (38) inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK)
 Estimulantes de p38 MAPK
 35 (39) fosfatidil-inositida trifosfato
 (40) inhibidores del receptor de recirculación de insulina
 (41) moduladores del transportador 4 de glucosa
 (42) antagonistas de TNF- α
 (43) antagonistas del antígeno-1 de diferenciación de células plasmáticas (PC-1)
 40 (44) inhibidores de la proteína de unión a lípidos de adipocitos (ALBP / aP2)
 (45) fosfoglicanos
 (46) Galparan;
 (47) Receptron;
 (48) factor de maduración de células de los islotes;
 45 (49) factor potenciador de la insulina (IPF o factor-1 potenciador de la insulina);
 (50) somatomedina C acoplada con proteína de unión (también conocida como IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine);
 (51) Diab II (conocida como V-411) o Glucanin, producidos por Biotech Holdings Ltd. o Volque Pharmaceutical;
 50 (52) inhibidores de la glucosa-6 fosfatasa;
 (53) proteína transportadora de ácidos grasos y glucosa;
 (54) antagonistas del receptor de glucocorticoides; y
 (55) moduladores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT).

55 (C) Biguanidas, que disminuyen la producción de glucosa hepática y aumentan la captación de glucosa. Ejemplos incluyen metformina tal como:

- (1) 1,1-dimetilbiguanida (por ejemplo, metformina - DepoMed, Metformin-Biovail Corporation, o METFORMIN GR (polímero de retención gástrica de metformina)); y
 60 (2) clorhidrato de metformina (monoclorhidrato de diamida N,N-dimetilimidodicarbonimídica, también conocida como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR.

(D) Inhibidores de la alfa-glucosidasa, que inhiben alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa en glucosa, retrasando así la digestión de los hidratos de carbono. Los hidratos de carbono sin digerir se degradan posteriormente en el intestino, reduciendo el pico de glucosa post-prandial. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

65

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

(2) Miglitol (3,4,5-piperidintriol, 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-, (2R(2alfa,3beta,4alfa,5beta))- o (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol, también conocido como BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);

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

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

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

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

(E) Las insulinas incluyen insulinas regulares o de acción corta, de acción intermedia y de acción prolongada, insulina no inyectable o inhalada, insulina selectiva de tejido, glucofosfoquinina (D-quirosinotol), análogos de insulina tales como moléculas de insulina con diferencias menores en la secuencia de aminoácidos natural y miméticos de molécula pequeña de insulina (miméticos de insulina) y moduladores del endosoma. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

(1) Biota;

(2) LP 100;

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

(4) insulina aspart (insulina humana (ácido 28B-L-aspartico) o B28-Asp-insulina, también conocida como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX o NOVOLOG);

(5) insulina detemir (29B-(N6-(1-oxotetradecil)-L-lisina)-(1A-21A),(1B-29B)-insulina humana o NN 304);

(6) insulina lispro (insulina humana de 28B-L-lisina-29B-L-prolina, o Lys(B28), análogo de insulina humana Pro(B29), también conocida como insulina lys-pro, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25, o HUMALOG MIX 50/50);

(7) insulina glargina (insulina humana (A21-glicina, B31-arginina, B32-arginina) HOE 901, también conocida como LANTUS, OPTISULIN);

(8) Suspensión de insulina con cinc, prolongada (Ultralente), también conocida como HUMULIN U o ULTRALENTE;

(9) suspensión de insulina con cinc (Lente), una suspensión de 70 % de insulina cristalina y 30 % de amorfa, también conocida como LENTE ILETIN II, HUMULIN L o NOVOLIN L;

(10) HUMULIN 50/50 (50 % de insulina isófana y 50 % de inyección de insulina);

(11) HUMULIN 70/30 (70 % de insulina isófana NPH y 30 % de inyección de insulina), también conocida como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prefilled;

(12) suspensión de insulina isófana tal como NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Prefilled, HUMULIN N;

(13) inyección de insulina regular tal como ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Prefilled, HUMULIN R, o Regular U-500 (concentrada);

(14) ARIAD;

(15) LY 197535;

(16) L-783281; y

(17) TE-17411.

(F) Moduladores de la secreción de insulina tales como:

(1) péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y sus miméticos;

(2) péptido insulínico de glucosa (GIP) y sus miméticos;

(3) exendina y sus miméticos;

(4) inhibidores de la dipeptil proteasa (DPP o DPPIV) tales como

(4a) DPP-728 o LAF 237 (2-pirrolidincarbonitrilo,1-(((2-((5-ciano-2-piridinil)amino)etil)amino)acetilo), conocido como NVP-DPP - 728, DPP - 728A, LAF - 237);

(4b) P 3298 o P32/98 (fumarato de di-(3N-((2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoil)-1,3-tiazolidina));

(4c) TSL 225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico);

(4d) Valina pirrolidida (valpir);

(4e) 4-carboxilatos de 1-aminoalquilisoquinolinona y análogos de los mismos;

(4f) SDZ 272-070 (1-(L-valil)pirrolidina);

(4g) TMC-2A, TMC-2B o TMC-2C;

(4h) nitrilos de dipéptido (2-cianopirrolodidas);

(4i) inhibidores de CD26; y

(4j) SDZ 274-444;

(5) antagonistas del glucagón tales como AY-279955; y

(6) agonistas de amilina que incluyen, pero no se limitan a, pramlintida (AC-137, Symlin, tripro-amilina o acetato de pramlintida).

Los presentes compuestos también pueden aumentar la sensibilidad a la insulina con poco o ningún aumento en el peso corporal que el encontrado con el uso de agonistas de PPAR gamma existentes. Los agentes antidiabéticos orales pueden incluir insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGI, agonistas de PPAR alfa y agonistas de PPAR gamma, y agonistas duales de PPAR alfa/gamma.

Los presentes compuestos también pueden aumentar el metabolismo de las grasas y/o de los lípidos, proporcionando un método de pérdida de peso, pérdida de peso por grasa, reducción del índice de masa corporal, reducción de lípidos (tales como reducción de triglicéridos), o tratamiento de obesidad o la condición de tener sobrepeso. Ejemplos de agentes hipolipemiantes incluyen secuestrantes de ácidos biliares, derivados de ácido fibrótico, ácido nicotínico e inhibidores de la HMGCoA reductasa. Ejemplos específicos incluyen estatinas tales como LIPITOR®, ZOCOR®, PRAVACHOL®, LESCOL® y MEVACOR®, y pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) y formas de liberación prolongada de las mismas, tales como ADX-159 (lovastatina de liberación prolongada), además de Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lipid y Tricor.

Ejemplos de agentes hipertensores incluyen agentes antihipertensores, tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec y Zestril), bloqueantes adrenérgicos (tales como Cardura, Dibenzyl, Hylorel, Hytrin, Minipress y Minizide) bloqueantes adrenérgicos alfa/beta (tales como Coreg, Normodyne y Trandate), bloqueantes de los canales de calcio (tales como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vasor y Verelan), diuréticos, antagonistas de receptores de la angiotensina II (tales como Atacand, Avapro, Cozaar y Diovan), bloqueantes beta-adrenérgicos (tales como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL y Zebeta), vasodilatadores (tales como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titradose, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat y Sorbitrate), y combinaciones de los mismos (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

F. Ejemplos biológicos

Método del ensayo de transfección para receptores de PPAR

Se cultivaron células HEK293 en medio DMEM/F12 complementado con 10 % de FBS y glutamina (Invitrogen) y se incubaron en una estufa de incubación con 5 % de CO₂ a 37 °C. Las células se co-transfectaron usando reactivo DMRIE-C (Invitrogen) en medio libre de suero (Opti-MEM, Invitrogen) con dos plásmidos de expresión de mamífero, uno que contenía la secuencia de ADN que codifica los dominios de unión al ligando de tanto PPAR α , γ o δ fusionado con el dominio de unión a ADN de GAL4 de levadura, como el otro que contenía la secuencia promotora de la levadura GAL4 (UAS) fusionada con el indicador de ADNc de luciferasa de luciérnaga. Al día siguiente, el medio se cambió a medio DMEM/F12 complementado con 5 % de suero tratado con carbón vegetal (Hyclone) y glutamina. Después de 6 h las células se tripsinaron y se sembraron a una densidad de 50.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron durante la noche como antes. Las células se trataron entonces con compuestos de prueba o vehículo y se incubaron durante 18-24 h como antes. Se midió la actividad del indicador de luciferasa usando el kit de ensayo de luciferasa Steady-Glo de Promega. Se compró reactivo DMRIE-C de GIBCO Cat. No. 10459-014. Se compró medio de suero reducido OPTI-MEM I de GIBCO (Cat. No. 31985). Se compró el kit de ensayo de luciferasa Steady-Glo de Promega (Parte nº E254B).

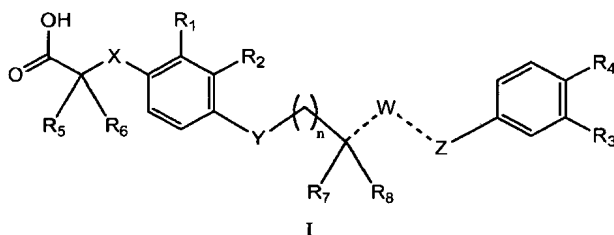
Se han preparado y probado una variedad de compuestos de ejemplo, con un intervalo de resultados *in vitro*. A continuación están compuestos y datos representativos; en algunos casos, si se muestran múltiples CE₅₀, se tomaron múltiples mediciones. Naturalmente, diferentes compuestos en fórmula (I) pueden no haber tenido actividades idénticas a un compuesto cualquiera de a continuación.

Tabla 2. Datos *in vitro*

Número de compuesto	CE ₅₀ (PPAR delta) nM	CE ₅₀ (PPAR gamma) nM	CE ₅₀ (PPAR alfa) nM
1	13,8, 14,9		548
2	9,1, 11,1	278	237
3	34, 27,5	565	537

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

X está seleccionado de un enlace covalente, S u O;

Y es S u O;

----- W ----- representa un grupo seleccionado de -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH= y -CH=CH-;

Z está seleccionado de O, CH y CH₂, siempre que Y sea O, Z es O;

R₁ y R₂ están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno y NR_aR_b en la que R_a y R_b son independientemente H o alquilo C₁₋₃;

R₃ y R₄ están seleccionados independientemente de H, halógeno, ciano, hidroxilo, acetilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄ y NR_cR_d en la que R_c y R_d son independientemente H o alquilo C₁₋₃, a condición de que R₃ y R₄ no sean ambos H;

R₅ y R₆ están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₈ y alquilo C₁₋₈ sustituido, a condición de que R₅ y R₆ no sean ambos H;

R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₇, alqueno C₂₋₇, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅;

R₈ es H; y

n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que

"alquilo" y "alcoxi" están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de:

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

"alqueno" está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de ciano- y tio-; y

"arilo" está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₈; alcoxi C₁₋₈; alquilo C₁₋₈ fluorado; alcoxi C₁₋₈ fluorado; halógeno; ciano; alquil C₁₋₈-carbonilo; carboxilo; hidroxilo; amino; nitro; alquil C₁₋₄-amino; dialquil C₁₋₄-amino; y fenilo sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituido en el que los sustituyentes en el fenilo están seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₈; alcoxi C₁₋₈; alquilo C₁₋₈ fluorado; alcoxi C₁₋₈ fluorado; halógeno; ciano; acetilo; carboxilo; hidroxilo; amino; nitro; alquilamino; dialquilamino y heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

"heteroarilo" está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₈; halógeno; y arilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es S u O.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es un enlace covalente.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X es O.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es O.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es S.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es O.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es CH o CH₂.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que ----- W ----- representa -CH₂- o -CH₂-CH₂-.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que ----- W ----- representa -CH₂-.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que - - - - W - - - - representa -CH=, -CH₂-CH= o -CH=CH-.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ y R₄ están seleccionados independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃.
13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂ están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, F, Cl y Br.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R₁ y R₂ están seleccionados independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl.
15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ y R₄ están seleccionados independientemente de H, halógeno, ciano, hidroxilo, acilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃.
16. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R₃ está seleccionado independientemente de H, F, Cl, metilo y metoxi.
17. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R₄ está seleccionado independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi.
18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ está seleccionado de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH y -COCH₃, y R₄ está seleccionado de H, Cl y metilo.
19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi.
20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo.
21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que X es un enlace covalente.
22. El compuesto de la reivindicación 20, en el que X es enlace covalente, Y es S y Z es O.
23. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O e Y es O.
24. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O e Y es S.
25. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es O y Z es O.
26. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es S y Z es O.
27. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alqueno C₂₋₅, alqueno C₂₋₅ y alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅.
28. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃.
29. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₇ está seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propenilo, isopropenilo, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo.
30. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₅ y R₆ son independientemente alquilo C₁₋₄.
31. El compuesto de la reivindicación 30, en el que R₅ y R₆ son metilo.
32. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi;
R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo;
R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y
R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi y metoxi.
33. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X es O;
Y es O;
R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y
R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

34. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X es O;
Y es S;
R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y
R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

35. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X es enlace covalente;
Y es S;
R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y
R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

36. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Y es O;
Z es O;
R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y
R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

37. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Y es S;
Z es O;
R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y
R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

38. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y
R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

39. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X es O;
Y es O; y
R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃.

40. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X es O;
Y es S; y
R₇ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃.

41. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X es O;
Y es O;
R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi;
R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo;
R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi;
R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; y
n es 1.

42. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X es O;
Y es S;
R₁ está seleccionado de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi;

R₂ está seleccionado de H, Cl y metilo;
 R₃ está seleccionado de H, F, Cl, metilo y metoxi; y
 R₄ está seleccionado de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi.

- 5 43. El compuesto de la reivindicación 40, en el que n = 1.
44. El compuesto de la reivindicación 41, en el que R₅ está seleccionado de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃; y R₈ es H.
- 10 45. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
46. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar o inhibir la progresión de una afección mediada por PPAR-delta seleccionada del grupo que consiste en diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, trastorno del intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hiper-LDL-colesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta, hipo-HDL-colesterolemia, aterosclerosis y obesidad.
- 15 47. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o inhibición de la progresión de una afección mediada por PPAR-delta seleccionada del grupo que consiste en diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, trastorno del intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hiper-LDL-colesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta, hipo-HDL-colesterolemia, aterosclerosis y obesidad.
- 20 48. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 para su uso en un método de terapia.
- 25 49. El compuesto de la reivindicación 48 para su uso en un método de terapia como agonista selectivo de PPAR-delta, que tiene un índice de actividad con respecto a PPAR-alfa o gamma de 10 o más, preferentemente 15 o más.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65