



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 763**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/75** (2006.01)

**C07D 213/76** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/428** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07826467 .8**

96 Fecha de presentación : **20.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2094663**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54

Título: **Derivados de piridina para el tratamiento de desórdenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia.**

30

Prioridad: **21.09.2006 US 846194 P**  
**18.12.2006 US 875672 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.06.2011**

73

Titular/es: **PIRAMAL LIFE SCIENCES LIMITED**  
**Piramal Tower Ganpatrao Kadam Marg Lower**  
**Parel**  
**Mumbai, Maharashtra 400 013, IN**

72

Inventor/es: **Deka, Nabajyoti;**  
**Hariharan, Sivaramakrishnan;**  
**Bajare, Swapnil, Ramesh y**  
**Marita, Rosalind, Adaikalasamy**

74

Agente: **Izquierdo Faces, José**

**ES 2 360 763 T3**

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

**DESCRIPCIÓN****REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA**

5 Esta solicitud está relacionada con nuestra solicitud de PCT copendiente N° PCT/IB2007/053817 titulada: METODO PARA IDENTIFICAR COMPUESTOS QUE ACTUAN COMO SENSIBILIZADORES DE INSULINA presentada el 20 de Septiembre del 2007.

**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles en el tratamiento de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10 El peso excesivo, y en casos extremos la obesidad, es un problema médico generalizado. Esto puede ser debido en parte a estilos de vida sedentarios y a una dieta pobre (alta en grasas y carbohidratos), así como a una predisposición genética en muchos casos. La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para la hipertensión, la diabetes de Tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

15 La diabetes se refiere a un proceso de enfermedad derivado de múltiples factores causantes y caracterizado por niveles elevados de glucosa en plasma o hiperglucemia en estado de ayuno o tras la administración de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. La hiperglucemia persistente o incontrolada está asociada con una morbilidad y mortalidad aumentada y prematura. A menudo la homeostasis de glucosa anormal está asociada tanto directa como indirectamente con alteraciones del metabolismo lípido, lipoproteínico y apolipoproteínico y otras enfermedades metabólicas y hemodinámicas. Por lo tanto pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 tienen un riesgo especialmente aumentado de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo, enfermedades coronarias, derrame cerebral, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de glucosa, metabolismo lípido e hipertensión son sumamente importantes en la gestión clínica y tratamiento de la diabetes mellitus. Hay dos formas de diabetes generalmente reconocidas. En la diabetes Tipo 1, diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de la glucosa. En la diabetes Tipo 2, o diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM), los pacientes a menudo tienen niveles de insulina en plasma que son los mismos o incluso elevados comparados con sujetos no diabéticos; sin embargo, estos pacientes han desarrollado una resistencia al efecto estimulante de la insulina en la glucosa y el metabolismo lípido en los principales tejidos sensibles a la insulina, que son los músculos, el hígado y tejidos adiposos, y los niveles de insulina en plasma, aunque elevados, son insuficientes para superar la resistencia a la insulina pronunciada. Tanto la obesidad como la diabetes Tipo 2 están caracterizadas por resistencia a la insulina de tejido periférico.

25 El predominio de resistencia a la insulina en sujetos intolerantes a la glucosa ha sido reconocido. Reaven y otros (American Journal of Medicine, 60, 80, 1976) usaron una infusión continua de glucosa e insulina (técnica de clamp de insulina/glucosa) y pruebas de tolerancia a la glucosa oral para demostrar que la resistencia a la insulina existía en un grupo diverso de sujetos no obesos, no cesóticos. Estos sujetos variaron del límite de tolerancia a la glucosa a una evidente hiperglucemia en ayunas. Los grupos diabéticos en estos estudios incluyeron tanto sujetos dependientes de la insulina (Tipo 1) como no dependientes de la insulina (Tipo 2).

35 Coincidente con la resistencia a la insulina sostenida está la más fácilmente determinada hiperinsulinemia, que puede ser medida por determinación precisa de la concentración de insulina circulando en plasma en el plasma de los sujetos. La hiperinsulinemia puede estar presente como resultado de resistencia a la insulina, como es en el caso de sujetos obesos y/o con diabetes (Tipo 2) y/o sujetos intolerantes a la glucosa, o en sujetos Tipo 1, como consecuencia de una sobredosis de insulina inyectada comparada con la administración fisiológica de la hormona por el páncreas endocrino.

40 Los factores de riesgo independientes como la obesidad y la hipertensión para enfermedades ateroscleróticas también están asociados con la resistencia a la insulina. Utilizando una combinación de clamps de insulina/glucosa, infusiones de glucosa trazadoras y calorimetría indirecta, se ha demostrado que la resistencia a la insulina de la hipertensión esencial está localizada en los tejidos periféricos (principalmente músculo) y se correlaciona directamente con la severidad de la hipertensión (Diabetes Care, 14, 173, 1991). En la hipertensión de los obesos, la resistencia a la insulina genera hiperinsulinemia, que es incorporada como un mecanismo para limitar más aumento de peso por termogénesis, pero la insulina también aumenta la reabsorción de sodio renal y estimula el sistema nervioso simpático en riñones, corazón, y vasculatura, creando hipertensión.

45 Ahora se aprecia que la resistencia a la insulina es habitualmente el resultado de un defecto en el sistema de señalización receptor de insulina, en un lugar de unión de la insulina al receptor. La evidencia científica acumulada demostrando la resistencia a la insulina en los principales tejidos que responden a la insulina (músculo, hígado, adiposo), sugiere fuertemente que en una primera etapa de esta cascada reside un defecto en la

transducción de la señal de insulina, específicamente en la actividad quinasas receptora de insulina, que parece estar disminuida (Diabetologia, 34 (12), 848-861, 1991).

5 En el pasado reciente se han desarrollado una nueva clase de fármacos, que actúan reduciendo la resistencia a la insulina periférica. Estos fármacos son ligandos para los receptores nucleares, isoforma gamma receptor activado de proliferación de los peroxisomas (PPAR gamma), expresados principalmente en el tejido adiposo. Estos fármacos actúan como sensibilizadores de la insulina reduciendo el azúcar en sangre y la hiperinsulinemia. Los efectos secundarios más comunes de estos activadores PPAR gama son el aumento de peso, edemas, aumento del riesgo de derrame cerebral y ataque al corazón.

10 La obesidad es un desorden caracterizado por la acumulación de exceso de grasa en el cuerpo. El aumento de la incidencia de la obesidad lleva a complicaciones como la hipertensión, diabetes Tipo 2, aterosclerosis, dislipidemia, osteoartritis y determinadas formas de cáncer.

15 La obesidad es comúnmente identificada por un aumento del peso corporal e índice de masa corporal (IMC). La gente con exceso de peso corporal se caracteriza por la resistencia a la insulina del tejido periférico. El término "resistencia a la insulina" se refiere a una respuesta biológica disminuida a la insulina. En individuos obesos, la resistencia a la insulina es a menudo compensada por una secreción aumentada de la insulina del páncreas. Los sujetos obesos muestran hiperinsulinemia, como prueba indirecta de resistencia a la insulina periférica. Sin embargo, el cuerpo puede aumentar la secreción de insulina sólo hasta un determinado nivel. Por lo tanto si la resistencia a la insulina continúa empeorando en una persona obesa, eventualmente el cuerpo ya no será capaz de compensar más la secreción de insulina por estimulación. En este momento, los niveles de insulina en plasma tienden a caer lo que a su vez lleva a un aumento en los niveles de glucosa por lo tanto causando diabetes Tipo 2. Naturalmente, esta disminución gradual en la secreción e insulina causada por la resistencia a la insulina, iniciada por un exceso de acumulación de grasas, es indeseable para un individuo.

25 Por lo tanto, los fármacos que previenen el exceso de acumulación de grasas y la obesidad son deseables. Por lo tanto los métodos y procedimiento para identificar compuestos que detienen el desarrollo de resistencia a la insulina son útiles en el tratamiento de individuos obesos. Estos individuos en virtud de tener control farmacológico en la resistencia a la insulina se beneficiarán de los mencionados tratamientos al tener menos incidencias de enfermedades del corazón como elevada presión sanguínea, perfiles de lípidos anómalos y aterosclerosis.

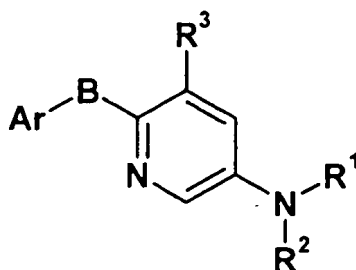
30 La US 6583157 revela compuestos de quilonil y benzotiazolilo como moduladores PPAR. LA US 6403607 revela derivados de la sulfonamida que muestra efectos en el tratamiento de úlcera péptica y un fármaco que comprende el derivado como un ingrediente activo.

La US 6262112 y la US 6573278 revelan sulfonamidas arilo y análogos y su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Hay una necesidad para medicamentos mejorados y alternativos para el tratamiento de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia.

### 35 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos representados por al fórmula general (I):



Formula (I)

donde:

Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo o heteroarilo;

B es -O-, -S-, o -NH-;

5 R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> es halógeno, ciano, (CO)OR<sup>6</sup>, o C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> es arilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, o arilo;

10 R<sup>6</sup> es hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo;

n es un entero de 1-3; y

sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los contengan.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) que son útiles en el tratamiento de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia, métodos que emplean los mencionados compuestos, y el uso de tales compuestos.

20 De acuerdo a otro aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para la fabricación de medicamentos incluyendo compuestos de fórmula general (I), que son útiles para el tratamiento de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia.

#### BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Efecto de los compuestos en la ingesta de comida en ratones flacos.

25 Se indica el efecto del estándar (Sibutramina), Compuesto 1 y Compuesto 11 en la ingesta de comida en los ratones delgados C57B16/J a las 2, 4, 6 y 24 hrs tras las introducciones de comida.

Figura 2: Efecto del Compuesto 1 en la ingesta de comida acumulativa de los ratones con obesidad inducida por dieta.

30 Los ratones con obesidad inducida por dieta (DIO) fueron tratados con el estándar (Sibutramina) o el Compuesto 1 durante 10 días.

Figura 3: Efecto del Compuesto 1 en el peso corporal de ratones con obesidad inducida por dieta.

Se indica el aumento de peso corporal acumulativo de los ratones con obesidad inducida por dieta (DIO) tratados con el estándar (Sibutramina) o el Compuesto 1 durante 10 días.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

##### 35 Definiciones:

Se enumeran a continuación definiciones, que se aplican a los términos como son usados en toda la especificación y las reivindicaciones añadidas (a menos que estén limitadas de otra forma en ejemplos específicos), ya sea individualmente o como parte de un grupo mayor.

40 El término "alquilo", significa, a menos que se indique lo contrario, un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada, que puede estar completamente saturado, mono- o polisaturado, teniendo de uno a ocho átomos de carbono. Ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen grupos como el metilo, el etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenil, 2-(butadienil), 2,4-pentadienil, 1,4-pentadienil, etinil, 1- y 3-propinil, 3-butinilo, y similares.

A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes. Cualquier tipo de sustituyente presente en los residuos de alquilo sustituido puede estar presente en cualquier posición deseada siempre que la sustitución no lleve a una molécula inestable. Un alquilo sustituido se refiere a un residuo de alquilo en el que uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrogeno son reemplazados con sustituyentes, por ejemplo alquilo, halógeno, hidroxilo, acilo, carboxilo, alcoxilo, éster, amino, amido, acetamido, fluoralquilo, aralquilo, aciloxi, heteroarilo, heterociclilo, y similares.

Como se usa en la presente, el término "alcoxilo" o "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un radical de oxígeno unido al mismo, donde el alquilo es como se define anteriormente. Los términos incluyen, por lo tanto, grupos alcoxilo o alcoxi que son sustituidos por uno o más grupos idénticos o diferentes. Grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, trifluorometoxi, etoxi, propoxi, grupo terc-butoxi.

Como se usa en la presente, el término "acilo" se refiere a cualquier grupo o radical orgánico como el alquilo (que puede ser además sustituido con un alquilo, alcoxi, cicloalquilamino, hidroxilo o halo) unido al grupo carbonilo, donde el alquilo es como se define anteriormente.

El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno y sulfuro. Se debe señalar que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas se asume que tiene un átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico teniendo hasta 10 átomos de anillo de carbono. Ejemplos de arilo incluyen el fenilo, naftilo, bifenilo y similares. A menos que se indique lo contrario, los residuos de arilo, por ejemplo fenilo o anftilo, pueden ser no sustituidos u opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, por ejemplo, hasta cinco sustituyentes idénticos o similares seleccionados del grupo consistente de halógeno, alquilo, fluoralquilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometoxi, ciano, amida, acilo, carboxilo, sulfonilo, arilo, heteroarilo y un grupo heterociclilo.

Los residuos de arilo pueden ser enlazados por cualquier posición deseada, y en residuos de arilo sustituidos, los sustituyentes pueden ser localizados en cualquier posición deseada. Por ejemplo, en residuos de fenilo monosustituidos el sustituyente puede ser localizado en la posición 2, la posición 3, la posición 4 o la posición 5. Si el grupo fenilo lleva dos sustituyentes, pueden estar localizados en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5.

El término "heteroarilo" significa, a menos que se indique lo contrario, grupos arilo que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los heteroátomos de anillo pueden estar presentes en cualquier número deseado y en cualquier posición respecto a cada uno siempre que el sistema de heteroarilo resultante sea estable.

Ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo incluyen, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, y similares.

Los términos "heterociclilo", "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos saturados, o parcialmente insaturados que contienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ó 11, 12, 13 ó 14 átomos de anillo de los cuales 1, 2, 3 ó 4 son heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y sulfuro. El grupo heterociclilo puede, por ejemplo, tener 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 ó 2 átomos de sulfuro y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo. Los grupos heterociclilos monocíclicos incluyen anillos de 3 eslabones, 4 eslabones, 5 eslabones, 6 eslabones y 7 eslabones. Ejemplos adecuados de Iso mencionados grupos heterociclilos son piperidinilo, piperazinil, tetrahidropiranilo, morfolinil, tiomorfolinil, azepanil, y similares.

Los grupos heterociclilos bicíclicos pueden incluir dos anillos fusionados, uno de los cuales es un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 eslabones y el otro es un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 eslabones. Grupos heterocíclicos bicíclicos a modo de ejemplo incluyen tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroindolil y similares.

A menos que se indique lo contrario, los grupos heteroarilo y heterociclilo pueden ser sustituidos o no sustituidos con uno o más (por ejemplo, hasta 5) sustituyentes idénticos o diferentes. Ejemplos de sustituyentes para los átomos del anillo de carbono y el anillo de nitrógeno son: alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, fluoralquilo, ariloxi, amino, ciano, amida, carboxilo, acilo, arilo, heterociclilo y similares. Los sustituyentes pueden estar presentes en una o más posiciones siempre que resulte una molécula estable.

El término "arilalquilo" se entiende que incluye aquellos radicales en los que un grupo arilo o heteroarilo esta unido a un grupo alquilo (por ejemplo, benzilo, fenetilo, y similares).

El término "halógeno" significa, a menos que se indique lo contrario, un átomo de fluorina, clorina, bromina o iodina.

El término "amino" se refiere al grupo  $-NH_2$  que puede ser opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclilo donde los términos alquilo, acilo, arilo, o heterociclilo son como se define en la presente anteriormente.

5 Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, así como ocurre en un compuesto estable, que no sufre fácilmente una transformación como por reorganización, ciclización, eliminación, etc.

10 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se entiende que incluye sales de los compuestos activos que son preparadas con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición básicas pueden ser obtenidas poniendo en contacto la forma neutral de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánica, o de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición ácidas pueden ser obtenidas poniendo en contacto la forma neutral de los mencionados compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea pura o en solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos hidroclicóricos, hidrobromicos, nítricos, carbónicos, monohidrogenocarbónicos, fosfóricos, monohidrogenofosfóricos, dihidrogenofosfóricos, sulfúricos, monohidrogenosulfúricos, hidriodicos, o fosfóricos y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propionico, isobutírico, oxálico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mendélico, ftálico, benzenosulfónico, p-tolisulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También están incluidas sales de amino ácidos como el arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como el ácido glucurónico o galacturónico y similares. Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos sean convertidos en sales de adición tanto ácidas como básicas.

La forma neutral de los compuestos puede ser regenerada poniendo en contacto la son con una base o ácido y aislando el compuesto principal de la manera convencional. La forma principal del compuesto puede diferir de las varias formas de sal en determinadas propiedades físicas, como son la solubilidad en solventes polares.

30 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas y las formas no solvatadas están englobadas dentro del ámbito de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en varias formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas están dentro del ámbito de la presente invención.

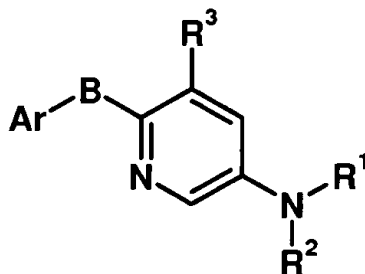
35 También están revelados compuestos, que están en forma de profármacos. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden ser convertidos en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden ser convertidos lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima adecuada o reactivo químico.

45 Aquellos expertos en la materia reconocerán que existen estereogénicos en los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de fórmula (I) e incluye no solo los compuestos racémicos sino también los isómeros ópticamente activos. Cuando se desea un compuesto de fórmula (I) como un único enantiómero, puede ser obtenido o por resolución del producto final o por síntesis estereoespecífica de cualquier material de partida isoméricamente puro o cualquier material intermedio conveniente. La resolución del producto final, un material de partida o intermedio pueden ser efectuados por técnicas convencionales. Adicionalmente, en situaciones en las que los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) son posibles, se pretende que la presente invención incluya todas las formas tautoméricas de los compuestos.

#### Realizaciones:

50 Realizaciones de la invención

La presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula general (I):



Formula (I)

en donde:

Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo o heteroarilo;

B es -O-, o -NH-;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

5 R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> es halógeno, ciano, (CO)OR<sup>6</sup>, o C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> es arilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, o arilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo;

10 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo;

n es un entero de 1-3; y

sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en donde:

Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo;

15 B es -O-, o NH-;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> es halógeno, ciano, (CO)OR<sup>6</sup>, o C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> es arilo;

20 R<sup>5</sup> es hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, o arilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo;

n es un entero de 1-3; y

sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 Un una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en donde,

Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo;

B es oxígeno;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es halógeno;

R<sup>4</sup> es arilo; y

5 sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en donde,

Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo; como fenilo piperazinilo sustituido con la parte fenila acoplada a B;

B es oxígeno;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

10 R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es halógeno, preferiblemente clorina;

R<sup>4</sup> es fenilo sustituido o no sustituido; como el fenilo sustituido con alcoxi, halógeno, ciano, alquilo sustituido, o alquilo no sustituido; como:

15 metilo o metilo sustituido fenilo sustituido (por ejemplo, 4-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, o 3-cloro-4-metilfenilo);

mono o di- metoxi fenilo sustituido (por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, o 4-trifluorometoxifenilo);

20 halógeno fenilo sustituido, como flúor fenilo sustituido (por ejemplo, 4-fluorofenilo, o 2,4-difluorofenilo), cloro fenilo sustituido (por ejemplo, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo), o cloro y flúor fenilo sustituido (por ejemplo, 2-fluor-4-clorofenilo); o

4-cianofenilo; y

sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en donde,

Ar es 4-(piperazinil-1-ilo) fenilo con la parte fenila acoplada a B;

25 B es oxígeno;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es clorina;

30 R<sup>4</sup> es fenilo sustituido o no sustituido, como fenilo sustituido con alcoxi, halógeno, ciano, alquilo sustituido, o alquilo no sustituido; como:

metilo fenilo sustituido (por ejemplo, 4-metilfenilo,);

mono o di- metoxi fenilo sustituido (por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, o 4-trifluorometoxifenilo);

35 halógeno fenilo sustituido, como flúor fenilo sustituido (por ejemplo, 4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo), cloro fenilo sustituido (por ejemplo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, o 2-cloro-4-trifluorometilfenilo); y

sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en donde,

AR es 3-(4-metil-piperazinil-1-ilo)fenilo con la parte fenila acoplada a B; B es oxígeno

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

40 R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;



R<sup>3</sup> es halógeno;

R<sup>4</sup> es 4-metoxifenilo o 2,4-difluorofenilo; y

sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en donde:

5 Ar es un grupo fenilo sustituido con heteroarilo;

B es -O-, -S-, o NH-;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, o C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> es halógeno; ciano, (CO)OR<sup>6</sup>, o C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>

10 R<sup>4</sup> es arilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, o arilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo;

N es un entero de 1-3; y

15 sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en donde:

Ar es un grupo fenilo sustituido con heteroarilo;

B es oxígeno;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

20 R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es halógeno, preferiblemente clorina;

R<sup>4</sup> es arilo; y

Sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en donde:

25 Ar es 6-(2benzo[d]tiazol-2ilo)fenilo con la parte fenila acoplada a B;

B es oxígeno;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es halógeno, preferiblemente clorina;

30 R<sup>4</sup> es fenilo sustituido o no sustituido; como fenilo sustituido con alcoxi, halógeno, ciano, alquilo sustituido o alquilo no sustituido; como:

Metilo o metilo sustituido fenilo sustituido (por ejemplo, 4-metilfenilo);

Mono o di- metoxi fenilo sustituido (por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, o 4-trifluorometoxifenilo);

35 Halógeno fenilo sustituido, como el flúor fenilo sustituido (por ejemplo, 4-fluorfenilo o 2,4-difluorofenilo) o cloro sustituido fenilo (por ejemplo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, o 2-cloro-4-trifluorometilfenilo) y

sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en donde:

Ar es 6-(2benzo[d]tiazol-2ilo)fenilo con la parte fenila acoplada a B;

B es oxígeno;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

5 R<sup>3</sup> es clorina;

R<sup>4</sup> es fenilo sustituido o no sustituido; como fenilo sustituido con alcoxi, halógeno, ciano, alquilo sustituido o alquilo no sustituido; como:

monometoxi fenilo sustituido (por ejemplo, 4 metoxifenilo); o

cloro fenilo sustituido (por ejemplo), 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, o 2-cloro-4-trifluorometilfenilo); y

10 sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de formula (I), en donde,

Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo;

B es oxígeno;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

15 R<sup>2</sup> es C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> representa halógeno, ciano, (CO)OR<sup>6</sup>, o C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, o arilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo;

20 N es un entero de 1-3; y

sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), donde,

AR es 4-(4-acetil-piperazinil-1-ilo) fenilo con la parte fenila acoplada a B;

B es oxígeno;

25 R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> es clorina;

R<sup>5</sup> es hidrógeno; y

un esterosiómero, sal y solvato farmacéuticamente aceptable.

30 Compuestos de la presente invención son seleccionados pero no están limitados a;

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-3,4-dimetoxi-benceno sulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,5-dimetoxi-benceno sulfonamida,

35 N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2-cloro-4-(trifluorometilo) bencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-3,4-diclorobencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-(trifluorometoxi)benceno sulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-metilobencenosulfonamida,  
 N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-difluorobencenosulfonamida,  
 N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-fluorobencenosulfonamida,  
 2,4-Dicloro-N-(5-cloro-6-(4-(piperazin-1-ilo)fenoxi)piridin-3-ilo)bencenosulfonamida,  
 5 N-(5-Cloro-6-(3-(4-metilopiperazin-1-ilo)fenoxi)piridin-3-ilo)-2,4-difluorobenceno sulfonamida,  
 N-(5-Cloro-6-(3-(4-metilopiperazin-1-ilo)fenoxi)piridin-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida,  
 ácido 4-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-iloamino)-4-oxobutanoico,  
 N-(6-(2-(Benzo[d]thiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida,  
 N-(6-(2-(Benzo[d]thiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida,  
 10 N-(6-(2-(Benzo[d]thiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-3,4-diclorobencenosulfonamida,  
 N-(6-(2-(Benzo[d]thiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2-cloro-4-(trifluorometilo) bencenosulfonamida; y

sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Compuestos adecuados de la presente invención son seleccionados pero no están limitados a:

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida,  
 15 2,4-Dicloro-N-(5-cloro-6-(4-(piperazin-1-ilo)fenoxi)piridin-3-ilo)bencenosulfonamida,  
 Ácido 4-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-iloamino)-4-oxobutanoico; y

sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente, el término "tratamiento" y "terapia" y similares se refieren a aliviar, ralentizar la  
 20 progresión, profilaxis, atenuación o cura de la enfermedad existente (por ejemplo, diabetes tipo 2, obesidad o  
 dislipidemia).

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en la presente se entiende que describe una  
 cantidad de un compuesto de la presente invención efectiva en la producción de la respuesta terapéutica deseada  
 en un paciente particular que sufre de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o  
 hiperglucemia.

De acuerdo a otro aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para la fabricación de  
 25 medicamentos incluyendo compuestos de fórmula general (I), que son útiles para el tratamiento de desordenes  
 metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia.

De acuerdo a otro aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para la fabricación de un  
 30 medicamento incluyendo compuestos de fórmula general (I), que son útiles para el tratamiento de desordenes  
 metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia en un mamífero, ese medicamento es  
 fabricado para ser administrado, ya sea secuencialmente o simultáneamente, con al menos otro compuesto activo  
 farmacéuticamente.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención puedan ser terapéuticamente  
 35 administrados como sustancia química en bruto, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación  
 farmacéutica. Por lo tanto, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica incluyendo un  
 compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, por  
 ejemplo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos y, opcionalmente, otros  
 ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

La composición farmacéutica puede estar en las formas normalmente empleadas, como pastillas,  
 40 comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares especialmente formuladas para  
 administración oral, bucal, parenteral, transdérmica, por inhalación, intranasal, transmucosal, por implante, o rectal,  
 sin embargo se prefiere la administración oral. Para la administración bucal, la formulación puede tomar la forma de  
 pastillas o comprimidos formulados de manera convencional. Las pastillas y cápsulas para la administración oral  
 45 pueden contener excipientes convencionales como agentes aglutinantes, (por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina,  
 sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinilpirrolidona), rellenos (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa  
 microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido  
 esteárico, talco, glicol de polietileno o sílice), desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de

almidón) o agentes humectantes, como sulfato de sodio lauril. Las pastillas pueden estar cubiertas de acuerdo a métodos bien conocidos de la técnica.

5 Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden estar incorporados en preparaciones líquidas orales como son suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos o aceitosos, por ejemplo. Por otra parte, las formulaciones que contienen estos compuestos pueden estar presentadas como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo aceptable antes del uso. Las mencionadas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales como agentes de suspensión como el jarabe de sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes como la lecitina, sorbitán monooleato o acacia; vehículos no-  
10 acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) como el aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, esteros aceitosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservantes como el metilo o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico. Tales preparaciones pueden ser también formuladas como supositorios, por ejemplo, conteniendo bases de supositorio convencionales como la mantequilla de coco u otros glicéridos. Adicionalmente, las formulaciones de la presente invención pueden ser formuladas para la administración parenteral por inyección o infusión continuada. Las  
15 formulaciones para inyección pueden tomar formas como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes suspensores, estabilizantes y/o de dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos) antes del uso.

20 Las formulaciones de acuerdo a la invención pueden también ser formuladas como una preparación de depósito. Tales formulaciones de actuación prolongada pueden ser administradas por implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (como una emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), resinas de intercambio iónico o como derivados escasamente solubles como una sal escasamente soluble, por ejemplo.

25 Se apreciará por aquellos expertos en la materia que la referencia en la presente al tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos. Por otra parte, se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerido para el uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la condición siendo tratada y la edad y la condición del paciente y será en última instancia a la discreción del médico o veterinario asistente. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos estarán típicamente en el intervalo de 0,02-5000 mg por día o 1-1500 mg por día. La dosis deseada puede ser convenientemente presentada en un única dosis o como dosis divididas administradas en intervalos apropiados, por  
30 ejemplo dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día.

Las formulaciones de acuerdo a la invención pueden contener entre 0,1-99% del ingrediente activo, convenientemente de 30-95% para pastillas y cápsulas y 3-50% para preparaciones líquidas.

35 Además, además de al menos un compuesto de fórmula general (I), como ingrediente activo, las composiciones farmacéuticas pueden también contener uno o más de otros ingredientes terapéuticamente activos.

También se revela un método para el tratamiento de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia, incluyendo la administración a un mamífero que necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

40 También se revela un método para el tratamiento de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia, incluyendo la diabetes tipo 2, obesidad, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hiperinsulinemia, enfermedad aterosclerótica, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, envejecimiento, enfermedad de hígado graso no alcohólica, infecciones, cáncer y derrame cerebral, incluyendo la administración a un mamífero que necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).  
45

También está revelado un método para el tratamiento de diabetes tipo 2 y desordenes relacionados con la misma, incluyendo la administración a un mamífero que necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

50 También está revelado un método para el tratamiento de la obesidad y desordenes relacionados con la misma, incluyendo la administración a un mamífero que necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I). También está revelado un método para el tratamiento de la dislipidemia y desordenes relacionados con la misma, incluyendo la administración a un mamífero que necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

55 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia, incluyendo al diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa,

dislipidemia, hiperinsulinemia, enfermedad aterosclerótica, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, envejecimiento, enfermedad de hígado graso no alcohólica, infecciones, cáncer y derrame cerebral.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

5 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la obesidad y desordenes relacionados.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la dislipidemia.

10 Compuestos representativos útiles en el tratamiento de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia, de acuerdo a la presente invención son seleccionados, pero no están limitados, de los siguientes:

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-3,4-dimetoxi-benceno sulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,5-dimetoxi-benceno sulfonamida,

15 N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2-cloro-4-(trifluorometil) bencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-3,4-diclorobencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-(trifluorometoxi) benceno sulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-metilbencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-difluorobencenosulfonamida,

20 N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-fluorobencenosulfonamida,

2,4-Dicloro-N-(5-cloro-6-(4-(piperazin-1-ilo)fenoxi)piridin-3-ilo)bencenosulfonamida,

N-(5-Cloro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-ilo)fenoxi)piridin-3-ilo)-2,4-difluorobenceno sulfonamida,

N-(5-Cloro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-ilo)fenoxi)piridin-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida,

ácido 4-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-iloamino)-4-oxobutanoic,

25 N-(6-(2-(Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida,

N-(6-(2-(Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida,

N-(6-(2-(Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-3,4-dicloro-benceno sulfonamida,

N-(6-(2-(Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2-cloro-4-(trifluorometil) bencenosulfonamida; y

sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 Los compuestos adecuados útiles en el tratamiento de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia, de acuerdo a la presente invención son seleccionados de , pero no están limitados a, los siguientes:

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida,

2,4-Dicloro-N-(5-cloro-6-(4-(piperazinil-1-ilo)fenoxi)piridin-3-ilo)bencenosulfonamida,

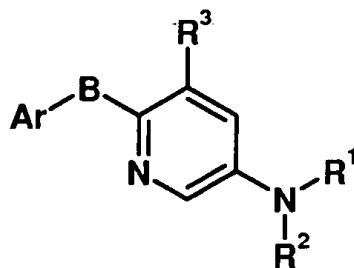
35 ácido 4-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-iloamino)-4-oxobutanoico;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

### Preparación de los Compuestos

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I),

40



Formula (I)

en donde:

Ar es un grupo fenilo sustituido con heterocíclico o heteroarilo;

B es -O-, -S-, o -NH-;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

5 R<sup>2</sup> es S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> es halógeno, ciano, (CO)OR<sup>6</sup>, o C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> es arilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, o arilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo;

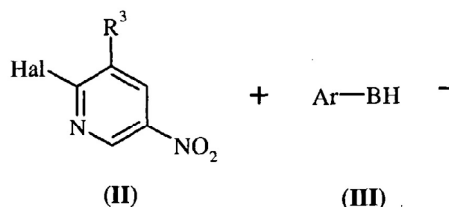
10 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo;

n es un entero de 1-3; y

sus esteroisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula general (I), de acuerdo a la invención pueden ser preparados por, o en analogía con, métodos sintéticos estándares, y especialmente de acuerdo a, o en analogía con, el Esquema 1.

Esquema 1



15 Como se muestra en el esquema 1, los compuestos de la presente invención pueden ser preparados reaccionando compuestos de fórmula (II) en donde R<sup>3</sup> es como se define anteriormente y Hal es seleccionado de fluorina, clorina, bromina o yodina con un compuesto de fórmula (III) en donde Ar y B son como se define anteriormente, en la presencia de un solvente como la dimetil formamida, el dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano, dioxano, o acetonitrilo, opcionalmente en la presencia de una base como el carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o fluoruro de potasio para proporcionar el compuesto de fórmula (IV) en donde Ar, B, y R<sup>3</sup> son como se define anteriormente. El grupo nitro del compuesto de fórmula (IV) es reducido al grupo amino correspondiente para obtener el compuesto de fórmula (V) en donde Ar, B, y R<sup>3</sup> son como se definen anteriormente. La reducción del grupo nitro puede ser realizada utilizando SnCl<sub>2</sub> en un solvente como acetato de

20

etilo; o utilizando Fe/HCl; o en presencia de un hidrógeno gaseoso y un catalizador como Pd-C, Rh-C, Pt-C; o cualquier método adecuado conocido en la técnica.

5 El compuesto de fórmula (V) es además convertido al compuesto deseado de fórmula (I) en donde  $R^2$  es  $-SO_2R^4$  y AR, B,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se define anteriormente, por reacción con  $Hal-SO_2R^4$  en donde Hal es representado por fluorina, clorina, bromina o yodina y  $R^4$  es como se define anteriormente, en la presencia de piridina o trietil amina como una base y un solvente seleccionado de acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, o dioxano.

10 El compuesto de fórmula (V) puede ser también convertido al compuesto deseado de fórmula (I) en donde  $R^2$  es  $-C(O)(CH_2)_n-C(O)OH$  y Ar, B, n,  $R^1$ , y  $R^3$  son como se define anteriormente, por reflujo con un anhídrido  $[(CH_2)_n(CO)_2]$ , en la presencia de un solvente seleccionado de benceno, tolueno, tetrahidrofurano, o dioxano. El ácido de fórmula (I) puede ser convertido al éster en donde  $R^2$  es  $-C(O)(CH_2)_n-C(O)OR^5$  en donde Ar, B, n,  $R^1$ , y  $R^3$  son como se define anteriormente y  $R^5$  es  $(C_1-C_4)$ alquilo o arilo, por reacciones de esterificación estándares conocidas en la bibliografía.

15 Los compuestos de fórmula general (I), en donde AR, B,  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  son como se define anteriormente pueden ser convertidos en una sal farmacéuticamente aceptable por procesos estándar conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados como se ilustra en los ejemplos funcionales acompañantes. Los siguientes ejemplos se establecen para ilustrar la síntesis de algunos compuestos particulares de la presente invención y para ejemplificar los procesos generales. Por lo tanto, la siguiente sección de Ejemplos no está en ninguna manera destinada a limitar el ámbito de la invención contemplada en la presente.

## 20 EJEMPLOS

### Lista de abreviaciones

HCl: ácido clorhídrico;

$POCl_3$ : Oxidocloruro de fósforo

$Cs_2CO_3$ : Carbonato de cesio

25 DCM: Diclorometano

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetil sulfóxido

CPM: Cuentas por minuto

Mpk: mg por Kg.

30 Od: una vez al día

Bid: Dos veces al día

HEPES: ácido N-(2-hidroxi-etil)-piperazina-N'-2-etanosulfónico

MP (DSC): punto de fusión (Calorimetría Diferencial de Barrido)

CMC: Carboximetilcelulosa

## 35 Preparación 1: 2,3-Dicloro-5-nitro piridina

### Paso i. 2-Hidroxi-3-cloro-5-nitro piridina

40 Se añadió a modo de porción 2-Hidroxi-5 nitro piridina (1g, 7,4 mmol) a 4,5 mL de HCl concentrado bajo agitación constante y después fue calentado a 50° C. A esto se le añadió lentamente una solución de clorato de sodio (266 mg, 2,5 mmol) en agua (4 mL). La reacción fue mantenida a la misma temperatura durante una hora adicional, y después enfriada a 0° C. El precipitado obtenido fue filtrado, lavado exhaustivamente con agua y secado para obtener 2-hidroxi-3-clor-5-nitro piridina.

Rendimiento: 850 mg, (68,2%);  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 8,36 (d, 1H); 8,65 (d, 1H).

### Paso ii. 2,3-Dicloro-5-nitro piridina

45 Se añadió quinolina (0,3 mL, 2,34 mmol) a  $POCl_3$  (0,5 mL 4,68 mmol) a 0° C bajo nitrógeno. A esta mezcla agitada se añadió 2-hidroxi-3-cloro-5-nitro piridina (816 mg, 4,68 mmol) obtenida en el paso i anterior. La mezcla de

reacción fue calentada a 120° C durante 2 horas, enfriada a 0° C seguido por la adición de agua helada. El precipitado obtenido fue filtrado, lavado exhaustivamente con agua y secado para obtener 2,3-dicloro-5-nitro piridina.

Rendimiento: 630 mg, (70,3%); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,94 (d, 1H); 9,16 (d, 1H).

### Preparación 2: 1-[4-[4-((5-Amino-3-cloro-piridina-2-iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo]-etanona

#### 5 Paso i. Preparación de 1-[4-[4-((3-cloro-5-nitro-piridina-2-iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo]-etanona

10 Se añadió dimetilformamida seca (10 mL) a 1-[4-(-hidroxi-fenilo--piperazina-1-ilo)-etanona (696 mg, 3,16 mmol) con agitación y se añadió carbonato de cesio (1,03 g, 3,16 mmol) a temperatura ambiente (25° C). Tras 30 minutos fue añadido 2,3-dicloro-5-nitro-piridina (610mg, 3,16 mmol) (como se obtuvo en la preparación 1), y la agitación fue continuada durante 18 horas más. El solvente fue removido al vacío y a la masa resultante se añadió agua (20 mL), extraída con acetato de etilo, secada sobre sulfato de sodio y concentrada al vacío para obtener el producto bruto que fue además purificado por cromatografía en columna (gel de sílice - ~ 200 malla, 30% acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el compuesto del título.

Rendimiento 1,09 g (92,9%);

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,01 (s, 3H), 2,99 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,54 (s, 4H), 5,30 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,43 (s, 1H).

#### Paso ii. 1-[4-[4-((5-Amino-3-cloro-piridina-2-iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo]-etanona

20 El compuesto del paso i (3,15g, 8,34 mmol) fue disuelto en acetato de etilo (50 mL). Se añadió cloruro de estaño dihidratado (7,52 g, 33,36 mmol) a temperatura ambiente (25° C) y la agitación fue mantenida durante 18 horas. El solvente fue removido al vacío y se añadió cloroformo (50 mL). Se añadió una solución 1 N hidróxido de sodio hasta que se obtuvo una solución clara. Separado la capa orgánica fue separada y extraída con cloroformo. La capa de cloroformo fue lavada con salmuera & agua sucesivamente, secada sobre sulfato de sodio y concentrada al vacío para obtener el producto bruto que fue además purificado por cromatografía en columna (gel de sílice - ~ 200 malla, 1 % metanol en cloroformo) para obtener el compuesto del título.

25 Rendimiento: 1,77 g (61.52%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,04 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,59 (brs, 4H), 5,32 (s,2H), 7,05 (d, J=9Hz, 2H), 7,14 (d, J=9Hz, 2H), 8,86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8,95 (d, J=2.4 Hz, 1H); MS: 347 (M+1).

### Preparación 3: 5-Cloro-6-(3-(4-metilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)piridina-3-amino

Se reaccionó 3-(4-Metilpiperazinil-1-ilo)fenol con 2,3-dicloro-5-nitro piridina (como se obtuvo en la preparación 1), para obtener 1-(3-(3-cloro-5-nitropiridina-2-iloxi)fenilo)-3-metilpiperazinil que fue además convertido al compuesto del título según el proceso descrito en la preparación 2.

30 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,09 (t, J= 4,5 Hz, 4H), 3,22 (t, J= 4,5 Hz, 4H), 3,70 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,36 (dd, J=2,5, 8,0 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,55 (dd, J= 1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 2,5 Hz, 1H); MS (ES): 319,01 (M+1).

### Preparación 4: 6-(2-Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-amino

35 Se reaccionó 2-(Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenol con 2,3-dicloro-5-nitro piridina para obtener 2-(2-(3-cloro-5-nitropiridina-2-iloxi)fenilo)venzo[d]tiazol que fue además convertido a 6-(2-Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-amino según el proceso descrito en la preparación 2.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5,48 (s, 2H), 6,99 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,44 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J=7,0 Hz, 1H); MS: 354,11 (M+1).

#### 40 Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula (I)

A una solución agitada de amino [obtenida por las preparaciones 1-4] (1 mmol) en DCM, se añadió piridina (1-3 mmol) que fue seguido por la adición de cloruro de bencenosulfonilo (1 mmol) sustituido. La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente (25° C). La mezcla de la reacción fue diluida utilizando DMC, lavada con agua, secada sobre sulfato de anhídrido de sodio y concentrada. El producto bruto fue purificado utilizando cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto deseado.

Los compuestos de los ejemplos 1-10, 12, 13, y 5-18 fueron preparados con este procedimiento.

#### Procedimiento general para la formación de sal

**Procedimiento A:** El compuesto de fórmula (I) fue disuelto en 1:1 acetato de etilo y mezcla de solvente DCM. A la solución clara se le añadió 1 equivalente del ácido correspondiente (como el ácido de tolueno sulfónico o



ácido de metano sulfónico, ácido de benceno sulfónico) y se agitó durante 30-45 minutos a temperatura ambiente (25° C). El precipitado fue filtrado y caracterizado por <sup>1</sup>H NMR y MP (DSC).

5 **Procedimiento B:** El mencionado compuesto de fórmula (I) fue disuelto en etanol (un gran exceso fue requerido para obtener una solución clara en calentamiento). A la solución clara se le añadió 1 equivalente del ácido correspondiente (como el ácido de tolueno sulfónico o ácido de metano sulfónico, ácido de benceno sulfónico). Tras el reflujo durante 3 horas, el solvente fue removido y el sólido obtenido fue caracterizado por <sup>1</sup>H NMR y MP (DSC).

#### Ejemplo 1

##### **N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida (Compuesto 1)**

10 El compuesto del título fue obtenido reaccionando 1-(4-(4-(5-Amino-3-cloropiridina-2iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo etanona (obtenido según el procedimiento descrito en la preparación 2) y cloruro 2,4-diclorobenceno-1-sulfonilo.

mp: 215° C-216° C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,02 (s, 3H), 3,02 (d, 4H), 3,55 (s, 4H), 6,94 (s, 4H), 7,57 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (d, 1H) 10,98 (s, 1H); MS (ES): 555,03 (M+1).

Sal sódica:

15 El compuesto del ejemplo 1 (250 mg) fue disuelto en cantidad en exceso (40-50 mL) de metanol y la mezcla de la reacción fue calentada a 60° C para conseguir una solución clara. A la solución agitada, se le añadió 1.0 equivalentes de hidróxido de sodio como una solución en metanol. La solución fue refluja durante 2-3 horas. Tras la finalización de la reacción, el solvente fue removido y secado.

20 mp: 130° C -133° C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,88 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,89-6,80 (m, 4H), 3,50 (brs, 4H), 3,04 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 1,97 (s, 3H); MS (ES): 577 [(M-1) + Na].

#### Ejemplo 2

##### **N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida (Compuesto 2)**

El compuesto del título fue obtenido reaccionando 1-(4-(4-(5-Amino-3-cloropiridina-2iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo etanona (obtenido según el procedimiento descrito en la preparación 2) y cloruro 4-metoxibenceno-1-sulfonilo.

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,97 (s, 3H), 3,02 (d, 4H), 3,55 (s, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,94(s, 4H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 4H), 10,30 (s, 1H); MS (ES): 517,12 (M+1).

#### Ejemplo 3

##### **N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-3,4-dimetoxi-benceno sulfonamida (Compuesto 3)**

30 El compuesto del título fue obtenido reaccionando 1-(4-(4-(5-Amino-3-cloropiridina-2iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo etanona (obtenido según el procedimiento descrito en la preparación 2) y cloruro 3,4-dimetoxibenceno-1-sulfonilo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,06 (s, 3H), 3,02 (d, 4H), 3,55 (s, 4H), 3,74 (d, 6H), 6,94 (s, 4H), 7,05 (d, 1H), 7,19 (s,1H), 7,25 (d, 1H), 7,64 (s, 2H) 10,26 (s, 1H); MS (ES): 545,16 (M-1).

#### Ejemplo 4

##### **N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-2,5-dimetoxi-bencenosulfonamida (Compuesto 4)**

40 El compuesto del título fue obtenido reaccionando 1-(4-(4-(5-Amino-3-cloropiridina-2iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo etanona (obtenido según el procedimiento descrito en la preparación 2) y cloruro 2,5-dimetoxibenceno-1-sulfonilo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,02 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 3,09 (s, 2H) 3,54 (d, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,78 (s, 3H) 6,93 (s, 4H), 7,14-7,20 (m, 3H) 7,64 (d, 1H) 7,68 (d, 1H), 10,20 (s, 1H);

MS (ES): 545,16 (M-1).

#### Ejemplo 5

45 **N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-2-cloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Compuesto 5)**

El compuesto del título fue obtenido reaccionando 1-(4-(4-(5-Amino-3-cloropiridina-2iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo etanona (obtenido según el procedimiento descrito en la preparación 2) y cloruro 2-cloro-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo.

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,01 (s, 3H), 3,02 (d, 4H), 3,54 (s, 4H), 6,93 (s, 4H), 7,69 (s, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,13-8,2 (m, 2H), 11,08 (s, 1H); MS (ES): 589,06 (M+1).

#### Ejemplo 6

##### **N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-3,4-diclorobencenosulfonamida (Compuesto 6)**

El compuesto del título fue obtenido reaccionando 1-(4-(4-(5-Amino-3-cloropiridina-2iloxi)fenilo)-piperazinil-1-ilo etanona (obtenido según el procedimiento descrito en la preparación 2) y cloruro 3,4-diclorobenceno-1-sulfonil.

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,02 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 3,1 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 6,92 (s, 4H), 7,62-7,69 (m, 3H), 7,83 (d, 1H) 7,91 (d, 1H), 10,61 (s, 1H); MS (ES): 554,8 (M-1).

#### Ejemplo 7

##### **N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-4-(trifluorometoxi) bencenosulfonamida (Compuesto 7)**

15 El compuesto del título fue obtenido reaccionando 1-(4-(4-(5-Amino-3-cloropiridina-2iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo etanona (obtenido según el procedimiento descrito en la preparación 2) y cloruro 4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonilo.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,02 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 6,95 (s, 4H), 7,55 (d, 2H) 7,63-7,67 (m, 2H), 7,83 (d, 2H), 10,58 (s, 1H); MS (ES): 571,03 (M+1).

#### 20 Ejemplo 8

##### **N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-4-metilbencenosulfonamida (Compuesto 8)**

El compuesto del título fue obtenido reaccionando 1-(4-(4-(5-Amino-3-cloropiridina-2iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo etanona (obtenido según el procedimiento descrito en la preparación 2) y cloruro 4-metilbenceno-1-sulfonilo.

25  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,02 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 6,94 (s, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,58-7,63 (m, 4H), 10,4 (s, 1H); MS (ES): 501,01 (M+1).

#### Ejemplo 9

##### **N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-2,4-difluoro bencenosulfonamida (Compuesto 9)**

30 El compuesto del título fue obtenido reaccionando 1-(4-(4-(5-Amino-3-cloropiridina-2iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo etanona (obtenido según el procedimiento descrito en la preparación 2) y cloruro 2,4-difluorobenceno-1-sulfonilo.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,02 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,55 (s, 4H), 6,95 (s, 4H), 7,22 (t, 1H), 7,51-7,59 (dt, 1H), 7,67(d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,82-7,9 (m, 1H), 10,86(s, 1H);

MS (ES): 523,09 (M+1).

#### Ejemplo 10

##### **35 N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-4-fluorobencenosulfonamida (Compuesto 10)**

El compuesto del título fue obtenido reaccionando 1-(4-(4-(5-Amino-3-cloropiridina-2iloxi)-fenilo)-piperazinil-1-ilo etanona (obtenido según el procedimiento descrito en la preparación 2) y cloruro 4-fluorobenceno-1-sulfonilo.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,02 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,55 (s, 4H), 6,95 (s, 4H), 7,37 (t, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,75-7,80 (m, 2H), 10,48(s, 1H); MS (ES): 505,1 (M+1).

#### 40 Ejemplo 11

##### **2,4-Dicloro-N-(5-cloro-6-(4-(piperazinil-1-ilo)fenoxi)piridina-2-ilo)benceno sulfonamide (Compuesto 11)**

45 El compuesto del título fue preparado por desacetilación de N-(6-(4-(4-acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida (obtenido según el procedimiento descrito en el ejemplo 1) utilizando HCl concentrado en metanol-agua. Fue disuelto N-(6-(4-(4-acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-2,4-dicloro-benceno sulfonamida (500 mg) en metanol (100 mL). La mezcla fue calentada a 50° C bajo agitación.

A la solución agitada, se le añadieron, 2 mL de HCl concentrado y 1 mL de agua. La solución resultante fue agitada durante 6-7 horas a 45-50° C. El solvente fue retirado y se añadió agua al residuo. La mezcla de la reacción fue hecha alcalina utilizando solución 1N hidróxido de sodio. El compuesto del título fue precipitado, filtrado y secado al vacío a 60° C.

- 5 Rendimiento: 320 mg (69.3 %); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,17 (brs, 4H), 3,19 (brs, 4H), 3,38 (m, 1H), 6,84-6,94 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 9,95 (s, 1H); MS: 513,1 (M-1).

#### Ejemplo 12

#### **N-(5-Cloro-6-(3-(4-metilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)piridina-3-ilo)-2,4-difluorobenceno sulfonamida (Compuesto 12)**

- 10 El compuesto del título fue obtenido reaccionando 5-cloro-6-(3-(4-metilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)piridina-3-amino (obtenido según el proceso descrito en la preparación 3) y cloruro 2,3-difluorobenceno-1-sulfonilo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,21-3,33 (m, 8H), 3,69 (s, 3H), 6,34 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,25 (dt, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 10,76 (s, 1H); MS (ES): 493,1 (M-1).

#### Ejemplo 13

- 15 **N-(5-Cloro-6-(3-(4-metilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)piridina-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida (Compuesto 13)**

El compuesto del título fue obtenido reaccionando 5-cloro-6-(3-(4-metilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)piridina-3-amino (obtenido según el proceso descrito en la preparación 3) y cloruro 4-metoxibenceno-1-sulfonilo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,22 (t, 4H), 3,33 (s, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,34 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,05-7,12 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 10,26 (s, 1H); MS (ES): 489,1 (M+1).

- 20 **Ejemplo 14**

#### **Ácido 4-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-iloamino)-4-oxobotanoico (Compuesto 14)**

- 25 El compuesto del título fue obtenido reaccionando 1-(4-(4-(5-Amino-3-cloropiridina-2-ilo)fenilo)-piperazinil-1-ilo)etanona (obtenido según el procedimiento descrito en la preparación 2) y dihidrofurano-2,5-diona en tolueno a temperatura de reflujo. La mezcla de la reacción fue concentrada y el producto bruto fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,02 (s, 3H), 2,48 (t, 4H), 3,04 (d, 4H), 3,56 (s, 4H), 6,97 (s, 4H), 8,10(s, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 12,17 (s, 1H); MS (ES): 447,1 (M+1).

#### Ejemplo 15

#### **N-(6-(2-Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida (Compuesto 15)**

- 30 El compuesto del título fue preparado reaccionando 6-(2-benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-amino (obtenida según el procedimiento descrito en la preparación 4) y cloruro 2,4-diclorobenceno-1-sulfonilo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,26 (d, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,68 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H); MS (ES): 561,85 (M+1).

#### Ejemplo 16

- 35 **N-(6-(2-Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida (Compuesto 16)**

El compuesto del título fue preparado reaccionando 6-(2-benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-amino (obtenida según el procedimiento descrito en la preparación 4) y cloruro 4-metoxibenceno-1-sulfonilo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,73 (s, 3H), 6,95 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,49-7,62 (m, 5H), 7,73 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,40 (d, 1H); MS (ES): 522,05 (M-1).

- 40 **Ejemplo 17**

#### **N-(6-(2-Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-3,4-dicloro-bencenosulfonamida (Compuesto 17)**

El compuesto del título fue preparado reaccionando 6-(2-benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-amino (obtenida según el procedimiento descrito en la preparación 4) y cloruro 3,4-diclorobenceno-1-sulfonilo.

- 45 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,28 (d, 1H), 7,40-7,60 (m, 6H), 7,67 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,36 (dd, 1H), 10,65 (s, 1H); MS (ES): 561,90 (M+1).

**Ejemplo 18****N-(6-(2-Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-ilo)-2-cloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Compuesto 18)**

5 El compuesto del título fue preparado reaccionando 6-(2-benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridina-3-amino (obtenida según el procedimiento descrito en la preparación 4) y cloruro 2-cloro-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5,74 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38-7,57 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,15 (s, 1H); MS (ES): 593,93 (M-1).

**FARMACOLOGIA****Ejemplo 19****10 Modelo *in vitro* exhibiendo resistencia a la insulina**

El ensayo fue diseñado como en la referencia, British Journal of Pharmacology, 130, 351-58, 2000, la divulgación de la misma está incorporada por referencia para la enseñanza de la misma.

La solución del compuesto de prueba (10 μ M/mL) fue preparada en DMSO.

Se utilizó rosiglitazona (0,1 μM en DMSO) como estándar.

15 La diferenciación en adipocitos fue inducida por métodos conocidos como se describe más adelante. (J. Biol. Chem., 260, 2646-2652, 1985), la divulgación de la cual se incorpora por referencia para la enseñanza de la diferenciación de adipocitos.

20 Se usó para la diferenciación un medio de cultivo conteniendo 0,5 nM 1-metil-isobutiloxantina (IBMX), 0,25 μM sexametosano, 5 μg/ml insulina (bovina/humana), 10mM amortiguador HEPES y suero fetal bovino (FBS) 10% por volumen en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM).

Se sembraron fibroblastos 3T3 L1 en 24- ó 6- placas multipocillo a una densidad de 0,5-2x10<sup>4</sup> células/pozos y se permito que llegasen a la máxima confluencia.

25 Los fibroblastos confluentes fueron expuestos al medio de cultivo durante 2 días. Tras este periodo, se usó un medio de cultivo nuevo (DMEM) conteniendo sólo insulina, se añadió un 10% de FBS y se cultivó durante 45 días con un cambio de medio cada 2 días. Tras 7 días los cultivos recibieron DMEM conteniendo 10% FBS sin exposición a la insulina. Al final de 8-10 días, más del 95% de las células se habían vuelto diferenciadas en adipocitos.

30 Los adipocitos maduros fueron expuestos a dexametasona, 100 nM añadida en etanol, en el medio de cultivo e incubadas durante 2 días. En el tercer día, se añadió la solución del compuesto de prueba junto con 100 nM de dexametasona conteniendo medio durante 4 días con un cambio en el medio tras cada 2 días. El control del vehículo contenía un 1% v/v de DMSO. Se usó rosiglitazona como un estándar y se añadió a una concentración de 0,1 μM en DMSO, junto con 100 nM de dexametasona conteniendo medio durante 4 días con un cambio en el medio tras cada 2 días. Tras un periodo de 6 días, las células fueron procesadas para la captación de glucosa como sigue.

35 Los adipocitos resistentes a la insulina fueron expuestos a DMEM libre de suero conteniendo un 0,1% de albumina de suero bovino durante 3-4 horas a 37° C en una atmosfera de CO<sub>2</sub>. El compuesto de prueba también estaba presente durante este periodo. Tras 3-4 horas, el medio fue aspirado y reemplazado con amortiguador de fosfato Kreb's Ringer (KRP) a un PH de 7,4 y con insulina humana/porcina, 200 nM. Las células fueron incubadas durante 30 minutos a 37° C, Al final de los 30 minutos, se añadió, 0,05 o 0,1 μCi de <sup>14</sup>C-2-deoxiglucosa a cada pocillo de las 24- o 6- placas multipocillo respectivamente y fue incubado durante exactamente 5 minutos. Tras exactamente 5 minutos, las placas fueron transferidas a bandejas heladas y el medio fue rápidamente aspirado. La capa de células fue lavada dos veces con salino amortiguado con fosfato helado, (PBS), pH 7,4. Finalmente la capa de células fue lisada con 150 μl de 0,1% de sulfato dodecil de sodio (SDS) y la radioactividad del lisado de células fue determinada en un contador de centelleo líquido. La captación de glucosa no específica fue ensayada en pocillos expuestos a citocalasina B, inhibidor del transporte de glucosa. Los compuestos que mostraban un aumento estadísticamente significativo en el transporte/captación de glucosa expresado como CPM/pocillo por encima del nivel en las células expuestas al vehículo de insulina son considerados activos en este ensayo. El límite de corte por actividad en este ensayo IR fue definido como el aumento de 1,50 veces del vehículo, el valor de ensayo de 1,0 para el vehículo, La actividad fue también expresada como un % de Rosiglitazona, que es utilizada como un estándar para la comparación. El análisis estadístico fue realizado utilizando una prueba t desapareada.

Los resultados están resumidos en la Tabla 1.

**Tabla 1: Actividad de compuestos en el modelo resistente a la insulina**

Sr. N°	Compuesto N°	Veces del Vehículo*	% de Rosiglitazona**
Std	Rosiglitazona	2,6 ± 0,10	100
01	1	2,10 ± 0,05	61,4
02	4	1,55 ± 0,03	41,33
03	5	1,85 ± 0,04	63,94
04	6	1,93 ± 0,06	69,76
05	14	1,49 ± 0,05	27,5
06	15	2,0 ± 0,13	36,7

\*veces de actividad sobre el vehículo

5 Conclusión: Los compuestos representativos de la presente invención mostraron actividad sintetizadora de la insulina en el aumento de captación de insulina en el modelo de resistencia a la insulina.

#### Ejemplo 20

##### (a) Ensayo de transactivación PPAR $\gamma$ humano

10 El ensayo se diseñó como en la referencia, Biochem. Biophys. Res. Comm. 175:865-871, 1991, la divulgación de la misma está incorporada por referencia para la enseñanza del ensayo.

La actividad humana fue evaluada por transactivación utilizando un gen indicador de luciferasa. El plásmido AOX-3X PPRE-TK-LUC indicador de pBL-TK-luciferasa contiene tres copias de oxidasa PPRE rat acilo CoA clonada hacia arriba del promotor de timidina quinasa (TK) del virus simple de herpes mínimo. El PPAR $\gamma$ cADN de longitud total humano fue clonado en un vector de expresión pSG5 (Stratagen, La Jolla, CA).

15 Las células HEK293 fueron sembradas en 24 placas multipocillo y cultivadas en DMEM suplementado con un 10% (v/v) FCS. Tras 24 horas, fueron transfectadas con 100ng de receptor hPPAR $\gamma$  y 300ng de indicador AOX-3X PPRE-LUC construidos por pocillo utilizando el reagente de transfección Fugen 6 (Roche, Indianapolis, IN). Los compuestos de prueba o Rosiglitazona (disuelta en DMSO) fueron añadidos 24 horas después de la transfección. El control fue 0,1% DMSO. Tras 48 horas, la actividad de transactivación fue determinada por ensayo de luciferasa  
20 utilizando el reagente Steady Glow (Promega, Madison, WI). Los resultados están resumidos en la Tabla 2

**Tabla 2: Actividad del Compuesto 1 en ensayo de transactivación PPAR $\gamma$  humano**

Actividad PPAR $\gamma$ (5 de Rosiglitazona)
100
6,4

##### (b) Ensayo PPAR $\gamma$ en ratón

25 El ensayo fue diseñado como en la referencia, Blood, 104(5), 1361-8, 2004, la divulgación de la misma está incorporada por referencia para la enseñanza del ensayo.

30 Se sembraron fibroblastos 3T3-L1 in placas multipocillo de 6 a una densidad de  $4 \times 10^4$  células/pocillo y cultivadas en DMEM conteniendo un 10% de suero de ternera. Tras 4-5 días, cuando las células se volvieron confluentes, el Compuesto 1 fue añadido (de unas existencias de 20mM en DMSO) a la concentración final de 50  $\mu$ M en DMEM complementado con 10% de FCS. La Rosiglitazona fue añadida (de unas existencias de 10mM) a la concentración final de 10 $\mu$ M. Las placas fueron incubadas durante 72 hrs a 37° C en una incubadora de CO $_2$  con medio nuevo conteniendo sustancias de prueba añadidas tras las 48 horas. Tras 72 horas, el medio fue retirado; la capa de células fue lavada y procesada para el ensayo PPAR $\gamma$  según las instrucciones del fabricante (Active Motif, North America, California, USA). La activación PPAR $\gamma$  fue determinada utilizando un ensayo ELISA de 96 pocillos  
35 según el manual de instrucciones (TransAM PPAR $\gamma$ . Active Motif, Cat. 40196). La lectura del ensayo fue la salida de absorbancia de un espectrofotómetro para el ensayo PPAR $\gamma$  en ratón. La lectura de los datos de luminiscencia fue registrada para el ensayo PPAR $\gamma$  humano.

La actividad de un compuesto fue expresada como actividad relativa comparada a la Rosiglitazona, el compuesto de referencia usado como control positivo. Los resultados están resumidos en la Tabla 3

**Tabla 3: Actividad del compuesto 1 en ensayo PPAR $\gamma$  en ratón**

Compuesto N°	Actividad PPAR $\gamma$ (% de Rosiglitazona)
Rosiglitazona	100
1	5,1

Conclusión: En los ensayos selectivos para PPAR $\gamma$  humano y en ratón, los compuestos de la presente invención no mostraron ninguna activación PPAR $\gamma$ .

## 5 Experimentos biológicos *en vivo*

Nota: Todos los procedimientos experimentales en animales fueron aprobados por el Comité de Ética Animal.

### Ejemplo 21

#### Cribado en ratones *db/db BL/6J*

10 El protocolo fue diseñado como en las referencias

1. Metabolism, 53(12), 1532-1537, 2004.
2. American Journal of Hypertension, 17(5), Suplemento 1, S32, 2004.

Las divulgaciones de estas dos referencias están incorporadas por referencia para la enseñanza del protocolo.

15 El cribado de compuestos se basó en su habilidad para reducir los niveles de glucosa en plasma en ratones *db/db BL/6J* genéticamente diabéticos.

20 Ratones *db/db* machos (obtenidos de la Animal House of Nicholas Piramal Research Centre, Goregaon, Mumbai, India) fueron usados para este estudio (peso corporal en el intervalo de 30-40 g y la edad es 6-8 semanas) y fueron guardados ocho por caja en cajas ventiladas individualmente a temperatura controlada (22±1° C) y humedad (45±5 %). La comida y el agua fueron proporcionados *ad libitum* durante su estancia en laboratorio, excepto durante cuatro horas de ayuno antes de la recolección de muestras de sangre. Se siguió un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad durante todo el periodo de estudio.

25 Tras 4 horas de ayuno se recogieron muestras de sangre de los ratones. Los ratones que mostraron niveles de glucosa en plasma entre 300 y 500 mg/dl fueron divididos en grupos (8-10 por grupo) de tal forma que la media de niveles de glucosa en plasma y la variación dentro del grupo, para cada grupo, fuese casi la misma. Tras la agrupación, los ratones en los grupos respectivos recibieron tratamiento con un vehículo 0,5% CMC, compuesto estándar o compuestos de prueba durante 10 días. Se usó como estándar la Rosiglitazona.

30 Tras 4 horas de ayuno, los ratones fueron anestesiados utilizando isoflurano (anestésico por inhalación), y se recogieron muestras de sangre a través del plexo retro orbital. Las muestras de sangre recogidas fueron centrifugadas a 7000 rpm durante 10 minutos a 4° C; Se usó plasma separado para la estimación de la glucosa en plasma utilizando equipos de diagnóstico (Diasys, Alemania). Los niveles de glucosa en plasma de los grupos tratados fueron normalizados con el grupo de control utilizando la siguiente fórmula, que representaba los cambios en el grupo de control.

35 La fórmula utilizada para la normalización era

$$*: \{1 - (\text{Proporción de los niveles de glucosa en plasma medios del grupo de control del día 10 al día 0}) / (\text{Proporción de los niveles de glucosa en plasma del grupo tratado del día 10 al día 0})\} \times 100.$$

Los resultados están resumidos en la Tabla 4.

Tabla 4: Reducción en los niveles de glucosa en plasma en ratones *db/db* BL/6J genéticamente diabéticos.

Fórmula usada para la normalización:

Sr. N°	Compuestos probados en ratones <i>db/db</i>			Rosiglitazona probada en ratones <i>db/db</i>		
	Compuesto N°	Dosis (10días)	Normalización con control*	Dosis (10 días)	Normalización con control*	
5	01	1	100 mpk dos veces al día	46,07 ± 4,55	5 mpk dos veces al día	55,73 ± 4,46
	02	14	100 mpk dos veces al día	Inactivo	5 mpk dos veces al día	53,35 ± 4,11

10 \*: {1-(Proporción de los niveles de glucosa en plasma medios del grupo de control del día 10 al día 0) / (Proporción de los niveles de glucosa en plasma del grupo tratado del día 10 al día 0)}x100.

Conclusión: Un Compuesto representativo de la presente invención mostro una disminución significativa

En la actividad de glucosa en el modelo de animal de diabetes.

### Ejemplo 22

#### Evaluación de antiobesidad

15 El ensayo fue diseñado como en la referencia, publicación de PCT WO 2003086306, la divulgación de la misma está incorporada por referencia para la enseñanza del ensayo.

#### (a) Estudio agudo

20 Ratones C57B16/J machos, de 20-25 g de peso, fueron alojados individualmente en la instalación de animales. Agua y comida (Amrut Laboratory Animal feed, Sangli, Maharashtra, India) estaban disponibles *ad libitum*. Un día antes del estudio, los animales fueron pesados y separados en grupos de tratamiento que tenían peso corporal medio similar. Para el experimento, los animales fueron privados de comida durante la noche durante 16 horas. Se les dosificó por vía intraperitoneal con compuestos de prueba (100 mg/kg) o con estándar comparador (Sibutramina, 3 mg/kg) en un vehículo salino (10 mL/kg). Una hora y media después de la administración del fármaco se les ofreció a los animales una cantidad pre-pesada de comida en la taza de alimentos. La comida que quedaba en la taza fue medida en varios puntos de tiempo. El efecto de los compuestos estándar y de prueba en la ingesta de comida en ratones C57B16/J flacos en ayunas al de 2, 4, 6 y 24 horas tras la introducción de la comida fue evaluado. Los resultados son como se indica en la Figura 1.

25 Conclusión: El Compuesto 1 y el Compuesto 11 son efectivos para inhibir la ingesta de comida de ratones C57B16/J durante 2 horas tras la introducción de la comida. (\*\*\*)  $p < 0,001$  vs controles tratados con el vehículo).

#### 30 (b) Estudio crónico

35 El ensayo fue diseñado como en la referencia, British Journal of Pharmacology, 132, 1898-1904, 2001, la divulgación de la misma está incorporada por referencia para la enseñanza del ensayo. Ratones C57B16/J machos (3-4 semanas de edad) fueron alojados en grupos de 10 animales por caja en la instalación de animales. Se les proporciono *ad libitum* una dieta rica en grasas (D12451 Research Diets Inc., New Brunswick, NJ 08901, USA), 45% Kcal de grasa) y agua durante 14 semanas. Tras este periodo, los animales fueron alojados individualmente en cajas. Los animales fueron pesados y separados en grupos con similar peso corporal. Fueron aclimatados a los procedimientos experimentales durante 2 días. Se les dosificó por vía intraperitoneal con el compuesto de prueba (200 mg/kg) o con el estándar (Sibutramina, 3 mg/kg) en 10 ml/kg de un vehículo 0,5% CMC entre 10:00 h – 12:00 h. Tras la administración de los fármacos se les ofreció a los animales una cantidad pre-pesada de comida en la taza de comidas. Se registraron diariamente el peso de la comida restante en la taza y el peso corporal justo antes de la dosificación. Se calcularon el cambio en el peso y en la ingesta de comida acumulativa. Los resultados se indican en la Figura 2 y en la Figura 3.

Conclusiones:

45 1. El Compuesto 1 fue efectivo en la reducción la ingesta de comida acumulativa de los ratones con obesidad inducida por dieta (DIO) durante los 10 días de tratamiento. (\*\*\*)  $p < 0,001$ , (\*\*) $p < 0,01$ , (\*) $p < 0,05$  vs controles tratados con el vehículo).

2. El Compuesto 1 fue efectivo en la reducción del aumento de peso corporal acumulativo de los ratones con obesidad inducida por dieta (DIO) durante los 10 días de tratamiento. (\*\*\*)  $p < 0,001$ , (\*\*) $p < 0,01$ , (\*) $p < 0,05$  vs controles tratados con el vehículo).

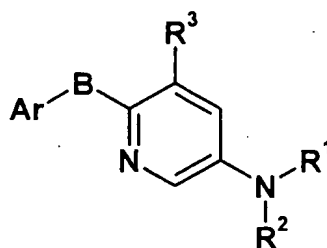
5 Debe tenerse en cuenta que, como se usa en esta especificación y las reivindicaciones añadidas, las formas singulares “un”, “uno” y “el” incluyen los referentes plurales a menos que el contenido dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a una composición conteniendo “un compuesto” incluye la mezcla de dos o más compuestos. Debe tenerse en cuenta también que el término “o” es generalmente usado en su sentido incluyendo “y/o” a menos que el contenido dicte claramente lo contrario.

Todas las publicaciones y solicitudes de patentes en esta especificación son indicativas del nivel de experiencia en la materia común al cual esta invención pertenece.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



10                      Fórmula (I)

En donde

Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo o heteroarilo; en donde el grupo heterociclilo o heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido;

15      B es -O-, -S-, o -NH-;

R¹ es hidrógeno;

R² es S(O)₂R⁴ o C(O)(CH₂)ₙ-C(O)OR⁵;

R³ es halógeno, ciano, (CO)OR⁶, o C(O)NR⁷R⁸;

R⁴ es arilo no sustituido o sustituido;

20      R⁵ es hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, o arilo no sustituido o sustituido;

R⁶ es hidrógeno o (C₁-C₄)alquilo;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o (C₁-C₆)alquilo;

n es un entero de 1-3; y

un esteroisómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

25      2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde

(a) Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo; en donde el grupo heterociclilo puede ser no sustituido o sustituido; y un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(b) Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo; en donde el grupo heterociclilo puede ser no sustituido o sustituido;

30      B es oxígeno;

R² es S(O)₂R⁴;

R³ es halógeno; y un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(c) Ar es un grupo sustituido con piperazinil con la parte fenil acoplada a B; en donde el grupo piperazinil puede ser no sustituido o sustituido;

35      B es oxígeno;

R² es S(O)₂R⁴;

R³ es clorina;

R⁴ es 4-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-flúor-4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-

diclorofenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, o 4-cianofenilo; y un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(d) Ar es 4-(piperazinil-1-ilo) fenilo con la parte fenilo acoplada a B;

B es oxígeno;

5  $R^2$  es  $S(O)_2R^4$ ;

$R^3$  es clorina;

$R^4$  es 2,4-diclorofenilo; y

un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(e) Ar es 4-(4-acetil-piperazinil-1-ilo) fenilo con la parte fenilo acoplada a B;

10 B es oxígeno;

$R^2$  es  $S(O)_2R^4$ ;

$R^3$  es clorina;

15  $R^4$  es 4-metilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, o 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, y un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(f) Ar es 3-(4-metilo-piperazinil-sililo) fenilo con la parte fenilo acoplada a B;

B es oxígeno;

$R^2$  es  $S(O)_2R^4$ ;

$R^3$  es clorina;

20  $R^4$  es 4-metoxifenilo o 2,4-difluorofenilo; y un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

### 3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde

(a) Ar es un grupo fenilo sustituido con heteroarilo; en donde el grupo heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido; y

25 un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(b) Ar es un grupo fenilo sustituido con heteroarilo; en donde el grupo heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido;

B es oxígeno;

$R^2$  es  $S(O)_2R^4$ ;

30  $R^3$  es clorina; y

un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(c) Ar es 6-(2-benzo[d]tiazol-2-ilo)fenilo con la parte fenilo acoplada a B;

B es oxígeno;

$R^2$  es  $S(O)_2R^4$ ;

35  $R^3$  es clorina;

$R^4$  es 4-metilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, o 4-cianofenilo; y un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(d) Ar es 6-(2-benzo[d]tiazol-2-ilo)fenilo con la parte fenilo acoplada a B; B es oxígeno;

40  $R^2$  es  $S(O)_2R^4$ ;

R<sup>3</sup> es clorina;

R<sup>4</sup> es 4-metoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, o 2-cloro-4-trifluorometilfenilo; y un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde

5 (a) Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo con la parte fenilo acoplada a B; en donde el grupo heterociclilo puede ser no sustituido o sustituido;

B es oxígeno

R<sup>2</sup> es C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>; y

un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

10 (b) Ar es 4-(4-acetil-piperazinil-1-ilo) fenilo con la parte fenilo acoplada a B;

B es oxígeno

R<sup>2</sup> es C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> es clorina;

R<sup>5</sup> es hidrógeno; y

15 un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, en donde el compuesto es:

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-3,4-dimetoxi-benceno sulfonamida,

20 N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,5-dimetoxi-benceno sulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2-cloro-4-(trifluorometil) bencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-3,4-diclorobencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-(trifluorometoxi) benceno sulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-metilbencenosulfonamida,

25 N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-difluorobencenosulfonamida,

N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-fluorobencenosulfonamida,

2,4-Dicloro-N-(5-cloro-6-(4-(piperazin-1-ilo)fenoxi)piridin-3-1)bencenosulfonamida,

N-(5-Cloro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-ilo)fenoxi)piridin-3-ilo)-2,4-difluorobenceno sulfonamida,

N-(5-Cloro-6-(3-(4-metilpiperazin-1-ilo)fenoxi)piridin-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida,

30 ácido 4-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-iloamino)-4-oxobutanoico,

N-(6-(2-(Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida,

N-(6-(2-(Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-4-metoxibencenosulfonamida,

N-(6-(2-(Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-3,4-dicloro-benceno sulfonamida,

N-(6-(2-(Benzo[d]tiazol-2-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2-cloro-4-(trifluorometil) bencenosulfonamida; y

35 un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto es:

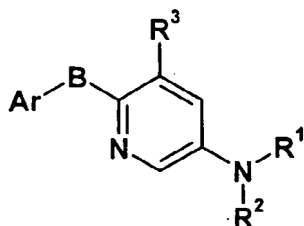
N-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-ilo)-2,4-diclorobencenosulfonamida,

2,4-Dicloro-N-(5-cloro-6-(4-(piperazinil-1-ilo)fenoxi)piridin-3-ilo)bencenosulfonamida,

Ácido 4-(6-(4-(4-Acetilpiperazinil-1-ilo)fenoxi)-5-cloropiridin-3-iloamino)-4-oxobutanoico ; y

un esteroisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



Formula (I)

5 en donde

Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo o heteroarilo; en donde el grupo heterociclilo o heteroarilo pueden ser no sustituidos o sustituidos;

B es -O-, -S-, o -NH-;

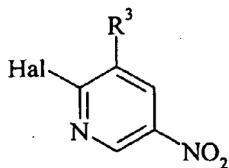
R<sup>3</sup> es halógeno, ciano, (CO)OR<sup>6</sup>, o C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

10 R<sup>6</sup> es hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo;

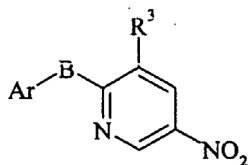
R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es arilo no sustituido o sustituido, que comprende

a) reaccionar un compuesto de fórmula general (II):



Formula (II)

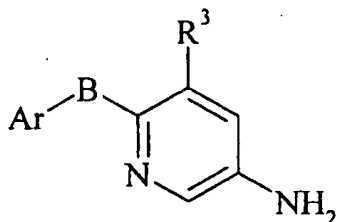
15 en donde Hal es fluorina, clorina, bromina o iodina y R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III): Ar-BH en donde Ar y B son como se ha definido anteriormente, en presencia de una base como el carbonato de cesio, para obtener un compuesto de fórmula general (IV);



Formula (IV)

en donde Ar, B y R<sup>3</sup> son como se ha definido anteriormente;

(b) someter el compuesto nitro de fórmula (IV) anterior a reducción para obtener un compuesto amino correspondiente de fórmula (V)



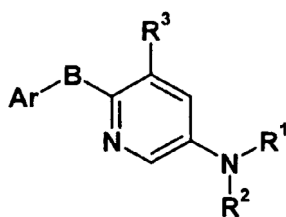
Formula (V)

en donde Ar, B y R<sup>3</sup> son como se ha definido anteriormente;

c) reaccionar el compuesto amino de fórmula general (V) con Hal-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> en donde Hal es fluorina, clorina, bromina, o iodina y R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula (I); y,

5 d) opcionalmente, convertir el compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



Formula (I)

en donde

10

Ar es un grupo fenilo sustituido con heterociclilo o heteroarilo; en donde el grupo heterociclilo o heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido;

B es -O-, -S-, o -NH-;

R<sup>3</sup> es halógeno, ciano, (CO)OR<sup>6</sup>, o C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

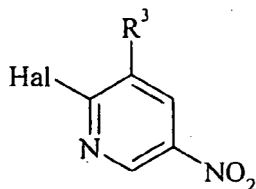
15 R<sup>6</sup> es hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo;

R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, n es un entero de 1-3, y R<sup>5</sup> es hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, o arilo no sustituido o sustituido, que comprende

a) reaccionar un compuesto de fórmula general (II):

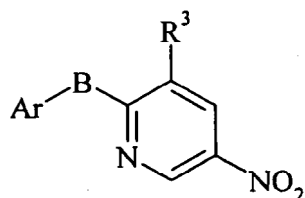
20



Formula (II)

5

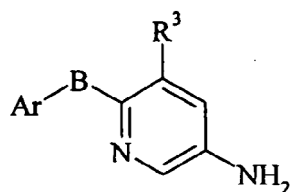
en donde Hal es fluorina, clorina, bromina o iodina y  $R^3$  es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III): Ar-BH en donde Ar y B son como se ha definido anteriormente, en presencia de una base como el carbonato de cesio, para obtener un compuesto de fórmula general (IV);



Formula (IV)

en donde AR, B y  $R^3$  son como se ha definido anteriormente;

b) someter el compuesto nitro de fórmula (IV) anterior a reducción para obtener un compuesto amino correspondiente de fórmula general (V);



Formula (V)

10

En donde Ar, B y  $R^3$  son como se ha definido anteriormente;

c) refluxar el compuesto amino de fórmula general (V) anterior con un anhídrido  $[(CH_2)_n(CO)_2]^0$  para obtener un ácido de fórmula (I) en donde  $R^2$  es  $-C(O)(CH_2)_n-C(O)OH$  y n es un entero de 1-3;

d) opcionalmente, convertir el ácido de fórmula (I) a un éster de fórmula (I) en donde  $R^2$  es  $-C(O)(CH_2)_n-C(O)OR^5$ ; n es un entero de 1-3, y  $R^5$  es  $(C_1-C_4)$ alquilo o arilo; y,

15

e) opcionalmente, convertir el ácido resultante o éster en una sal farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica, comprendiendo una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 6, o un esteroisómero, sal

farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 5 **10.** Una composición farmacéutica, comprendiendo una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 6, o un esteroisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 **11.** El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 6, o un esteroisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un desorden metabólico relacionado con la resistencia a la insulina o hiperglucemia en un mamífero.
- 12.** El uso de acuerdo a la reivindicación 11, en donde el desorden metabólico relacionado con la resistencia a la insulina o hiperglucemia comprende: diabetes tipo 2, obesidad, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hiperinsulinemia, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, envejecimiento, enfermedad de hígado graso no alcohólica, infecciones, cáncer o derrame cerebral.
- 15 **13.** El uso de acuerdo a la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde el desorden metabólico relacionado con la resistencia a la insulina o hiperglucemia es diabetes tipo 2.
- 14.** El uso de acuerdo a la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde el desorden metabólico relacionado con la resistencia a la insulina o hiperglucemia es la obesidad.
- 20 **15.** El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 6, o un esteroisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desordenes metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia en un mamífero, dicho medicamento está fabricado para la administración ya sea secuencialmente o simultáneamente, con al menos otro compuesto farmacéuticamente activo.

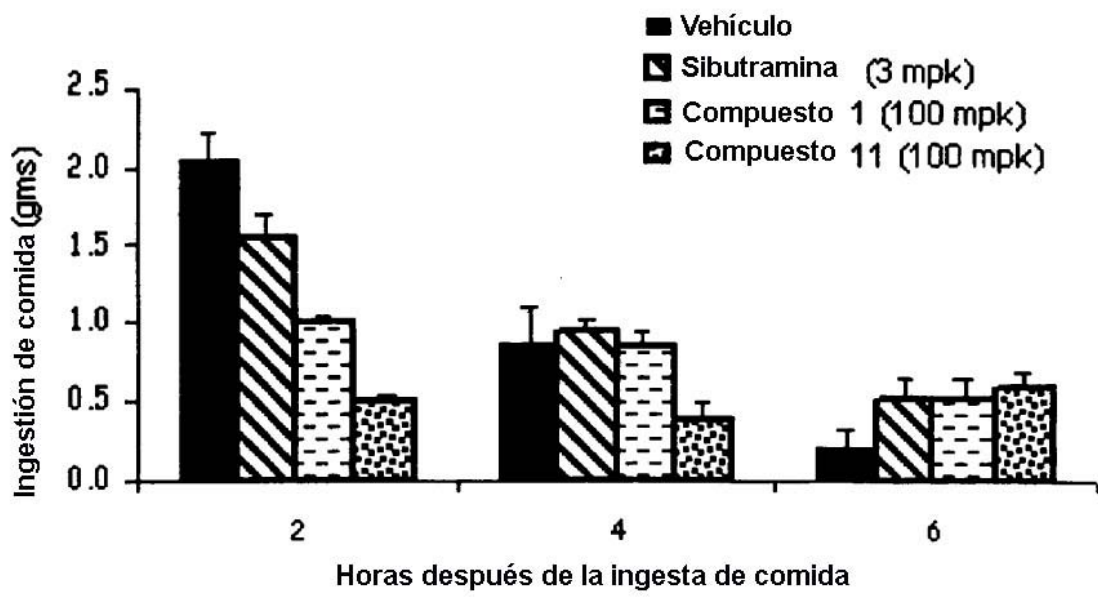


FIG. 1



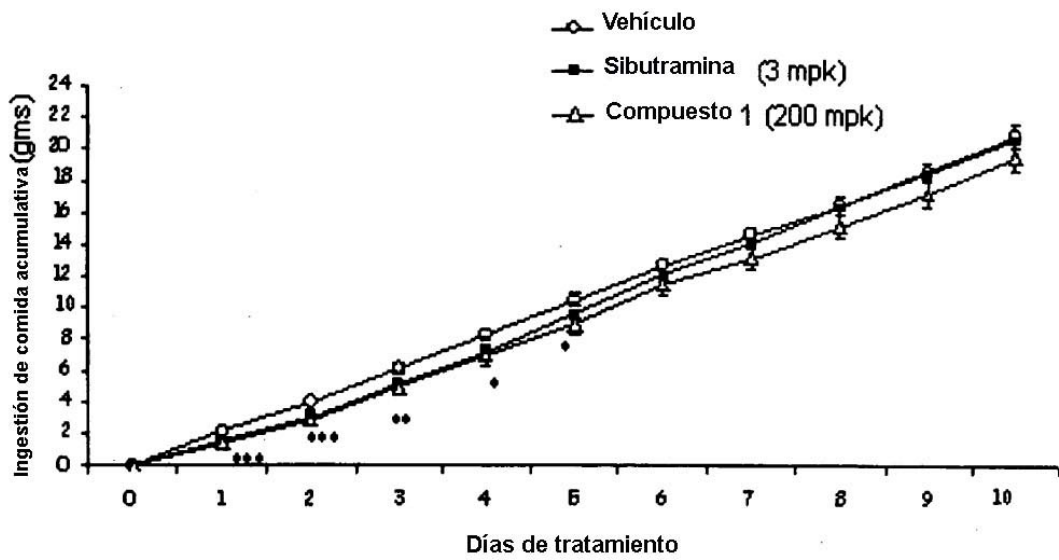


FIG. 2

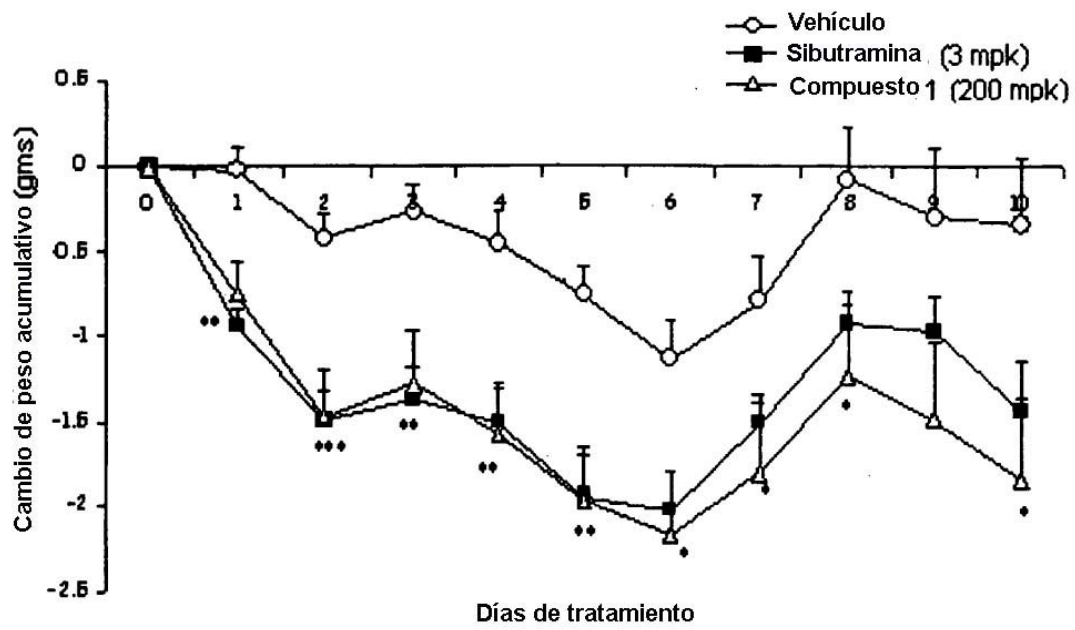


FIG. 3