



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 270**

51 Int. Cl.:

C07D 277/46 (2006.01)

C07D 261/04 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02713444 .4**

96 Fecha de presentación : **22.01.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1411929**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

54

Título: **Inhibidores de malonil-CoA decarboxilasa útiles como moduladores metabólicos.**

30

Prioridad: **26.01.2001 US 264552 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.06.2011

73

Titular/es: **Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha
5-1, Ukima 5-chome
Kita-ku, Tokyo, 115-8543, JP**

72

Inventor/es: **Arrhenius, Thomas;
Chen, Mi;
Cheng, Jie Fei;
Huang, Yujin;
Nadzan, Alex;
Penuliar, Richard;
Wallace, David;
Zhang, Lin;
Lopaschuk, Gary y
Dyck, Jason**

74

Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 362 270 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

Inhibidores de malonil-CoA decarboxilasa útiles como moduladores metabólicos

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a compuestos novedosos, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables así como a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos útiles en el tratamiento de algunas enfermedades metabólicas y enfermedades moduladas por la inhibición de la enzima malonil-coenzima decarboxilasa (malonil-CoA, MCD,). En particular la invención se refiere a compuestos y composiciones y a los procedimientos para la profilaxis, gestión y tratamiento de enfermedades cardiovasculares, diabetes, acidosis, y obesidad mediante la inhibición de la malonil-coenzima A decarboxilasa.

ANTECEDENTES

15 [0002] Malonil-CoA es un importante intermediario metabólico producido por la enzima Acetil CoA Carboxilasa (ACC) en el cuerpo. En el hígado, adipocitos, y otros tejidos, malonil-CoA es un sustrato de la ácido graso sintasa (FAS). ACC y la malonil-CoA se encuentran en el músculo esquelético y en el tejido del músculo cardiaco, donde los niveles de ácido graso sintasa son bajos. La enzima malonil-CoA decarboxilasa (MCD, EC 4.1.1.9) cataliza la conversión de malonil-CoA en acetil-CoA y regula por tanto los niveles de malonil-CoA. Se ha descrito la actividad de la MCD en una amplia gama de organismos, que incluye procariotas, pájaros, y mamíferos. Se ha purificado de la bacteria *Rhizobium trifolii* (An y col., J. Biochem. Mol. Biol. 32: 414-418 (1999)), de glándulas uropigiales de las aves acuáticas (Buckner, y col., Arch. Biochem. Biophys 177: 539 (1976); Kim y Kolattukudy Arch. Biochem. Biophys 190: 585 (1978)), de mitocondria de hígado de rata (Kim y Kolattukudy, Arch. Biochem. Biophys. 190: 234 (1978)), de glándulas mamarias de rata (Kim y Kolattukudy, Biochim. Biophys. Acta 531: 187 (1978)), de células β de páncreas de rata (Voilley y col., Biochem. J. 340: 213 (1999)) y de gansos (*Anser anser*) (Jang y col., J. Biol. Chem. 264: 3500 (1989)). La identificación de pacientes con deficiencia en MCD conduce a la clonación de un gen humano homólogo al de los genes MCD de gansos y ratas (Gao y col., J. Lipid. Res. 40: 178 (1999); Sacksteder y col., J. Biol. Chem. 274: 24461(1999); FitzPatrick y col., Am. J. Hum. Genet. 65: 318 (1999)). Se observe un único ARNm de MCD mediante análisis de Transferencia Northern. Se encuentran elevados niveles de expresión de ARNm en músculo y tejidos cardiacos, seguidos por hígado, riñón y páncreas, con cantidades detectables en todos los otros tejidos examinados.

35 [0003] Malonil-CoA es un potente inhibidor endógeno de la carnitina palmitoiltransferasa-I (CPT-I), una enzima esencial para el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga. CPT-I es la enzima que limita la velocidad en la oxidación de ácidos grasos y que cataliza la formación de acil-carnitina, que se transporta desde el citosol a través de las membranas mitocondriales por la acil carnitina translocasa. En el interior de la mitocondria, los ácidos grasos de cadena larga se transfieren hacia la forma CoA por una enzima complementaria, CPT-II, y, en la mitocondria, acil-CoA entra en la ruta de la β -oxidación generando acetil-CoA. En el hígado, se producen elevados niveles de acetil-CoA, tras por ejemplo, una comida, lo que conduce a elevados niveles de malonil-CoA, que inhiben CPT-I, lo que evita, por tanto, el metabolismo de las grasas y favorece, la síntesis de grasas. De manera inversa, el metabolismo de los ácidos grasos favorece bajos niveles de malonil-CoA permitiendo el transporte de ácidos grasos de cadena larga en la mitocondria. Por tanto, la malonil-CoA es un metabolito que juega un papel central en el equilibrio de la síntesis de ácidos grasos y en la oxidación de los ácidos grasos (Zammit, Biochem. J. 343: 5050-515 (1999)). Un reciente trabajo indica que la MCD es capaz de regular los niveles de malonil-CoA citoplasmáticos así como mitocondriales [Alam y Saggerson, Biochem J. 334: 233-241 (1998); Dyck y col., Am J Physiology 275: H2122-2129 (1998)].

50 [0004] Aunque la malonil-CoA está presente en músculo y tejidos cardiacos, se han detectado únicamente bajos niveles de FAS en estos tejidos. Se cree que el papel de malonil-CoA y MCD en estos tejidos es para regular el metabolismo de los ácidos grasos. Se consigue esto mediante la inhibición de la malonil-CoA de las isoformas del músculo (M) y del hígado (L) de CPT-1, que están codificadas por distintos genes. (McGarry y Brown, Eur. J. Biochem. 244: 1-14 (1997)). La isoforma muscular es más sensible a la inhibición de la malonil-CoA (CI_{50} 0,03 μ M) que la isoforma del hígado (CI_{50} 2,5 μ M). Se ha descrito la regulación de la malonil-CoA de CPT-I en el hígado, 55 corazón, músculo esquelético y células β del páncreas. Además, se ha descrito también la actividad de la acil-CoA transferasa sensible a malonil-CoA presente en microsomas, quizás parte de un sistema que libera grupos acilo en el retículo endoplásmico. (Fraser y col., FEBS Lett. 446: 69-74 (1999)).

[0005] Enfermedades cardiovasculares: el corazón humano sano utiliza los sustratos metabólicos disponibles. Cuando los niveles de glucosa en sangre son elevados, la captación y el metabolismo de la glucosa proporcionan la fuente principal de combustible para el corazón. En estado de ayunas, los tejidos adiposos proporcionan lípidos, y la captación y el metabolismo de los ácidos grasos regulan en defecto el metabolismo de la glucosa. La regulación del metabolismo intermedio por los niveles de suero de los ácidos grasos y de la glucosa comprende el ciclo glucosa-ácido graso (Randle y col., *Lancet*, 1: 785-789(1963)). En condiciones isquémicas, el limitado suministro de oxígeno reduce la oxidación de los ácidos grasos y de la glucosa y reduce la cantidad de ATP producido por la fosforilación oxidativa en los tejidos cardíacos. En ausencia de oxígeno suficiente, aumenta la glucólisis en un intento de mantener los niveles de ATP y una acumulación de lactato y una caída en los resultados del pH intracelular. Se gasta energía aumentando la homeostasis iónica, y se produce la muerte de miocitos celulares como resultado de los niveles de ATP anormalmente bajos y de la osmolaridad celular perturbada. Adicionalmente, la AMPK activada durante la isquemia fosforila, y de esta manera inactiva la ACC. Los niveles de malonil-CoA cardíacos caen, aumenta por tanto la actividad de CPT-I y se ve favorecida la oxidación de los ácidos grasos respecto de la oxidación de la glucosa. Los efectos beneficiosos de los moduladores en el tejido cardíaco son la eficacia aumentada del ATP/ moles de oxígeno de la glucosa en comparación con los ácidos grasos y, de manera más importante, el acoplamiento aumentado de la glucólisis para la oxidación de la glucosa que da como resultado la reducción neta de los protones quemados en el tejido isquémico.

[0006] Numerosos estudios clínicos y experimentales indican que el cambio en el metabolismo energético en el corazón hacia la oxidación de la glucosa es una solución eficaz para disminuir los síntomas asociados con las enfermedades cardiovasculares, tal como, pero sin limitarse a, isquemia de miocardio (Hearse, "Metabolic approaches to ischemic heart disease and its management", Science Press). Algunos fármacos antiangina químicamente probados que incluyen perhexilina y amiodorano inhiben la oxidación de los ácidos grasos mediante la inhibición de CPT-I (Kennedy y col., *Biochem. Pharmacology*, 52: 273 (1996)). Los fármacos antianginales ranolazina, actualmente en ensayos químicos en Fase III, y trimetazidina, muestran inhibir la β oxidación de los ácidos grasos (McCormack y col., *Genet. Pharmac.* 30: 639 (1998), Pepine y col., *Am. J. Cardiology* 84: 46 (1999)). Trimetazidina ha demostrado inhibir específicamente la 3-cetoacetil CoA tiolasa de cadena larga, una etapa esencial en la oxidación de los ácidos grasos. (Kantor y col., *Circ. Res.* 86:580-588 (2000)). Dicloroacetato aumenta la oxidación de la glucosa estimulando el complejo de la piruvato deshidrogenasa y mejora la función cardíaca en aquellos pacientes con enfermedades de la arteria coronaria (Wargovich y col., *Am. J. Cardiol.* 61: 65-70 (1996)). La inhibición de la actividad de CPT-I a través del aumento en los niveles de malonil-CoA con inhibidores MCD, daría como resultado no solo un procedimiento novedoso, sino también mucho más seguro, en comparación con otros pequeños inhibidores de la molécula de CPT-I, para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

[0007] La mayor parte de las etapas implicadas en la síntesis de glicerol-lípidos se producen en el lado citosólico de la membrana del retículo endoplásmico (RE) del hígado. La síntesis de triacil glicerol (TAG) dirigida a la secreción en el interior del RE del diacil glicerol (DAG) y acil CoA es dependiente del transporte de acil CoA a través de la membrana del RE. Este transporte es dependiente de la actividad de la acil-CoA transferasa sensible a malonil-CoA (Zammit, *Biochem. J.* 343: 505 (1999) Abo-Hashema, *Biochem.* 38: 15840 (1999) y Abo-Hashema, *J. Biol. Chem.* 274: 35577 (1999)). La inhibición de la biosíntesis de TAG por un inhibidor de MCD puede mejorar el perfil lípido en sangre y reduce por tanto el factor de riesgo para la enfermedad de la arteria coronaria de los pacientes.

[0008] Diabetes: Las dos complicaciones metabólicas más comúnmente asociadas con la diabetes son la producción en exceso de cuerpos cetónicos (en DMNDI) y la toxicidad orgánica asociada con niveles mantenidos elevados de glucosa. La inhibición de la oxidación de ácidos grasos puede regular los niveles de glucosa en sangre y mejorar los síntomas de la diabetes de tipo II. La inhibición de malonil-CoA de CPT-I es el mecanismo regulador más importante que controla la velocidad de oxidación de los ácidos grasos durante el comienzo del estado hipoinsulinémico-hiperglucagónico. Se han evaluado algunos inhibidores de CPT-I irreversibles y reversibles para su capacidad de su capacidad para controlar los niveles de glucosa en sangre y son todos invariablemente hipoglucémicos (Anderson, *Current Pharmaceutical Design* 4: 1 (1998)). Un inhibidor de CPT específico de hígado y reversible, SDZ-CPI-975, disminuye significativamente los niveles de glucosa en primates no humanos y ratas con un ayuno de 18 horas sin inducir hipertrofia cardíaca (Deems y col., *Am. J. Physiology* 274: R524 (1998)). Malonil-CoA juega un significativo papel como un sensor de la disponibilidad relativa de la glucosa y los ácidos grasos en las células β del páncreas, y de esta manera conecta el metabolismo de la glucosa con un estado de energía celular y la secreción de insulina. Se ha demostrado que los secretagogos de la insulina elevan la concentración de malonil-CoA en las células β (Prentki y col., *Diabetes* 45: 273 (1996)). Los inhibidores de la MCD que inhiben CPT-I a través del aumento de su inhibidor endógeno, malonil-CoA, son de esta manera más seguros y superiores en comparación con

los inhibidores de CPT-I para el tratamiento de las enfermedades diabéticas.

[0009] Cánceres: se ha sugerido que malonil-CoA es un potencial mediador de la citotoxicidad inducida por la inhibición de la ácido graso sintasa en células y xenoinjertos de cáncer de mama humano (Pizer y col., Cancer Res. 60: 213 (2000)). Se encuentra que la inhibición de la ácido graso sintasa usando una cerulelina antibiótico o un análogo C75 sintético antitumorales aumenta marcadamente los niveles de malonil-CoA en las células de carcinoma de mama. Por otra parte, el inhibidor de la síntesis de ácidos grasos, TOFA (ácido (5-(tetra-deciloxi)-2-furoico, que inhibe únicamente al nivel de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), no muestra ninguna actividad antitumoral, mientras que al mismo tiempo, disminuye el nivel de la malonil-CoA (ACC) hasta un 60% del control. Se cree que el aumento en el nivel de malonil-CoA es responsable de la actividad antitumoral de estos inhibidores de la ácido graso sintasa.

10 La regulación de los niveles de malonil-CoA que usan inhibidores de MCD constituye de esta manera una valiosa estrategia terapéutica para el tratamiento de las enfermedades cancerosas.

[0010] Obesidad: se sugiere que malonil-CoA puede jugar un papel clave en la señalización del apetito en el cerebro mediante la inhibición de la ruta del neuropéptido Y (Loftus y col., Science 288: 2379 (2000)). El tratamiento sistémico o intracerebroventricular de ratones con el inhibidor de la ácido graso sintasa (FAS) cerulelina o C75 conduce a la inhibición de la alimentación y la dramática pérdida de peso. Se encuentra que la expresión inhibida de C75 del neuropéptido Y de la señal profágica en el hipotálamo y actuó de manera independiente a la lectina de manera que parece estar mediada por malonil-CoA. Por tanto, el control de los niveles de malonil-CoA a través de la inhibición de la MCD proporciona una novedosa solución en la profilaxis y el tratamiento de la obesidad.

20 **[0011]** No se ha informado en la bibliografía del diseño de los inhibidores de MCD para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, los cánceres o la obesidad. Los inventores han encontrado ahora una novedosa serie de compuestos que contienen hexafluoroisopropanol o trifluorometil cetona o restos similares, los miembros de la cual son potentes inhibidores de MCD. Los compuestos ensayados in vitro e in vivo inhiben las actividades de la malonil-CoA decarboxilasa y aumenta la concentración de la malonil-CoA en el cuerpo. Además, por medio de ejemplo, los compuestos seleccionados inducen un significativo aumento en la oxidación de la glucosa en comparación con el control en una prueba de corazón de rata perfundido aislado (McNeill, Measurement of Cardiovascular Function, CRC Press, 1997). Ventajosamente, los compuestos preferidos tales como los compuestos 1a de la invención tienen efectos más profundos en el cambio de metabolismo que los moduladores del metabolismo conocidos tales como ranolazina y trimetazidina. Los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos son por tanto útiles en medicina, especialmente en la profilaxis, gestión y tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, diabetes, acidosis, cánceres y obesidad.

35 **[0012]** Adicionalmente, estos compuestos son también útiles como herramienta diagnóstica de enfermedades asociadas con deficiencia o malfunciones de la MCD.

[0013] Los documentos WO 01/03705 A y WO 00/54759 A da a conocer derivados de 4-(hexafluoro-2-hidroxi-propan-2-il)-anilina para uso en la terapia de las enfermedades cardiovasculares.

40 **[0014]** El documento WO 96/13500 A da a conocer heterociclos que caracterizan un grupo hexafluoro-2-hidroxi-propan-2-ilo, que no se sustituyen además con un grupo amino acilado, para uso en la terapia de las enfermedades cardiovasculares.

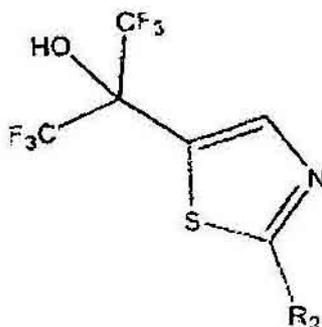
45 **[0015]** El documento WO 02/058690, que comparte la misma fecha de prioridad con la presente solicitud, da a conocer aminos aciladas que caracterizan un grupo hexafluoro-2-hidroxi-propan-2-ilo, específicamente anilinas aciladas, piridil-aminas, pirazolil, pirrol, furanil y tiofenil, para uso en la terapia de enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, acidosis y cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCION

50 **[0016]** La presente invención proporciona compuestos novedosos tal como se representa en la Fórmula (I), novedosas composiciones farmacéuticas que contienen la misma y procedimientos para la profilaxis, gestión y tratamiento de las enfermedades metabólicas y de las enfermedades moduladas por la inhibición de MCD. Los compuestos de esta invención son útiles para la profilaxis, gestión y el tratamiento de enfermedades que implican rutas de metabolismo de la glucosa/ácido graso reguladas por malonil-CoA. En particular, estos compuestos son composiciones farmacéuticas que contienen las mismas se indican en la profilaxis, la gestión y el tratamiento de las enfermedades vasculares, la diabetes, acidosis, cánceres y obesidad. Además de los novedosos compuestos y composiciones de esta invención, se incluyen también dentro del alcance de esta invención los intermedios y procedimientos útiles para la preparación de los compuestos de la invención.

[0017] Los compuestos de esta invención son útiles en los procedimientos diagnósticos para la detección de las enfermedades asociadas con la deficiencia o las malfunciones de MCD.

5 **[0018]** Los compuestos de la invención se representan mediante la siguiente estructura general.



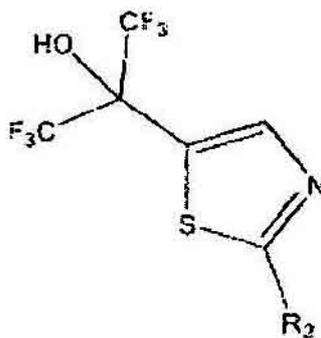
10 y las sales farmacéuticamente aceptables, en las que R₂ es como se define a continuación. Otros aspectos de esta invención será evidente a medida que continúa la descripción de esta invención. Por tanto, lo anterior resume meramente algunos aspectos de la invención y no se pretende, ni debería construirse, como limitante de la invención en ningún modo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15

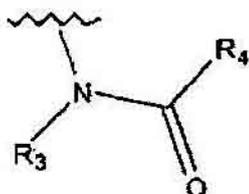
[0019] No se pretende que la siguiente descripción detallada de la invención sea exhaustiva o limite la invención a los detalles precisos dados a conocer. Se ha seleccionado y descrito la mejor explicación de los detalles de la invención para otros expertos en la materia.

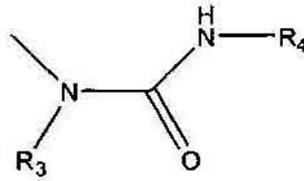
20 **[0020]** Los novedosos compuestos de la invención se representan mediante la siguiente estructura general



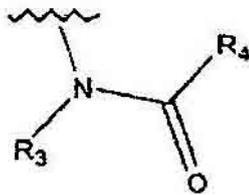
en la que R₂ es:

25





o



5

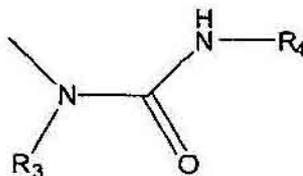
en la que:
cuando R₂ es:

10 entonces, se aplican las siguientes combinaciones de R₃ y R₄:

| R ₃ | R ₄ |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| H | i-Pr- |
| H | PhCH ₂ CH ₂ - |
| H | Ph- |
| 4-Py-CH ₂ - | Py- |
| n-Bu- | CH ₃ - |
| n-Bu- | iPr- |
| 2-Furanil-CH ₂ - | i-Pr- |
| 3-Py-CH ₂ - | iPr- |
| n-Bu- | 4-Py- |
| 4-Py-CH ₂ - | i-Pr |
| 2-Py-CH ₂ - | i-Pr- |
| n-Bu- | n-Pr- |
| Bn- | i-Pr- |
| n-Bu- | H- |
| 4-Py-CH ₂ - | CH ₃ - |
| Et- | i-Pr- |
| Et- | CH ₃ - |
| 4-Ciano-Bn- | CH ₃ - |

| | |
|---|--|
| 4-Ciano-Bn- | -CH(Ph)CH ₂ CO ₂ H |
| 4-Ciano-Bn- | i-Pr- |
| 2-(1-Metil-1H-imidazolil)-CH ₂ - | l-Pr- |
| 2-Tiazolil-CH ₂ - | i-Pr- |
| 4-MeO(O)C-Bn- | i-Pr- |
| 4-Cloro-Bn- | i-Pr- |
| 4-HO(O)C-Bn- | i-Pr- |
| 3,4-Dicloro-Bn- | l-Pr- |
| 4-(5H-tetrazol-5-il)-Bn- | i-Pr- |
| 4-Metanosulfonil-Bn- | i-Pr- |
| 4-(2-Carboxi-vinil)-Bn- | i-Pr- |
| 4-Metoxi-Bn- | i-Pr- |
| 4-Ciano-Bn- | 4-Py- |
| 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H |
| 4-MeBn- | i-Pr- |
| 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH ₂ CO ₂ H |
| 4-Ciano-Bn- | -(CH ₂) ₃ CO ₂ H |
| 4-MeO ₂ C-Bn- | 4-Py- |
| Ph- | i-Pr- |
| Ph- | 4-Py- |
| MeOCH ₂ CH ₂ - | i-Pr- |
| 4-HO(O)C-Bn- | 3,5-Dicloro-Ph- |
| 4-HO(O)C-Bn- | 4-Bromo-Ph- |
| 2-Py-CH ₂ - | 3,5-Dicloro-Ph- |
| 2-Py-CH ₂ - | 4-Bromo-Ph- |
| 4-Ciano-Bn- | -CH(Ph)CH ₂ CH ₂ -COOH |
| 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH ₂ CH(Ph) COOH |
| 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -CO ₂ H |
| 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH(Ph)CO ₂ H |

y
cuando R₂ es:

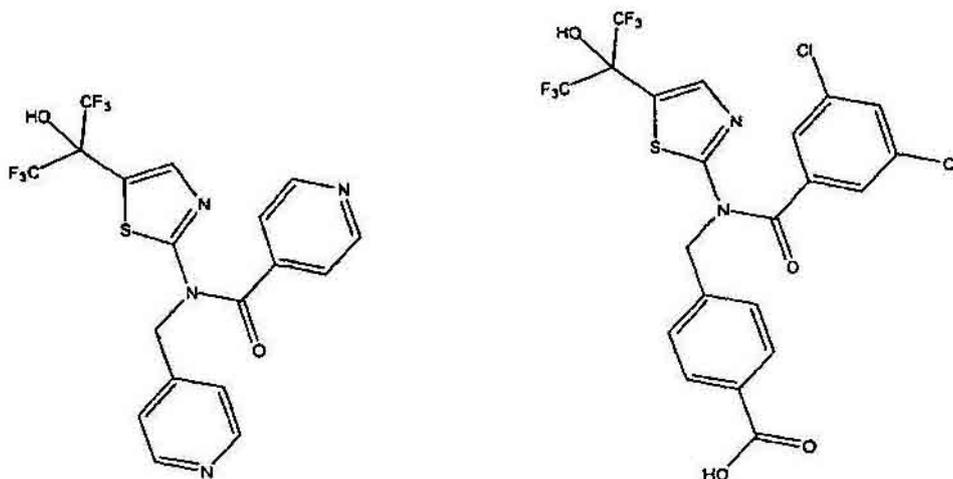


entonces se aplican la siguientes combinaciones de R₃ y R₄

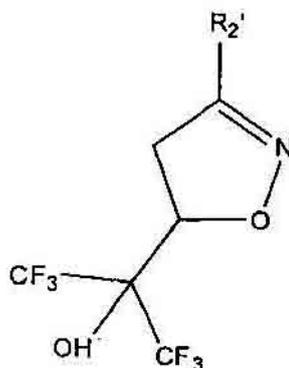
| R ₃ | R ₄ |
|------------------------|--------------------------|
| n-Bu- | Et- |
| Et- | c-Hexil- |
| 4-CianoBn- | c-Hexil- |
| 4-CianoBn- | n-Pr- |
| 4-CianoBn- | i-Pr- |
| 4-CianoBn- | EtOC(O)CH ₂ - |
| n-Bu- | c-Hexil- |
| Et- | Et- |
| 4-Py-CH ₂ - | Et- |

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0021] Ejemplos de los compuestos de esta invención (I) son:



[0022] La invención proporciona también un compuesto de fórmula:



5 en la que

R_2' se selecciona entre $R_9C(=O)$, bromo, 3-isopropil-2-pentil-3-urea, p-tolilo, p-CN-Ph, 5-metilfurilo, p-bromo-Ph, y 5-(1-Me-2-Cl-pirrolilo),

en la que R_9 se selecciona entre: 1-metil-hexil-NH-, pirind-4il-metil-N(Et)-, (i-Pr)₂N-, (i-Bu)₂N-, PhCH₂CH₂N(Me)-, t-BuOC(O)CH₂CH₂NH-, BnNH-, (2-piridin-2-il-etil)-N(Me)-, HOCH₂CH₂N(Et), EtOC(O)CH₂N(Bn),
 10 HO(O)CCH₂CH₂NH, EtOC(O)CH₂CH₂NH, 1-(2-Et-piperidinil), 1-(2-Me-pirrolidinil), bis-(2-etil-hexil)N, t-BuOC(O)CH(i-Pr)NH, MeOC(O)CH₂CH₂COCH₂NH, t-BuOCOCH(Bn)NH, 1-Azepanil, 1-piperidinil, 1-(2-metil-aziridinil), (5-t-butoxicarbonil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il), (isoamil)₂N, t-BuOC(O)CH₂CH₂N(i-Bu), EtOC(O)CH₂NH, EtOC(O)(CH₂)₃NH, 1-azetidilil, 1-pirrolidinil, 1-(2,5-dimetil-pirrolidinil), (2-Oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il), i-BuNH, c-PrCH₂N(n-Pr), 2-etil-hexil-N(piridin-2-ilmetil)N, t-BuCH₂CH₂NH, EtOC(O)CH₂CH(CO₂Et)NH, EtOC(O)CH(i-Bu)NH, t-
 15 BuOCO(CH₂)₂CH(CO₂Me)NH, 1-(2-CO₂Me)-piperidinil, piridin-2-ilmetil-NH, piridin-3-ilmetil-NH, piridin-4-ilmetil-NH, piridin-2-il-NH, piridin-3-il-metil-N(Me), (EtO)₂C(O)CH(Me)NH, i-BuN(Me), t-BuOC(O)CH(s-Bu)NH-, etoxi, hidroxil, and 4-cloro-fenil-;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 DEFINICIONES

[0023] Tal como se usa, "alquilo" significa un grupo químico cíclico, de cadena ramificada o lineal que contiene únicamente carbono e hidrógeno, tal como metilo, pentilo, y adamantilo. Los grupos alquilo pueden ser tanto no sustituidos como sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido,
 25 ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxilo, carbonilo, benciloxilo, arilo, heteroarilo, u otra funcionalidad que se puede bloquear adecuadamente, si es necesario, para los objetivos de la invención, con un grupo protector. Los grupos alquilo pueden estar saturados o sin saturar (conteniendo, por ejemplo -C=C- o C≡C-subunidades), en una o diversas posiciones. Normalmente, los grupos alquilo comprenderán 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 10, y más preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono o grupos cíclicos que contienen tres a ocho carbonos.

30

[0024] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "alquilo inferior" significa un subconjunto de alquilo, y de esta manera, es un sustituyente hidrocarburo, que es lineal, cíclico o ramificado. Los alquilo inferiores preferidos son de 1 a aproximadamente 6 carbonos, y pueden ser ramificados o lineales, y pueden incluir sustituyentes cíclicos, bien como parte o como toda su estructura. Los ejemplos de alquilo inferior incluyen butilo, propilo, isopropilo, etilo, y
 35 metilo. Igualmente, los radicales que usan la terminología "inferior" se refieren a radicales preferiblemente con 1 a aproximadamente 6 carbonos en la porción alquilo del radical

[0025] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "amido" significa un grupo H-CON- o alquil-CON-, aril-CON- o-heterociclic-CON en el que el grupo arilo o heterociclico es tal como se describe en la presente memoria
 40 descriptiva.

[0026] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "arilo" significa un radical aromático sustituido o sin sustituir que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo),

que puede estar opcionalmente sustituido o sin sustituir con amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxilo, nitro, halo, mercapto, y otros sustituyentes, y que puede o no incluir uno o más heteroátomos. El arilo carbocíclico preferido es fenilo. El término "heteroarilo" se contempla claramente en el término "arilo". Preferiblemente, cuando el término arilo representa un heterociclo, se denomina como "heteroarilo", y tiene uno o más heteroátomo(s). Se prefieren los heterociclos monocíclicos de 5 o 6 miembros. Por tanto, el heteroarilo preferido es un grupo aromático insaturado monovalente que tiene un único anillo y que tiene al menos un sustituyen amino, nitro, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, arilo, halo, mercapto, oxo (formando por tanto un carbonilo) y otros sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo piridilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo y otros.

[0027] En esta definición, se contempla claramente que la sustitución sobre el anillo arilo está comprendida dentro del alcance de esta invención. Cuando se produce la sustitución, el radical se denomina arilo sustituido. Preferiblemente uno a tres, más preferiblemente uno o dos, y lo más preferible, se produce un sustituyente en el anillo arilo. Los modelos de sustitución preferidos en anillos de cinco miembros se sustituyen en la posición 2 con respecto a la conexión con la molécula reivindicada. Aunque serán útiles muchos sustituyentes, los sustituyentes preferidos incluyen los que se encuentran usualmente en los compuestos arilo, tales como alquilo, hidroxilo, alcoxilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, mercapto y similares.

[0028] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "amida" incluye RNR'CO- (en el caso de R = alquilo, alquilaminocarbonil-) y RCONR'- (en el caso de R = alquilo, alquil carbonilamino-).

[0029] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "éster" incluye ROCO- (en el caso de R = alquilo, alcoxicarbonil-) y RCOO- (en el caso de R = alquilo alquicarboniloxi-).

[0030] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "acilo" significa un grupo H-CO. O alquil-CO-, aril-CO- o heterociclicil-CO- en el que el grupo alquilo, arilo o heterociclicilo es como se describe en la presente memoria descriptiva. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los grupos alquilo, acilo a modo de ejemplo incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, t-butilacetilo, butanoilo y palmitoilo.

[0031] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "halo" es un radical átomo de cloro, bromo, flúor yodo. Se prefieren haluros de cloro, bromo y flúor. El término "halo" contempla también algunas veces términos denominados como "halógeno", o "haluro".

[0032] Tal como se usa en el presente documento, "haloalquilo" significa un sustituyente hidrocarburo, que es alquilo, alqueno, o alquino lineal o ramificado o cíclico sustituido con un(os) átomo(s) de cloro, bromo, flúor o yodo. Los más preferidos de estos son los fluoroalquilos, en los que se han sustituido uno o más de los átomos de hidrógeno por flúor. Los haloalquilo preferidos son de 1 a aproximadamente 5 carbonos de longitud. Los haloalquilos más preferidos son de 1 a aproximadamente 4 carbonos, y los más preferidos son de 1 a 3 carbonos de longitud. El técnico experto reconocerá entonces que como se usa en la presente memoria descriptiva, "haloalquilenos" significa una variante diradical de haloalquilo tales como los diradicales que pueden actuar como separadores entre radicales, otros átomos, o entre el anillo parental y otro grupo funcional. Por ejemplo, el enlazante CHF-CHF es un haloalquilenos diradical.

[0033] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "heterociclicilo" significa radicales heterocíclicos, que están saturados o sin saturar. Estos pueden estar sustituidos o sin sustituir, y están unidos a otros mediante cualquier valencia disponible, preferiblemente cualquier carbono o nitrógeno disponible. Los heterociclos más preferidos son de 5 o 6 miembros. En los heterociclos monocíclicos no aromáticos de seis miembros, el(los) heteroátomo(s) se selecciona de uno hasta 3 de O, N o S, y en el que cuando el heterociclo es de 5 miembros y no aromático, tiene preferiblemente uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N, o S.

[0034] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "amino sustituido" significa un radical amino que está sustituido por uno o dos grupos alquilo, arilo o heterociclicilo, en el que alquilo, arilo o heterociclicilo son como se ha definido anteriormente.

[0035] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "tiol sustituido" significa un grupo RS- en el que R es un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo heterociclicilo, en el que el alquilo, el arilo o el heterociclicilo son como se ha definido anteriormente.

[0036] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva "sulfonilo" significa un grupo alquilSO₂, arilO₂ o heterocicliil-SO₂ en el que el alquilo, arilo o heterociclilo son como se ha definido anteriormente.

[0037] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "sulfamido" significa un grupo alquil-N-S(O)₂N-, aril-NS(O)₂N- o heterocicliil-NS(O)₂N en el que el grupo alquilo, arilo o heterociclilo es como se ha descrito en la presente memoria descriptiva.

[0038] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "sulfonamido" significa un grupo alquil-S(O)₂N-, aril-S(O)₂N- o heterocicliil-S(O)₂N- en el que el grupo alquilo, arilo o heterociclilo es como se ha descrito en la presente memoria descriptiva.

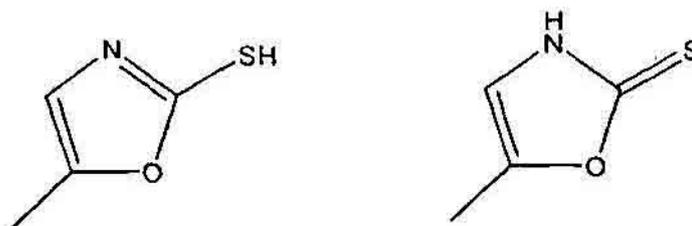
[0039] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "ureido" significa un grupo alquil-NCON-, aril-NCON- o heterocicliil-NCON en el que el grupo alquilo, arilo o heterociclilo es como se ha descrito en la presente memoria descriptiva.

15

[0040] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, un "radical" puede formar un anillo con otro radical tal como se describe en la presente memoria descriptiva. Cuando se combinan dichos radicales, el técnico experto entenderá que no existen valencias sin satisfacer en dicho caso, pero que se realizan sustituciones específicas, por ejemplo, un enlace para un hidrógeno. Por tanto, se pueden describir algunos radicales como formando anillos conjuntamente. El técnico experto reconocerá que dichos anillos se pueden formar fácilmente mediante reacciones químicas rutinarias, y está comprendido dentro de la competencia del técnico experto prever dichos anillos y los procedimientos de sus formaciones. Se prefieren los anillos que tienen entre 3-7 miembros, más preferiblemente 5 o 6 miembros. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "anillo" o "anillos" cuando está formado por la combinación de dos radicales, se refiere a radicales heterocíclicos o carbocíclicos, y dichos radicales pueden ser saturados, insaturados, o aromáticos. Por ejemplo, los sistemas de anillos heterocíclicos preferidos incluyen anillos heterocíclicos, tales como morfolinilo, piperidinilo, imidazolilo, pirrolidinilo y piridilo.

[0041] El técnico experto reconocerá que algunas estructuras descritas en la presente memoria descriptiva pueden ser formas en resonancia o tautómeros de compuestos que pueden estar verdaderamente representados por otras estructuras químicas, incluso cuando cinéticamente, el técnico reconozca que dichas estructuras sean solo una porción muy pequeña de una muestra de dicho(s) compuesto(s). Dichos compuestos se contemplan claramente dentro del alcance de esta invención, aunque dichas formas en resonancia o tautómeros no están representadas en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo,

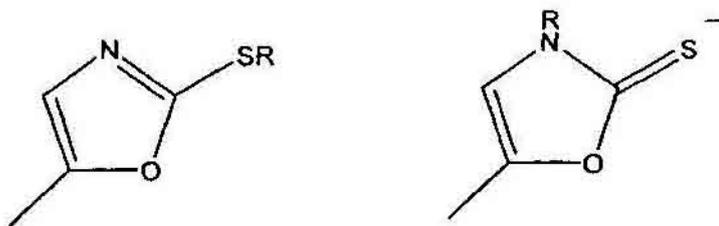
30



35

las anteriores subestructuras representan claramente el mismo radical y la referencia a cualquiera que contempla claramente la otra. Además, los siguientes compuestos pueden representar profármacos cuando se puede eliminar R mediante procesos biológicos *in situ*.

40



[0042] Los compuestos y composiciones en la presente memoria descriptiva contemplan también específicamente las sales farmacéuticamente aceptables, tanto catiónicas como aniónicas. Una “sal farmacéuticamente aceptable” es una sal aniónica formada en cualquier grupo ácido (por ejemplo, carboxilo), o una sal catiónica formada en cualquier grupo básico (por ejemplo, amino). Se conocen en la materia muchas de dichas sales, tal como se describe en la Publicación de Patente Mundial 87/05297, Johnston y col., publicada el 11 de septiembre de 1987. Los contraiones preferidos de las sales conformables en grupos ácidos pueden incluir cationes de sales, tales como sales de metales alcalinos (tales como sodio y potasio), y las sales de metales alcalinotérreos (tales como magnesio y calcio) y las sales orgánicas. Las sales preferidas conformables en los sitios básicos incluyen aniones tales como los haluros (tales como las sales de cloruro). Por supuesto, el técnico experto es consciente de que se puede usar un gran número y variaciones de sales, y existen ejemplos en la bibliografía de sales tanto orgánicas como inorgánicas, útiles de esta manera.

[0043] Los compuestos tal como se define en las reivindicaciones, puede existir como profármacos biohidrolizables, como se entiende en la materia. “Profármaco”, tal como se usa en la presente memoria descriptiva es cualquier compuesto en el que cuando éste se expone a los procesos biológicos e un organismo, se hidroliza, metaboliza, derivatiza o similarmente, para dar como resultado una sustancia activa que tiene la actividad deseada. El técnico experto reconocerá que los profármacos puede tener o no cualquier actividad como profármaco. Es la pretensión de que los profármacos descritos en la presente memoria descriptiva no tengan efectos perjudiciales sobre el sujeto que se va a tratar cuando se dosifican en cantidades seguras y eficaces. Estos incluyen por ejemplo, amidas y ésteres biohidrolizables. Una “amida biohidrolizable” es un compuesto de amida que no interfiere esencialmente con la actividad del compuesto, o que se convierte fácilmente en vivo por una célula, tejido, o sujeto humano, mamífero, o animal para dar como resultado un compuesto activo de la invención. Un éster “biohidrolizable” se refiere a u compuesto de éster de la invención que no interfiere con la actividad de estos compuestos o que se convierte fácilmente por un animal para dar como resultado un compuesto activo de fórmula (I). Un técnico experto entiende que dichos profármacos biohidrolizables se abarcan en las directrices reguladoras.

[0044] En tanto en cuanto los compuestos de la invención pueden contener centros ópticos, “isómero óptico”, “estereoisómero”, “enantiómero”, “diastereómero”, como se denominan en la presente memoria descriptiva, tienen los significados normales y reconocidos (compárese con Hawleys Condensed Chemical Dictionary, 11ª Ed.) y se incluyen en los compuestos reivindicados, bien como racematos, bien como sus isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros ópticos.

[0045] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva las “enfermedades cardiovasculares” incluyen arritmia, fibrilación atrial, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, infarto de miocardio, apoplejía, fibrilación ventricular, entre otras, particularmente la isquemia cardiovascular tal como la angina de pecho y las dolencias tratables mediante el cambio metabólico en el interior del sistema cardiovascular.

[0046] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “enfermedad metabólica”, significa trastornos en un mamífero en el que errores del metabolismo desequilibran el metabolismo, o se produce un metabolismo subóptimo. Las enfermedades metabólicas tal como se usa en el presente documento contemplan también una enfermedad que se puede tratar mediante la modulación del metabolismo, aunque la propia enfermedad puede estar producida o no por el bloqueo específico del metabolismo. Particularmente, dicha enfermedad metabólica implica la ruta de oxidación de la glucosa y de los ácidos grasos. Aún más particularmente, dicha enfermedad metabólica implica la MCD o está modulada por los niveles de malonil CoA. Todas estas dolencias se denominan en conjunto en la presente memoria descriptiva como un “trastorno relacionado con MCD o MCA”.

COMPOSICIONES

[0047] Las composiciones de la presente invención comprenden:

- (a) una cantidad segura y eficaz de un compuesto (I) inhibidor de MCD, profármaco o sal farmacéutica del mismo; y
- (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0048] Como se ha indicado anteriormente, numerosas dolencias pueden mediarse con tratamientos mediados por MCD. De esta forma, los compuestos de esta invención son útiles en terapia con respecto a las dolencias que implican esta actividad MCD.

[0049] De acuerdo con esto, los compuestos de esta invención pueden por tanto formularse en forma de composiciones farmacéuticas para uso en profilaxis, gestión y tratamiento de estas dolencias. Se utilizan técnicas normalizadas de formulación farmacéutica, como las que se dan a conocer en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.

5

[0050] Una "cantidad segura y eficaz" de un compuesto de la presente invención es una cantidad que es eficaz para inhibir MCD en el sitio o sitios de actividad, en un sujeto, un tejido, o una célula, y preferiblemente, en un animal, más preferiblemente en un mamífero, sin ningún efecto secundario adverso (tales como toxicidad, irritación, o respuesta alérgica), equilibrada con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se usan en la forma de esta invención. La "cantidad segura y eficaz" específica, variará, como es obvio, con factores del tipo como la dolencia concreta a tratar, el estado físico del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si existe), la forma de dosificación específica a utilizar, el vehículo empleado, la solubilidad del componente en el anterior, y la pauta terapéutica deseada para la composición.

[0051] Además del compuesto sujeto, las composiciones de la presente invención contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, significa uno o más diluyentes o sustancias encapsulantes sólidos o líquidos de carga compatibles que son adecuados para administración a un mamífero. El término "compatible", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, significa que los componentes de la composición son capaces de administrarse con el compuesto sujeto, y con cualquier otro, de manera que no exista interacción que pudiera reducir sustancialmente la eficacia farmacéutica de la composición en situaciones ordinarias. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben, por supuesto, tener una pureza lo suficientemente elevada y una toxicidad lo suficientemente baja para que su administración sea adecuada preferiblemente a un animal, preferiblemente a un mamífero en tratamiento.

[0052] Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa, y metil celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo; aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido alginico; emulsionantes, tales como los TWEEN; agentes mojantes tales como laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes para preparar comprimidos, estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua exenta de pirógenos; disolución salina isotónica; y disoluciones tamponadas con fosfato.

35

[0053] La elección de un vehículo farmacéuticamente aceptable a utilizar junto con el compuesto queda determinado básicamente por la forma en la que se va a administrar el compuesto.

[0054] Si el compuesto sujeto se va a inyectar, el vehículo farmacéuticamente aceptable preferido es disolución salina fisiológica, con un agente de suspensión compatible con la sangre, cuyo pH ha sido ajustado a aproximadamente 7,4. En particular, los vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración sistémica incluyen azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido alginico, disoluciones tamponadas con fosfato, emulsionantes, disolución salina isotónica, y agua exenta de pirógenos. Los vehículos preferidos para administración parenteral incluyen propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol, y aceite de sésamo. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable, en las composiciones para administración parenteral comprenden al menos aproximadamente un 90% en peso de la composición total.

[0055] Las composiciones de esta invención se proporcionan preferiblemente en forma de dosificación unitaria. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, una "forma de dosificación unitaria" es una composición de esta invención que contiene una cantidad de un compuesto que es adecuado para administración a un animal, preferiblemente un sujeto mamífero, en una dosis individual, de acuerdo con una práctica médica correcta (La preparación de una forma de dosificación unitaria sin embargo, no implica que la forma de dosificación se administre una vez al día o una vez por tramo de terapia. Dichas formas de dosificación se contemplan para administrarse una, dos, tres o más veces al día, y se espera proporcionarlas más de una vez durante la terapia, aunque no se excluye específicamente una única administración. El experto en la técnica reconocerá que la formulación no contempla específicamente toda la duración de la terapia y este tipo de decisiones se dejan en manos de la persona experta en el tratamiento y no en la formulación. Estas composiciones contienen preferiblemente de aproximadamente 5 mg (miligramos), más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, más preferiblemente

55

hasta aproximadamente 500 mg, lo más preferiblemente hasta aproximadamente 300 mg, del compuesto seleccionado.

[0056] Las composiciones de esta invención pueden estar en diferentes formas, adecuadas (por ejemplo) para 5 administración oral, nasal, rectal, tópica (incluyendo transdérmica), ocular, intracerebralmente, intravenosa, intramuscular, o parenteral. (El experto en la técnica apreciará que las composiciones orales y nasales comprenden composiciones que se administran mediante inhalación, y se preparan utilizando las metodologías disponibles.) Dependiendo de la ruta particular de administración deseada, se pueden utilizar una amplia variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Entre estos se incluyen cargas sólidas o líquidas, 10 diluyentes, hidrotropos, agentes tensioactivos, y sustancias encapsulantes. Los materiales farmacéuticamente activos opcionales se pueden incluir, siempre que no interfieran sustancialmente con la actividad inhibidora del compuesto. La cantidad de vehículo empleado junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica para la dosificación del material para su administración por dosis unitaria del compuesto. Las técnicas y composiciones para fabricar formas de dosificación útiles en los procedimientos de esta invención se describen en las 15 siguientes referencias, todas incorporadas por referencia a la presente memoria descriptiva: Modern Pharmaceutics, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 1979); Lieberman y col., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2ª Edición (1976).

[0057] Se pueden usar varias formas de dosificación, incluyendo formas sólidas como comprimidos, cápsulas, 20 gránulos y polvo a granel. Estas formas orales comprenden una cantidad segura y eficaz, usualmente al menos de aproximadamente un 5%, y preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 50%, del compuesto. Los comprimidos pueden ser triturados para comprimir comprimidos, revestirse de azúcar, revestirse de película, o comprimidos múltiples que contienen ligantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes de fluidez y agentes fundentes adecuados. Las formas de dosificación líquida 25 incluyen disoluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes, que contienen disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, endulzantes, agentes fundentes, agentes colorantes y agentes saborizantes adecuados. El vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de las formas de dosificación unitarias para administración peroral es bien conocido 30 en la técnica. Los comprimidos típicamente comprenden adyuvantes compatibles farmacéuticamente convencionales como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; ligantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Se pueden usar glidantes tales como dióxido de silicio para mejorar las propiedades de flujo de la mezcla pulverulenta. Se pueden agregar agentes colorantes, 35 tales como los colorantes FD&C, para mejorar la apariencia. Los endulzantes y agentes saborizantes, tales como aspartame, sacarina, mentol, menta piperita y aromas de fruta, son adyuvantes útiles para los comprimidos masticables. Las cápsulas comprenden típicamente uno o más de los diluyentes sólidos dados a conocer anteriormente. La selección de componentes vehículo depende de consideraciones secundarias como gusto, sabor y estabilidad durante el almacenamiento, que no son críticos a efectos de la invención sujeto, y que se pueden 40 establecer fácilmente por una persona experta en la técnica.

[0058] Las composiciones perorales también incluyen disoluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones son bien conocidos en la técnica. Los componentes típicos de vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y 45 suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes mojantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metil parabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales también pueden contener uno o más componentes tales como endulzantes, agentes saborizantes y colorantes dados a 50 conocer anteriormente.

[0059] Dichas composiciones pueden también revestirse por procedimientos convencionales, típicamente con revestimientos dependientes del pH o del tiempo, de forma que el compuesto sujeto se libera en el tracto gastrointestinal cerca de la aplicación tópica deseada, o en diferentes momentos para ampliar la acción deseada. 55 Dichas formas de dosificación incluyen típicamente, pero no se limitan a, uno o más entre acetato ftalato de celulosa, polivinilacetato ftalato, hidroxipropil metil celulosa ftalato, etil celulosa, revestimiento Eudragit, ceras y shellac.

[0060] Las composiciones de la invención sujeto pueden incluir opcionalmente otros principios activos.

[0061] Otras composiciones útiles para conseguir la liberación sistémica de los compuestos sujeto incluyen las formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Dichas composiciones comprenden típicamente una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y ligantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. También se pueden incluir glidantes, lubricantes, endulzantes, colorantes, antioxidantes y aromatizantes dados a conocer anteriormente.

[0062] Las composiciones de esta invención también se pueden administrar tópicamente a un sujeto, por ejemplo, por aplicación o pulverización directa de la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o transdérmicamente con un "parche". Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, disoluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas preferiblemente comprenden una cantidad segura y eficaz, al menos usualmente de al menos aproximadamente un 0,1%, y preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, del compuesto. Los vehículos adecuados para administración tópica preferiblemente se quedan en el punto de la piel en forma de una película delgada, y resisten a la eliminación por la transpiración o la inmersión en agua. En general, el vehículo es de naturaleza orgánica y capaz de dispersar o disolver el compuesto en el mismo. El vehículo puede incluir emolientes, emulsionantes, agentes espesantes, disolventes y similares farmacéuticamente aceptables.

20 PROCEDIMIENTOS DE ADMINISTRACIÓN

[0063] Los compuestos y composiciones de esta invención se pueden administrar tópica o sistémicamente. La aplicación sistémica incluye cualquier procedimiento para introducir el compuesto en los tejidos del cuerpo, por ejemplo, administración intra-articular, intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, administración sublingual, inhalación, rectal, u oral. Los compuestos de la presente invención preferiblemente se administran oralmente.

[0064] La dosificación específica del compuesto a administrar, así como la duración del tratamiento, debe individualizarse por el personal sanitario que atiende al paciente. Típicamente, para un adulto humano (que pesa aproximadamente 70 kilogramos), se administran de aproximadamente 5 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, más preferiblemente a aproximadamente 1000 mg, más preferiblemente a aproximadamente 300 mg, del compuesto seleccionado por día. Se entiende que estos intervalos son meramente un ejemplo, y la dosificación diaria se puede ajustar dependiendo de los factores anteriormente indicados.

[0065] En todo lo anterior, por supuesto, los compuestos de la invención se pueden administrar solos o como mezclas, y las composiciones pueden incluir además fármacos o excipientes adicionales según sea lo apropiado en cada indicación. Por ejemplo, en el tratamiento de dolencias cardiovasculares, se contempla claramente que la invención se puede usar junto a betabloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores ACE, diuréticos, inhibidores del receptor de la angiotensina, o fármacos o terapias cardiovasculares conocidas. Por tanto, en este ejemplo, los compuestos o composiciones novedosos de la invención son útiles cuando se dosifican junto con otro principio activo y se combinan en una forma o composición de dosificación unitaria.

[0066] La composición también se puede administrar en forma de sistema de administración con liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

[0067] Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención son conocidos, se preparan mediante procedimientos conocidos, o están comercialmente disponibles. Será evidente para el experto en la técnica que los procedimientos para preparar precursores y funcionalmente relacionados con los compuestos reivindicados en la presente memoria descriptiva están descritos por lo general en la bibliografía. El experto en la técnica dada la bibliografía y esta memoria está bien preparado para preparar cualquiera de los compuestos reivindicados.

[0068] Se reconoce que el experto en la técnica de la química orgánica puede llevar a cabo con facilidad las operaciones sin dirección adicional, esto es, está perfectamente comprendido en el ámbito y la práctica del experto en la técnica la forma de llevar a cabo estas operaciones. Entre estas se incluyen la reducción de los compuestos

carbonilos a sus correspondientes alcoholes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificaciones y saponificaciones y similares. Estas operaciones se detallan en textos convencionales tales como March Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry y similares.

5

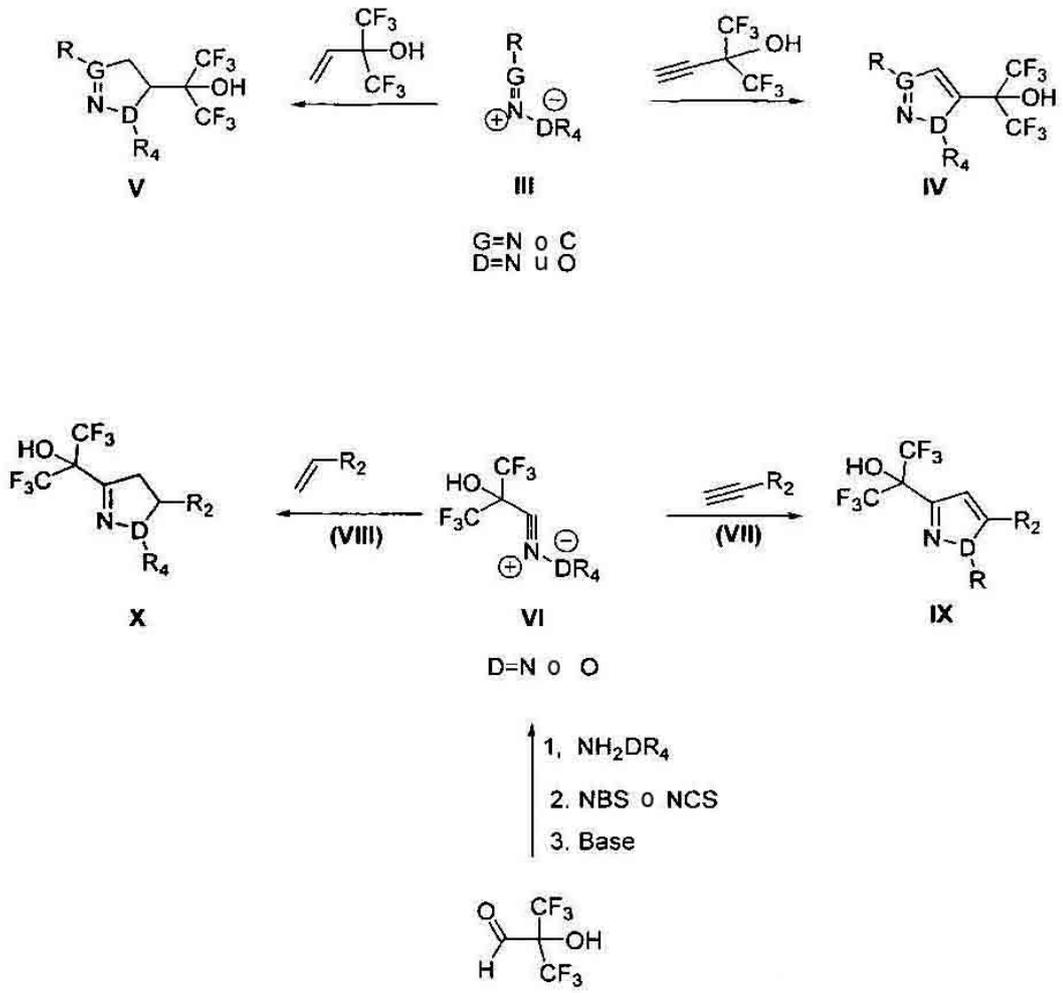
[0069] El experto en la técnica apreciará fácilmente que determinadas reacciones se realizan mejor cuando otras funcionalizadas de la molécula están enmascaradas o protegidas, evitando de esta forma cualquier reacción secundaria indeseada y/o para aumentar el rendimiento de la reacción. A menudo, el experto en la técnica utiliza grupos protectores para conseguir este aumento del rendimiento o para evitar las reacciones indeseadas. Estas

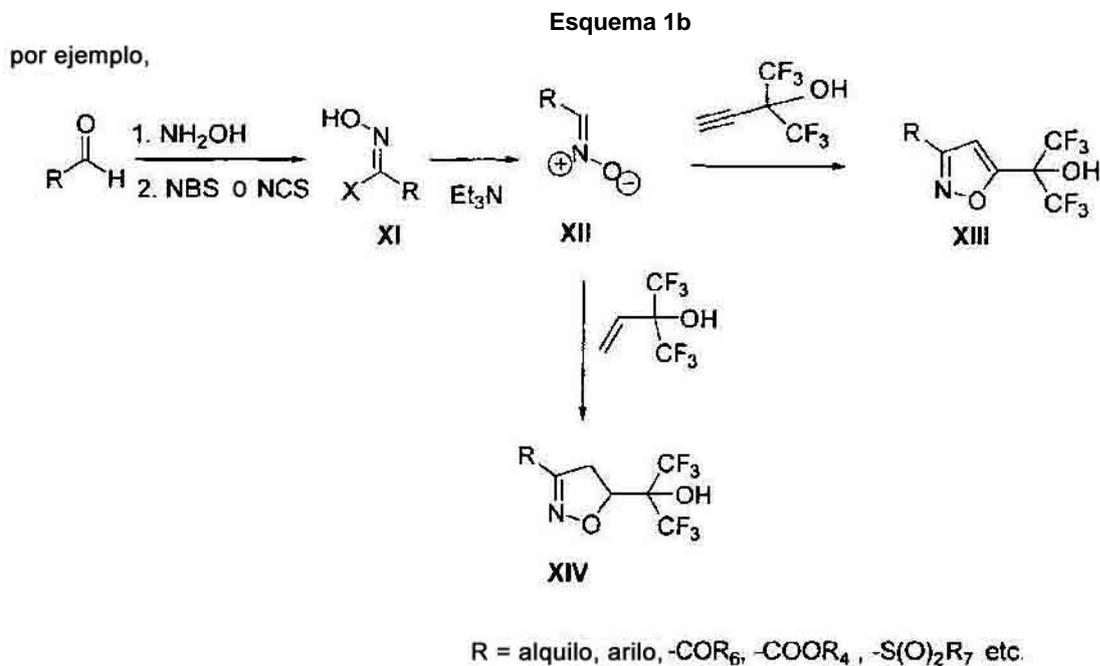
10 reacciones se encuentran en la bibliografía y también están perfectamente comprendidas en el ámbito del experto en la técnica. Se pueden encontrar ejemplos de muchas de estas operaciones en por ejemplo T. Greene y P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed., John Wiley & Sons (1991).

[0070] Los siguientes esquemas de ejemplo se proporcionan como guía del lector, y representan procedimientos preferidos para preparar los compuestos proporcionados a modo de ejemplo en la presente memoria descriptiva. Estos procedimientos no son limitantes, y será evidente que se pueden utilizar otros caminos para preparar estos compuestos. Dichos procedimientos incluyen específicamente químicas basadas en fase sólida, incluyendo química combinatoria. El experto en la técnica está muy bien preparado para fabricar estos compuestos mediante estos procedimientos dados en la bibliografía y en esta memoria descriptiva.

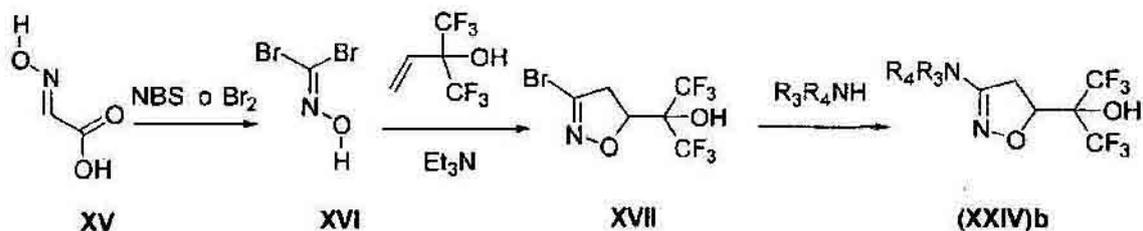
[0071]

Esquema 1a





cuando R = -COOH

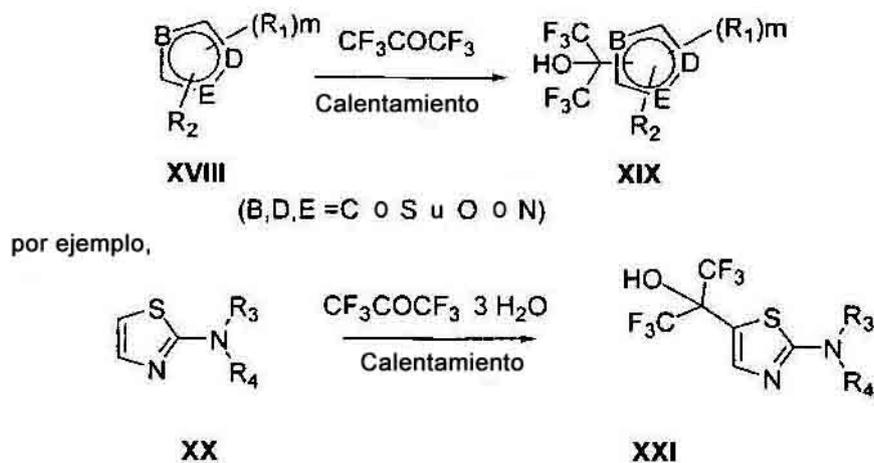


[0072] Como se muestra en el Esquema 1a, la cicloadición 1,3-dipolar de los dipolos (III) con 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-in-2-ol o 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-2-en-2-ol puede dar como resultado derivados de hexafluoroisopropanol relevantes de los heterociclos de cinco miembros (IV) o (V).

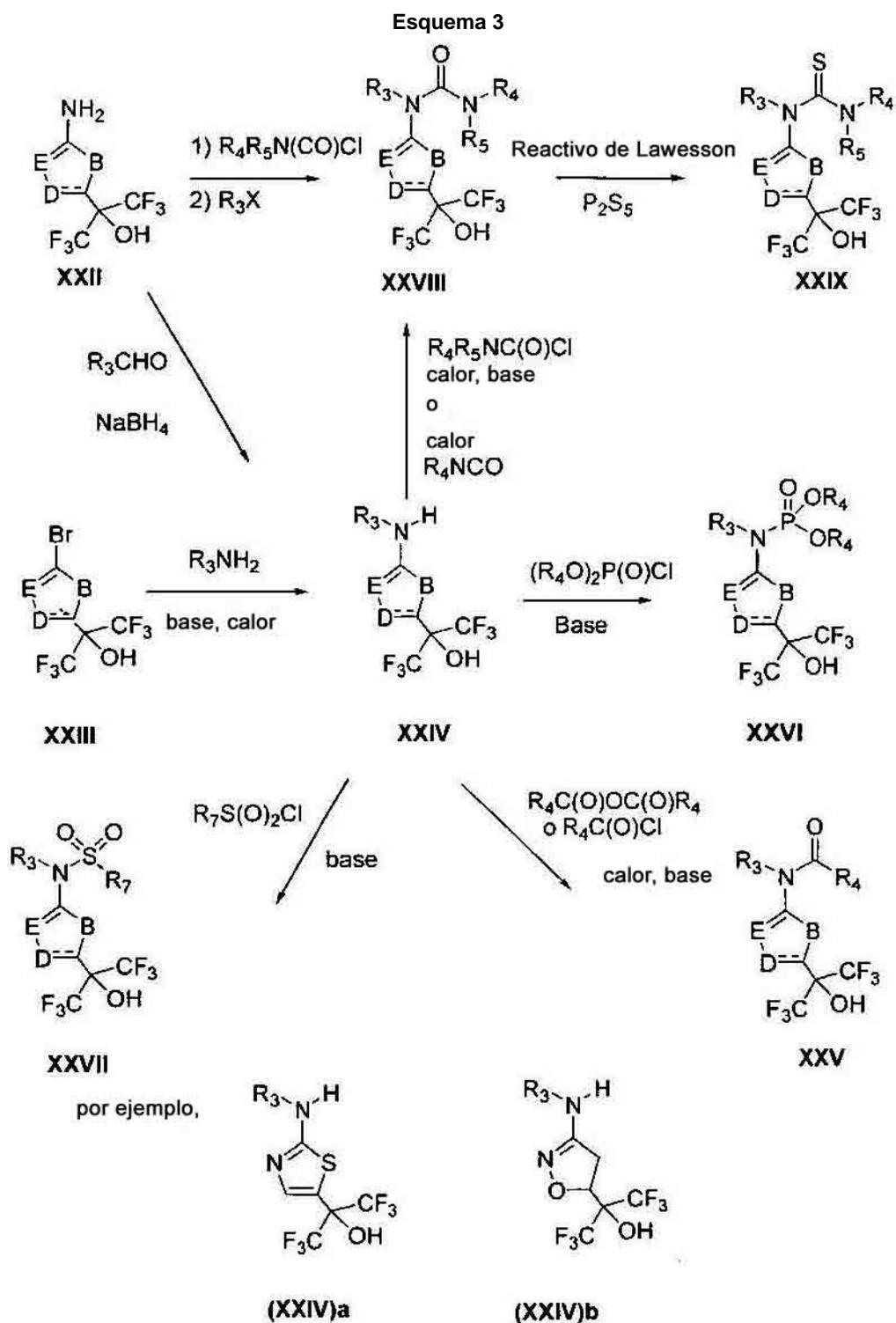
[0073] Alternativamente, los derivados de hexafluoroisopropanol de los heterociclos de cinco miembros (IX) o (X) se pueden sintetizar a partir de la cicloadición de dipolos que contienen el hexafluoroisopropanol (VI) con los alquinos (VII) o alquenos (VIII).

[0074] Por ejemplo (Esquema 1b), la cicloadición de los óxidos de nitrilo (XII) con 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-in-2-ol o 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-2-en-2-ol proporciona respectivamente los derivados de hexafluoroisopropanol de isoxazol (XIII) o isoxazolina (XIV). El óxido de nitrilo (XII) se puede formar in situ a partir de una aldoxima (XI), que se prepara a partir de la condensación de un aldehído con hidroxiamina, tratamiento doble con un agente de cloración o bromación y una base débil. Sin embargo, la bromación del ácido hidroximiino-acético (XV) da como resultado el dibromuro hidroxicarbonimídico (XVI) que reacciona con (II) para dar 2(3-bromo-4,5-dihidro-isoxazol-5il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (XVII). La reacción de (XVII) con alquilaminas da lugar a los correspondientes alquilaminoderivados (XXIV)b.

Esquema 2

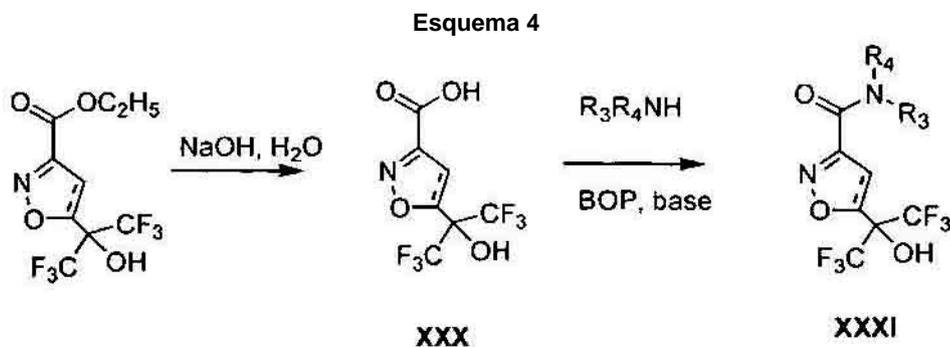


[0075] El esquema 2 describe un procedimiento para la preparación de derivados de hexafluoroisopropanol (XIX) haciendo reaccionar heterociclos aromáticos (XVIII) con hexafluoroacetona. Por ejemplo, la reacción de 2-alkilamino-1,3-tiazoles o amino-1,3-tiazoles (XX) con hexafluoroacetona hidrato en condiciones de calefacción proporciona los derivados de hexafluoroisopropanol de 1,3-tiazol (XXI).



[0076] Los derivados de hexafluoroisopropanol de los anillos heterocíclicos de cinco miembros aromáticos o no aromáticos (XXIV), por ejemplo 2-Nalquilthiazolil-hexafluoroisopropanol (XXIV)a, o 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(3-alkilamino-4,5-dihidro-isoxazol-5-il)-propan-2-ol (XXIV)b, se convierten en las correspondientes amidas (XXV),

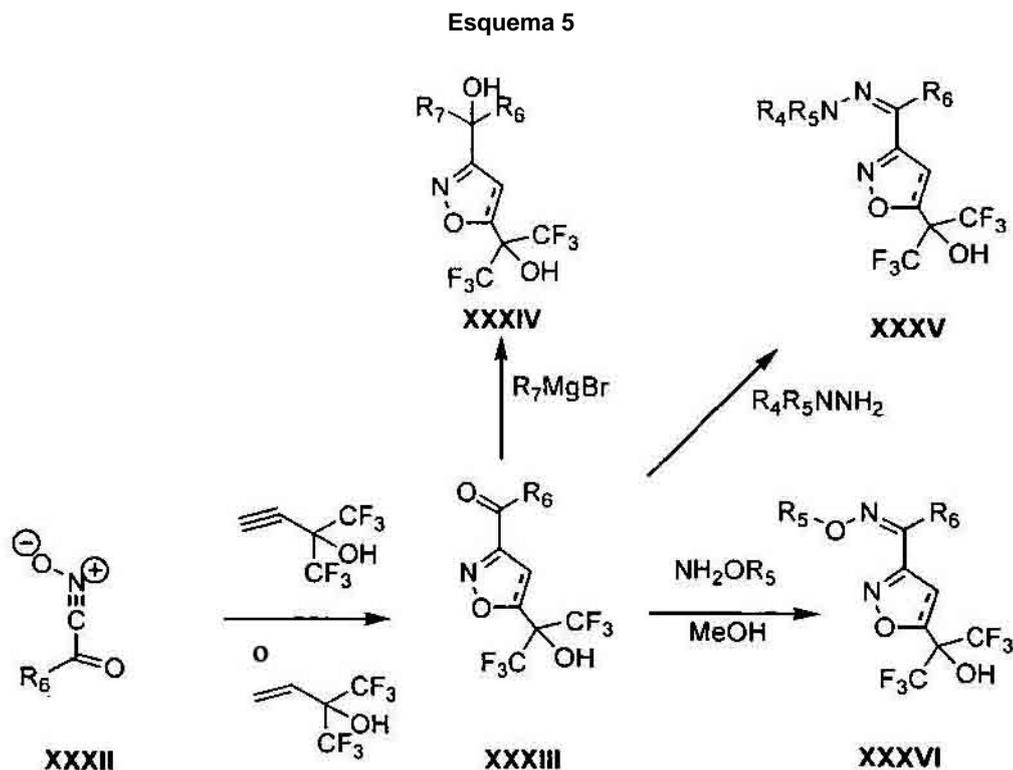
amidofosfatos (XXVI), sulfonamidas (XXVII), ureas (XXVIII), carbamatos (XXV, $R_4=OR_3$) y tioureas (XXIX) en las condiciones de reacción representadas en el Esquema 3.



5

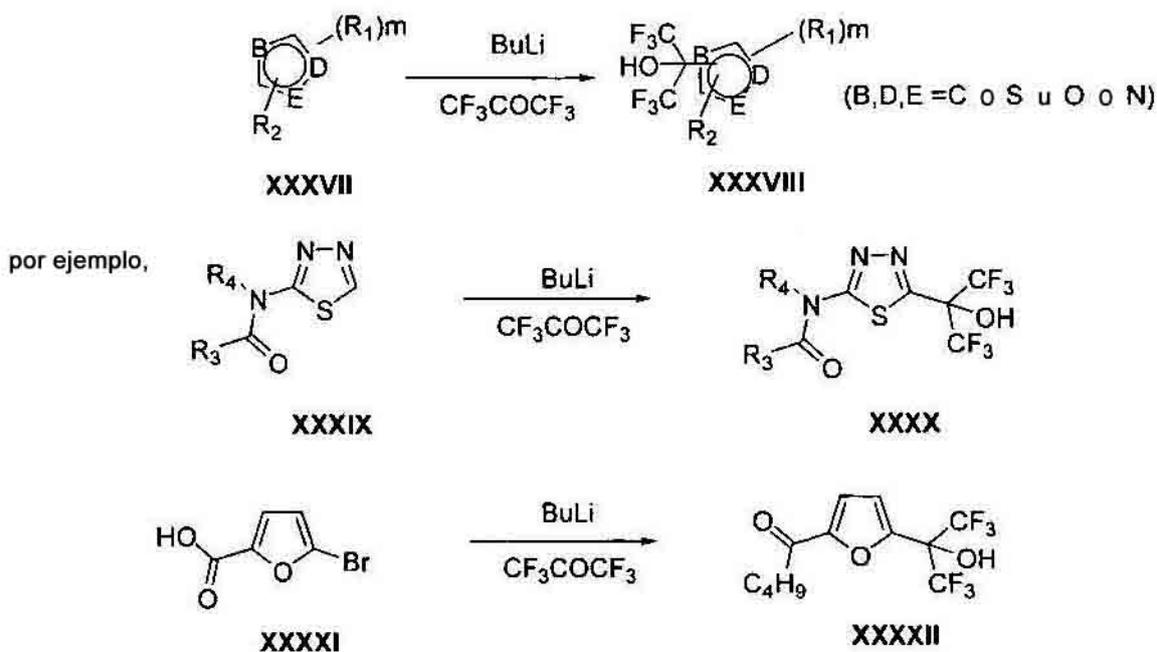
[0077] Como se muestra en el Esquema 4, los derivados amida de isoxazolina o isoxazol (XXXI) se preparan a partir del acoplamiento de los derivados de ácido (XXX) con aminas en presencia de un reactivo de acoplamiento tales como hexafluorofosfato (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino) fosfonio (Bop) y una base.

10



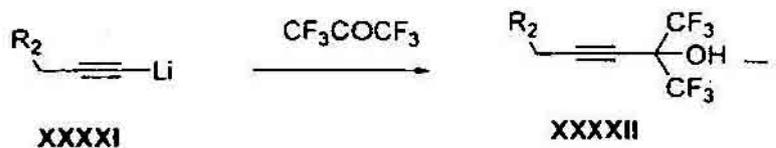
[0078] Como se muestra en el Esquema 5, en las condiciones de reacción representadas, los derivados alcohol (XXXIV), hidrazona (XXXV), y oxima (XXXVI) de isoxazolina o isoxazol se pueden preparar a través de un intermedio cetona/aldehído común (XXXIII), que se prepara a partir de la reacción 1,3-dipolar del óxido de nitrilo (XXXII) relevante con 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-in-2-ol o 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-2-en-2-ol.

Esquema 6



- 5 [0079] En el Esquema 6 un enfoque alternativo para los derivados de hexafluoroisopropanol (XXXVIII) con anillos heterocíclicos aromáticos de cinco miembros implica la reacción de hexafluoroacetona con compuestos organometálicos, que se pueden formar a partir de (XXXVII). De esta forma, la litiación de los intermedios (XXXIX), que se preparan por reacción del 2-alkylamino-tiadiazol comercial con cloruros de ácido, seguido por la adición de hexafluoroacetona, da los derivados de hexafluoroisopropanol (XXXX) deseados. Por otra parte, la reacción de ácido 5-bromo-2-furoico (XXXXI) con una cantidad en exceso de n-butil litio seguido por tratamiento con hexafluoroacetona proporciona la 1-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil) etil] furan-2-il} pentan-1-ona (XXXXII).

Esquema 8



15

[0080] El Esquema 8 representa el procedimiento de síntesis de derivados de alquínil hexafluoroisopropanol. Por ejemplo, la reacción de la hexafluoroacetona con alquínil litios (XXXXVII), preparados mediante el tratamiento de alquinos con n-butil litio, da lugar a los derivados de alquínil hexafluoroisopropanol (XXXXVIII).

20 ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Ensayo inhibitorio de MCD *in vitro*

- [0081] Se adaptó un procedimiento espectrofotométrico para la determinación de ensayo de actividad de la malonil-CoA decarboxilasa descrito en la bibliografía y se modificó para el ensayo de actividad inhibitoria de MCD en un formato de alto rendimiento (Kolattukudy y col., *Methods in Enzymology* 71: 150 (1981)). Se añadieron los siguientes reactivos a una placa de valoración de 96 pocillos: tampón Tris-HCl, 20 μl ; DTE, 10 μl ; l-malato, 20 μl ;

NAD, 10 µl; NADH, 25 µl; agua, 80 µl; deshidrogenasa málica, 5 µl. Se mezclaron e incubaron los contenidos durante 2 min tras la adición de 5 µl de citrato sintasa. Se añadió el compuesto seguido por 5 µl de malonil-CoA decarboxilasa preparada de corazón de rata y 20 µl de malonil-CoA. Se incubó el contenido y se midió la absorbancia a 460 nM.

5

[0082] Los compuestos activos se caracterizan por la concentración del compuesto que produjo un 50% de inhibición de la actividad de la MCD (CI_{50}). Los compuestos preferidos tienen el valor CI_{50} menor de 10 µM. Los compuestos más preferidos tienen el valor CI_{50} menor de 100 nM.

10

Tabla I. CI_{50} de los inhibidores de MCD

| Compuesto | CI_{50} (mM) |
|---------------|----------------|
| Ejemplo 1-2-1 | 0,024 |
| Ejemplo 1-2-2 | 0,177 |
| Ejemplo 1-3-1 | 0,213 |
| Ejemplo 1-4 | 0,463 |
| Ejemplo 3 | 0,124 |
| Ejemplo 4 | 2.748 |
| Ejemplo 7-1 | 0,739 |
| Ejemplo 8-3-1 | 0,060 |
| Ejemplo 8-3-3 | 0,127 |
| Ejemplo 9-2 | 3,71 |
| Ejemplo 11-1 | 0,388 |

Medidas de oxidación de la glucosa y de oxidación de los ácidos grasos en el corazón de rata perfundido:

15 **[0083]** Se sometieron corazones funcionando aislados de machos de ratas Sprague-Dawley a un periodo de perfusión aeróbica de 60 minutos con una disolución de Krebs-Henseleit modificada que contenía 5 mmol/l de glucosa; 100 µU/ml de insulina; BAS al 3%; y palmitato 1,2 mmol/l. Se usaron los corazones funcionando en este estudio hasta aproximar la demanda metabólica a la del corazón observado in vivo. (Kantor y col., Circulation Research 86: 580-588 (2000)). Se añadió el compuesto de ensayo 5 minutos en el periodo de perfusión.

20

[0084] Se determinaron las velocidades de oxidación de la glucosa mediante la recogida cuantitativa de $^{14}CO_2$ producido por los corazones perfundidos con tampón que contenía [U14]-Glucosa. Se determinaron las velocidades de oxidación de los ácidos grasos mediante la recogida cuantitativa de $^{14}CO_2$ producida por los corazones perfundidos con tampón que contenía [14C] palmitato (McNeill, J. H. en "Measurement of cardiovascular function", capítulo 2, CRC press, Nueva York (1997)).

25

[0085] Se caracterizaron los compuestos activos por un aumento en la oxidación de la glucosa en comparación con el experimento del control (DMSO). Se consideraron activos los compuestos que produjeron aumentos estadísticamente significativos en la oxidación de la glucosa. Los compuestos preferidos producen aumentos estadísticamente significativos en la oxidación de la glucosa a 20 µM. Se calculó la significancia estadística usando el test de la t de Student para muestras emparejadas y sin emparejar, según sea apropiado. Se consideró que los resultados con $P < 0,05$ serán estadísticamente significativos.

30

EJEMPLOS

35

[0086] Para ilustrar adicionalmente esta invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Los ejemplos, por supuesto, no deben considerarse como específicamente limitantes de la invención. Las variaciones de estos ejemplos en el ámbito de las reivindicaciones están entre las capacidades del experto en la técnica y se consideran que caen en el ámbito de la invención tal como se ha descrito, y se ha reivindicado en el presente documento. El

lector reconocerá que el técnico experto, provisto de esta memoria descriptiva, y experto en la técnica, es capaz de preparar y utilizar la invención sin demasiados ejemplos.

5 **[0087]** Las marcas comerciales utilizadas en los ejemplos de la presente memoria descriptiva son meros ejemplos y reflejan los materiales utilizados en el momento de la invención. El experto en la técnica reconocerá que las variaciones entre lotes, procedimientos de fabricación, y similares, son de esperar. Por tanto los ejemplos, y las marcas comerciales utilizadas en los mismos no son limitantes, y no se pretenden que sean una limitación, sino meramente una ilustración de cómo el experto en la técnica puede elegir realizar una o más de las realizaciones de la invención.

10

[0088] El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H se mide en CDCl_3 o en otro disolvente indicado en un espectrómetro Varian RMN (Unity Plus 400, 400 MHz para ^1H) salvo que se indique otra cosa y las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo desde el tetrametilsilano. Las multiplicidades de los picos se denotan de la siguiente forma, s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete.

15

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

Bn = bencilo

DMAP = 4-(dimetilamino)-piridina

20 DMF= N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

ESIMS = espectrometría de masas con pulverización electrónica

Et_3N = trietilamina

EtOAc = reactivo de Lawesson acetato de etilo = 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro

25 MgSO_4 = sulfato de magnesio

NaHCO_3 = bicarbonato de sodio

NBS = N-bromosuccinimida

NCS = N-clorosuccinimida

NH_4Cl = cloruro de amonio

30 Ph = fenilo

Pi = piridilo

r.t. = temperatura ambiente

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía en capa fina

35

Abreviaturas de grupos alquilo

Me = metilo

Et = etilo

n-Pr = propilo normal

40 i-Pr = isopropilo

c-Pr = ciclopropilo

n-Bu = butilo normal

i-Bu = isobutilo

t-Bu = butilo terciario

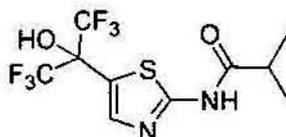
45 s-Bu = butilo secundario

c-Hex = ciclohexilo

Ejemplo 1-1-1

Preparación de 2-metil-N{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1(trifluorometil) etil]-1,3-tiazol-2-il} propanamida

5 [0089]



Etapa 1

10

Preparación de 2-(2-amino-1, 3-tiazol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

[0090] Se agregó una cantidad catalítica de polvo de tamiz molecular (4A) a una mezcla de 2-aminotiazol 200 mg (2 mmol) y hexafluoroacetona trihidrato (880 mg, 4 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 8 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se filtró. Los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida. El residuo se recristalizó en THF y hexanos para dar el producto del título (389 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ7,12 (s, 1H), 7,45 (brs, 2H), 8,85(s, 1H); ESIMS: m/z 267 (M+H).

[0091] A una disolución de 2-(2-amino-1, 3-tiazol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (267 mg, 1 mmol) obtenido anteriormente en trietilamina (150 mg, 1,49 mmol) y THF (10 ml), se agregó cloruro de isobutirilo (110 mg, 1,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se recristalizó en THF y hexanos para dar el compuesto del título (282 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ1,08 (d, 6H), 2,72 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,10 (brs, 1H), 12,3 (brs, 1H); ESIMS: 319 (M-OH).

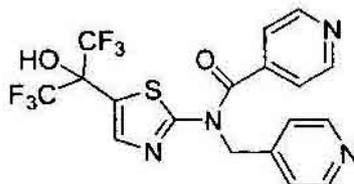
Tabla 2. Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-1-1.

| Ejemplo | R ₃ | R ₄ |
|---------------|----------------|-------------------------------------|
| Ejemplo 1-1-1 | H | i-Pr- |
| Ejemplo 1-1-2 | H | PhCH ₂ CH ₂ - |
| Ejemplo 1-1-3 | H | Ph- |

Ejemplo 1-2-1

Preparación de N-(piridin-4-ilmetil)-N-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}piridina-4-carboxamida

5 [0092]



10 Etapa 1

Preparación de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2{2-[(piridin-4-ilmetil) amino]-1,3-tiazol-5-il} propan-2-ol

[0093] Una mezcla de 2-aminotiazol (3 g, 30 mmol) y 4-piridinacetaldehído (3,21 g, 30 mmol) en tolueno (50 ml) se sometió a reflujo en un separador de agua Dean-Stark durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido amarillo resultante se disolvió en CH₃OH (80 ml). La disolución se trató cuidadosamente con borohidruro de sodio (1,8 g) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se detuvo con NaOH 1 N y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó para dar el intermedio crudo N(piridin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2-amina como un sólido marrón (4,2 g).

20

[0094] Se agregó polvo de tamiz molecular (4A) (1 g) a una mezcla de intermedio crudo N(piridin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2-amina anteriormente preparado (2,5 g 13 mmol) y hexafluoroacetona trihidrato (4 g, 18,1 mmol) en benceno (3ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 24 h. Se agregó acetonitrilo y la mezcla se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 95:5 de CHCl₃ y CH₃OH para dar el compuesto del título como un sólido naranja (1,1 g). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,3 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,42 (d, 2H); 7,78 (d, 2H), 8,45 (brs, 1H), 8,82 (brs, 1H); ESIMS: m/z 356 (M-H).

[0095] A una disolución de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2{2-[(piridin-4-ilmetil) amino]-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol (714,5 mg, 2 mmol) obtenido de la Etapa 1 en dioxano (8 ml) se agregó anhídrido isonicotínico (912 mg, 4 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 100°C durante 2 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (3 X 100ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (3 X 40 ml) y se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante recristalización en acetato de etilo y hexanos para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (528 mg). (DMSO-d₆) δ5,28 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,42 (d, 2H) 8,65 (d, 2H); 9,3 (brs, 1H); ESIMS: m/z 461 (M-H).

35 Tabla 3. Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el anterior ejemplo 1-2-1.

| Ejemplo | R | R |
|---------------|------------------------|-------------------|
| Ejemplo-1-2-1 | 4-Py-CH ₂ - | Py- |
| Ejemplo-1-2-2 | n-Bu- | CH ₃ - |
| Ejemplo-1-2-3 | n-Bu- | iPr- |

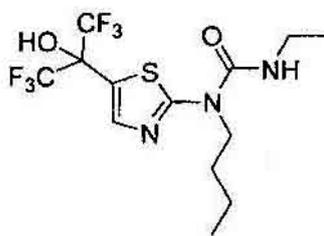
| | | |
|----------------|--|---|
| Ejemplo-1-2-4 | 2-Furanil-CH ₂ - | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-5 | 3-Py-CH ₂ - | iPr- |
| Ejemplo-1-2-6 | n-Bu- | 4-Py- |
| Ejemplo-1-2-7 | 4-Py-CH ₂ - | i-Pr |
| Ejemplo-1-2-8 | 2-Py-CH ₂ - | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-9 | n-Bu- | n-Pr- |
| Ejemplo-1-2-10 | Bn- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-11 | n-Bu- | Ph- |
| Ejemplo-1-2-12 | 4-Py-CH ₂ - | CH ₃ - |
| Ejemplo-1-2-13 | Et- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-14 | Et- | CH ₃ - |
| Ejemplo-1-2-15 | 4-Ciano-Bn- | CH ₃ - |
| Ejemplo-1-2-16 | 4-Ciano-Bn- | -CH(Ph)CH ₂ CO ₂ H |
| Ejemplo-1-2-17 | 4-Ciano-Bn- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-18 | 2-(1-Metil)-1H-imidazolil)-CH ₂ - | l-Pr- |
| Ejemplo-1-2-19 | 2-Tiazolil-CH ₂ - | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-20 | 4-MeO(O)C-Bn- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-21 | 4-Cloro-Bn- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-22 | 4-HO(O)C-Bn- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-23 | 3,4-Dicloro-Bn- | l-Pr- |
| Ejemplo-1-2-24 | 4-(5H-tetrazol-5-il)-Bn- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-25 | 4-Metanosulfonil-Bn- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-26 | 4-(2-Carboxi-vinil)-Bn- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-27 | 4-Metoxi-Bn- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-28 | 4-Ciano-Bn- | 4-Py- |
| Ejemplo-1-2-29 | 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H |
| Ejemplo-1-2-30 | 4-MeBn- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-31 | 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH ₂ CO ₂ H |
| Ejemplo-1-2-32 | 4-Ciano-Bn- | -(CH ₂) ₃ CO ₂ H |
| Ejemplo-1-2-33 | 4-MeO ₂ C-Bn- | 4-Py- |
| Ejemplo-1-2-34 | Ph- | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-35 | Ph- | 4-Py- |
| Ejemplo-1-2-36 | MeOCH ₂ CH ₂ - | i-Pr- |
| Ejemplo-1-2-37 | 4-HO(O)C-Bn- | 3,5-Dicloro-Ph- |
| Ejemplo-1-2-38 | 4-HO(O)C-Bn- | 4-Bromo-Ph- |
| Ejemplo-1-2-39 | 2-Py-CH ₂ - | 3,5-Dicloro-Ph- |

| | | |
|----------------|------------------------|---|
| Ejemplo-1-2-40 | 2-Py-CH ₂ - | 4-Bromo-Ph- |
| Ejemplo-1-2-41 | 4-Ciano-Bn- | -CH(Ph)CH ₂ CH ₂ COOH |
| Ejemplo-1-2-42 | 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH ₂ CH(Ph)COOH |
| Ejemplo-1-2-43 | 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H |
| Ejemplo-1-2-44 | 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH(Ph)CO ₂ H |

Ejemplo 1-3-1

Preparación de N-butil-N'-etil-N{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il} urea

5

[0096]

10 Etapa 1

Preparación de 2-[2-(butilamino)-1,3-tiazol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

[0097] 2-aminotiazol (1 g, 10 mmol) y butiraldehído (1,44 g, 20 mmol) se mezclaron en dicloroetano (45 ml) y a continuación se trataron con triacetoxiborohidruro de sodio (6 g, 28 mmol) y ácido acético (3,6 g 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. bajo atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción a continuación se detuvo rápidamente con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó para dar 2-butilaminotiazol como un residuo marrón (1,02 g).

20

[0098] Se agregó una cantidad catalítica de polvo de tamiz molecular (4A) a la mezcla de 2-butilaminotiazol (1 g 6,41 mmol) anteriormente preparado y hexafluoroacetona trihidrato (2,86 g 13 mmol). La mezcla se calentó con un reflujo suave a 100°C durante toda la noche. Se agregó EtOAc y la mezcla se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en THF y hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (1,68 g). RMN ¹H δ 0,95 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 7,3 (s, 1H); ESIMS: m/z 323 (M+H).

25

Etapa 2

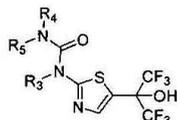
[0099] A una mezcla de 2-[2-(butilamino)-1,3-tiazol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (65 mg, 0,202 mmol) obtenido de la Etapa 1 en benceno (2 ml) se agregó isocianato de etilo (24 ml, 0,3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un aceite, que se disolvió en EtOAc. La disolución resultante se lavó con H₂O, NaHCO₃ saturado y salmuera, y se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó para dar un producto bruto que se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:hexanos, 1:3) para dar el correspondiente producto como un sólido blanco (31 mg). RMN ¹H δ 0,92 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,37(m, 2H) 1,67 (m, 2H), 3,37 (q, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,24 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,60 (brs, 1H); ESIMS: m/z 392 (M-H).

30

35

Tabla 4. Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el anterior ejemplo 1-3-1.

| Ejemplo | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|---------------|------------------------|--------------------------|----------------|
| Ejemplo 1-3-1 | n-Bu- | Et- | H |
| Ejemplo 1-3-2 | Et- | c-Hexil- | H |
| Ejemplo 1-3-3 | 4-Ciano-Bn- | c-Hexil- | H |
| Ejemplo 1-3-4 | 4-Ciano-Bn- | n-Pr- | H |
| Ejemplo 1-3-5 | 4-Ciano-Bn- | i-Pr- | H |
| Ejemplo 1-3-6 | 4-Ciano-Bn- | EtOC(O)CH ₂ - | H |
| Ejemplo 1-3-7 | n-Bu- | c-Hexil- | H |
| Ejemplo 1-3-8 | Et- | Et- | H |
| Ejemplo 1-3-9 | 4-Py-CH ₂ - | Et- | H |

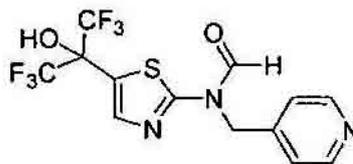


5 Ejemplo 1-4

Preparación de piridin-4-il metil {5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1(trifluorometil) etil]-1,3-tiazol-2-il} formamida

[00100]

10



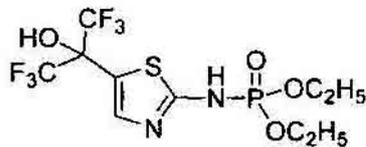
[0100] A anhídrido acético-fórmico (1,5 ml) se agregó 1,1,3,3,3-hexafluoro-2{2-[(piridin-4-ilmetil) amino]-1,3-tiazol-5-il} propan-2-ol (72 mg, 0,201 mmol) obtenido de la Etapa 1 del ejemplo 1-2-1. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante toda la noche y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con H₂O NaHCO₃ saturado y salmuera, a continuación se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante TLC preparativa (CHCl₃:CH₃OH, 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (38 mg). (DMSO-d₆) δ₅,28(s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,65 (s, 1H); 8,48 (d, 2H) 8,98 (s, 1H); 9,31 (brs, 1H); ESIMS: m/z 384 (M-H)

20

Ejemplo 2

Preparación de dietil 5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il-amidofosfato

[0101]

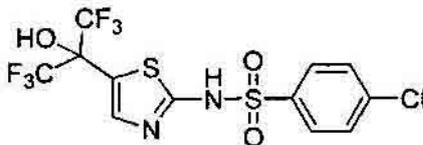


- 5 [0102] A una disolución de (2-amino-1, 3-tiazol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (133 mg 0,5 mmol) procedente de la Etapa 1 del ejemplo 1-1-1, DMAP (61 mg, 0,5 mmol), Et₃N (100 ml, 0,72 mmol) y CH₂Cl₂ (5 ml) se agregó clorofosfato de dietilo (87 ml, 06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 96 h. El disolvente se eliminó y se agregó EtOAc. La disolución se lavó con agua. Tras eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante una columna corta de cromatografía de intercambio iónico (Dowex-50W, etanol) para dar el compuesto del
- 10 título como un sólido blanco (43 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,20 (t, 6H), 3,89 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 9,18 (s, 1 H); ESIMS: m/z 401 (M-H).

Ejemplo 3

- 15 Preparación de 4-cloro-N{5-[2,2,2,-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil) etil]-1,3-tiazol-2-yl} bencenosulfonamida

[0103]



20

- [0104] A una disolución de (2-amino-1, 3-tiazol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (79,8 mg 0,3 mmol) procedente de la Etapa 1 del ejemplo 1-1-1 en piridina (1 ml) se agregó cloruro de 4-clorobenzensulfonilo (63,3 mg (0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 24 h. La piridina se eliminó a presión reducida para dar el resto, que se lavó con HCl 1 N para dar un sólido marrón claro. El sólido se lavó con agua, NaHCO₃ saturado,
- 25 salmuera y se secó a vacío. Una purificación adicional mediante TLC preparativa (CHCl₃:CH₃OH, 90:10) dio el compuesto del título como un sólido blanco (38,2 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,55 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 9,50 (s, 1H), 13,2 (brs, 1H); ESIMS: m/z 439 (M-H).

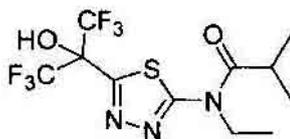
Ejemplo 4

30

Preparación de N-etil-2-metil-N{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil) etil]-1,2,4-tiadiazol-3-il} propanamida

Etapa 1

35 [0105]



- [0106] A una disolución de 2-(etilamino)-1, 3, 4-tioadiazol (1,29 g, 10 mmol) en piridina (5 ml) se agregó
- 40 cloruro de isobutirilo (1,06 g, 10 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante toda la noche. El

disolvente se eliminó a presión reducida and acetato de etilo se agregó. La capa orgánica se lavó con H₂O and salmuera y se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se recrystalizó en CHCl₃ y hexanos para dar como resultado el intermedio como un sólido naranja (1,05 g).

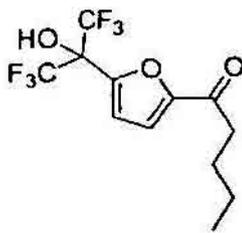
5 Etapa 2

[0107] A una disolución del intermedio (400 mg 2,0 mmol) anteriormente preparado en THF (12 ml) a -78 °C, se agregó n-butil litio en disolución de hexanos (2,5 M, 1,2 ml, 3,0 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la disolución resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se burbujeó hexafluoroacetona (890 mg, 5,36 mmol) dentro de esta
10 disolución y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se detuvo con H₂O se dejó calentar. El disolvente se eliminó y se agregó acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa, NH₄Cl, H₂O, y salmuera, a continuación se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación mediante TLC preparativa (hexanos:acetato de etilo, 50:50) dio el compuesto del título como un sólido blanco (186 mg). RMN ¹H (DMSO₄-d₆) δ 1,10(d, 6H), 1,28 (t, 3H), 3,1 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 9,90 (brs, 1H); ESIMS: m/z 364 (M-H).

15

Ejemplo 5

Preparación de 1-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1(trifluorometil) etil] furan-2-il} pentan-1-ona

[0108]

20

[0109] A una disolución de ácido 5-bromo-2-furoico (191 mg 1 mmol) en THF (8 ml), se agregó n-butil litio en disolución de hexanos (2,5 M, 1,2 ml, 3 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se burbujeó hexafluoroacetona (1,2 g, 7,3 mmol) en la mezcla de reacción y la disolución
25 resultante se agitó durante otros 30 minutos a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t. y a continuación se detuvo rápidamente con H₂O. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (hexanos:acetato de etilo, 2:1) para dar el compuesto del título (109 mg) como un aceite amarillo. RMN ¹H δ 0,93 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,80 (d, 1H); ESIMS: m/z 319 (M+H).

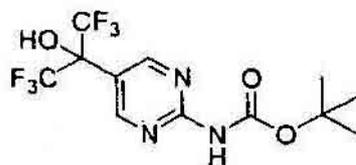
30

Ejemplo 6 (ejemplo comparativo)

Preparación de pirimidin-2-il-carbamato de 1,1-dimetiletil 5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1(trifluorometil) etilo]

[0110]

35



Etapa1

40 **[0111]** A una mezcla de 2-amino-5-bromopiridina (3,48 g 20 mmol), trietilamina 6,1ml (43,7 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (244 mg 2 mmol) en THF (60 ml) se agregó dicarbonato de di-t-butilo (9,82 g, 45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en THF y hexanos. Una purificación adicional mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo: hexanos, 1:4) dio como resultado 5-bromopirimidodicarbonato de (t-butilo) (6,1 g) como un

sólido blanco.

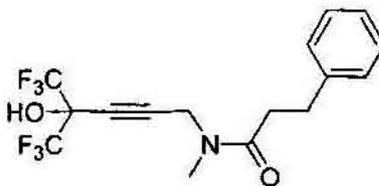
Etapa2

- 5 **[0112]** A una disolución del intermedio anteriormente descrito (190 mg, 0,51 mmol) en THF (8 ml) a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agregó n-butil litio en disolución de hexanos (2,5 M, 0,8 ml, 2 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción resultante se agitó a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Se burbujeó hexafluoroacetona (540 mg, 3,35 mmol) en esta mezcla y la disolución resultante se agitó a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se detuvo con H_2O y se dejó calentar hasta r.t. El disolvente se eliminó and acetato de etilo se agregó. La capa orgánica se
10 lavó con H_2O y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. La purificación mediante TLC preparativa (hexanos:acetato de etilo, 3:1) dio el correspondiente compuesto como un sólido blanco (18,6 mg). RMN ^1H ($\text{DMSO}_4\text{-d}_6$) δ 1,40 (s, 9H), 8,86 (s, 2H), 9,2 (brs, 1H), 10,40 (brs, 1H); ESIMS: m/z 360 (M-H).

Ejemplo 7-1 (ejemplo comparativo)

- 15 Preparación de N-metil-3-fenil-N[5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4(trifluorometil) pent-2-inil] propanamida

[0113]



20

Etapa 1

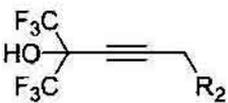
- [0114]** A una disolución de N-metilpropargilamina (691 mg, 10 mmol) y trietilamina (1,21 g , 12 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se agregó gota a gota una disolución de cloruro de hidrocinaoilo (1,68 g 10 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a r.t. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se
25 disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con MgSO_4 . La concentración dio como resultado el intermedio (1,72 g) como un aceite marrón, que adicionalmente se secó a vacío durante varios días.

Etapa2

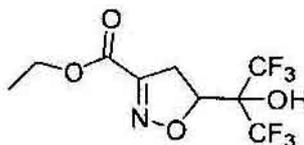
- 30 **[0115]** A una disolución del intermedio anteriormente preparado (402 mg, 2 mmol) en éter (8 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agregó n-butil litio en disolución de hexanos (2,5 M, 1,2 ml, 3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 90 minutos. Se burbujeó hexafluoroacetona (780 mg, 4,7 mmol) en la mezcla de reacción y la disolución resultante se agitó durante otros 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t. y se detuvo rápidamente con H_2O . La mezcla se repartió entre éter y agua. La capa orgánica se lavó con
35 H_2O y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se recristalizó en éter y hexanos para dar el compuesto del título (123 mg) como un sólido blanco. RMN ^1H δ 2,62 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,95 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 7,02-7,30 (m, 5H) ESIMS: m/z 366 (M-H).

[0116]

Tabla 5. Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7-1.

| | |
|---|--|
|  | |
| Ejemplo 7 | R ₂ |
| Ejemplo 7-1 | PhCH ₂ CH ₂ C(O)N(CH ₂)- |
| Ejemplo 7-2 | PhCH ₂ N(CH ₂)- |
| Ejemplo 7-3 | PhCH ₂ CH ₂ C(O)NH- |
| Ejemplo 7-4 | Ph- |
| Ejemplo 7-5 | PhS- |
| Ejemplo 7-6 | (n-Bu) ₂ N- |

5 Ejemplo 8-1 Preparación de 5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo

[0117]

10

Etapa 1

Preparación de 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-en-2-ol.

15 **[0118]** A cloruro de vinilmagnesio 1,6 M en THF (200 ml, 0,32 mol) a -78°C se agregó hexafluoroacetona (50 g, 0,31 mol) mediante una cánula durante un periodo de 3 h con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t. y se agitó durante 2 h adicionales, a continuación se calentó hasta 40°C durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se detuvo con una disolución acuosa de NH₄Cl. La mezcla se diluyó con pentano, se filtró, y la fase orgánica se secó con MgSO₄. La destilación fraccionada (columna Vigreux de 12 pulgadas (30,5 cm)) a 100-103°C dio como resultado el producto 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-en-2-ol (mezcla que contiene aproximadamente 66 mol % THF) como un líquido transparente (50 g). RMN ¹H δ 5,20 (br, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,92 (m, 2H).

20

Etapa 2

25 Preparación de 5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo

[0119] A una disolución de clorooximidoacetato de etilo comercialmente disponible (3,03 g, 20 mmol) en 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-en-2-ol (alrededor 90 mmol) procedente de la Etapa 1, se agregó una disolución de trietilamina (2,23 g, 22 mmol) en THF (10 ml) mediante una bomba de jeringa durante 68 h con agitación a r.t. La mezcla de reacción se filtró, y la torta filtrante se lavó con éter y pentano. El filtrado se lavó con ácido diluido y agua. Los disolventes se eliminaron a presión atmosférica y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc :Hexanos, 2:1) para dar como resultado el éster etílico (3,06 g, 50%) como un sólido blanco. RMN ¹H δ 1,38

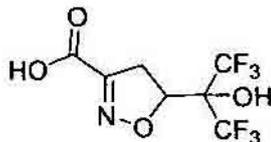
30

(t, 3H), 3,40 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 4,34 (q, 2H), 5,16 (t, 1H).

Ejemplo 8-2

5 Preparación del ácido 5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico

[0120]



10

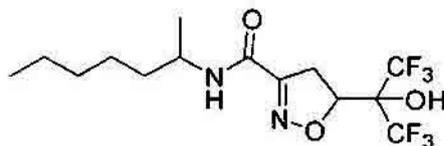
[0121] A una disolución de 5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo procedente del ejemplo 8-1 (2,58 g, 8,34 mmol) en etanol (5 ml) se agregó NaOH 1 N (16,7 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h. El etanol se eliminó a presión reducida, y a la disolución acuosa se agregó HCl concentrado (1,5 ml). El producto se extrajo 3 veces con EtOAc y 2 veces con isopropil éter, y las capas orgánicas combinadas se
15 secaron con MgSO₄. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar el ácido carboxílico intermedio como sólido color crema (2,30 g, 98%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,2-3,4 (m, 2H), 5,12 (t, 3H), 8,6 (br, 1H); ESIMS: m/z 280 (M-H).

Ejemplo 8-3-1

20

Preparación de N-(1-Metilhexil)-5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida.

[0122]

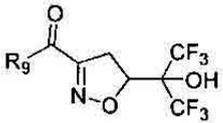


25

[0123] Una disolución de ácido 5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico procedente del ejemplo 8-2 (84 mg, 0,3 mmol), 2-aminoheptano (69 mg, 0,6 mmol), 4-metilmorfolina (121 mg, 1,2 mmol), y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (265 mg, 0,6 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a r.t. durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, ácido cítrico 1 M y salmuera, a continuación se secó con MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:Hexanos, 2:1) para dar el compuesto del título como un aceite transparente (74 mg, 65%). RMN ¹H δ 0,86 (t, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,27-1,45 (m, 8 H), 3,39 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,99 (m, 1H), 5,11 (t, 1H), 6,36 (d, 1H). ESIMS: m/z 377 (M-H).

[0124]

Tabla 6. Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 8-3.

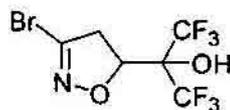
|  | |
|---|--|
| Ejemplo | R ₉ |
| Ejemplo 8-3-1 | 1-Metil-hexil-NH- |
| Ejemplo 8-3-2 | Pirind-4il-metil-N(Et)- |
| Ejemplo 8-3-3 | (i-Pr) ₂ N- |
| Ejemplo 8-3-4 | (i-Bu) ₂ N- |
| Ejemplo 8-3-5 | PhCH ₂ CH ₂ N(Me)- |
| Ejemplo 8-3-6 | t-BuOC(O)CH ₂ CH ₂ NH- |
| Ejemplo 8-3-7 | BnNH- |
| Ejemplo 8-3-8 | (2-Piridin-2-il-etil)-N(Me)- |
| Ejemplo 8-3-9 | HOCH ₂ CH ₂ N(Et)- |
| Ejemplo 8-3-10 | Et(Ph)N(Me)- |
| Ejemplo 8-3-11 | EtOC(O)CH ₂ N(Bn)- |
| Ejemplo 8-3-12 | HO(O)CCH ₂ CH ₂ NH- |
| Ejemplo 8-3-13 | EtOC(O)CH ₂ CH ₂ NH- |
| Ejemplo 8-3-14 | 1-(2-Et-Piperidinil)- |
| Ejemplo 8-3-15 | 1-(2-Me-Pirrolidinil)- |
| Ejemplo 8-3-16 | bis-(2-Etil-hexil)N- |
| Ejemplo 8-3-17 | t-BuOC(O)CH(i-Pr)NH- |
| Ejemplo 8-3-18 | MeOC(O)CH ₂ CH ₂ COCH ₂ NH- |
| Ejemplo 8-3-19 | t-BuOCOCH(Bn)NH- |
| Ejemplo 8-3-20 | 1-Azepanil- |
| Ejemplo 8-3-21 | 1-Piperidinil- |
| Ejemplo 8-3-22 | 1-(2-Metil-aziridinil)- |
| Ejemplo 8-3-23 | (5-t-Butoxicarbonil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)- |
| Ejemplo 8-3-24 | (Isoamil) ₂ N- |
| Ejemplo 8-3-25 | t-BuOC(O)CH ₂ CH ₂ N(i-Bu)- |
| Ejemplo 8-3-26 | EtOC(O)CH ₂ NH- |
| Ejemplo 8-3-27 | EtOC(O)(CH ₂) ₃ NH- |
| Ejemplo 8-3-28 | 1-Azetidinil- |

| | |
|----------------|--|
| Ejemplo 8-3-29 | 1-Pirrolidinil- |
| Ejemplo 8-3-30 | 1-(2,5-Dimetil-pirrolidinil)- |
| Ejemplo 8-3-3 | (2-Oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)- |
| Ejemplo 8-3-32 | i-BuNH- |
| Ejemplo 8-3-33 | c-PrCH ₂ N(n-Pr)- |
| Ejemplo 8-3-34 | 2-Etil-hexil-N(piridin-2-ilmetil)N- |
| Ejemplo 8-3-35 | t-BuCH ₂ CH ₂ NH- |
| Ejemplo 8-3-36 | EtOC(O)CH ₂ CH(CO ₂ Et)NH- |
| Ejemplo 8-3-37 | EtOC(O)CH(i-Bu)NH- |
| Ejemplo 8-3-38 | t-BuOCO(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ Me)NH- |
| Ejemplo 8-3-39 | 1-(2-CO ₂ Me)-Piperidinil- |
| Ejemplo 8-3-40 | Piridin-2-ilmetil-NH- |
| Ejemplo 8-3-41 | Piridin-3-ilmetil-NH- |
| Ejemplo 8-3-42 | Piridin-4-ilmetil-NH- |
| Ejemplo 8-3-43 | Piridin-2-il-NH- |
| Ejemplo 8-3-44 | Piridin-3-il-metil-N(Me)- |
| Ejemplo 8-3-45 | (EtO) ₂ C(O)CH(Me)NH- |
| Ejemplo 8-3-46 | i-BuN(Me)- |
| Ejemplo 8-3-47 | t-BuOC(O)CH(s-Bu)NH- |

Ejemplo 9-1

Preparación de 2-(3-bromo-4, 5dihidroisoxazol-5il)1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

5

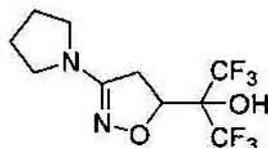
[0125]

- 10 **[0126]** A una disolución de ácido glicoxílico (1,11 g 15 mmol) en 1,2 ml de H₂O se agregó una disolución de hidroxilamina (0,5 g 15 mmol) en 1ml of agua. La disolución se agitó a r.t. durante 18 h, a continuación se mezcló con 10 ml de etilenglicol dimetil éter. A la disolución en agitación se agregó NBS (5,16 g, 29 mmol) durante 0,5 h a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t. y se agitó durante otras 0,5 h. La capa orgánica se separó, y la capa de agua se extrajo con éter. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron (alrededor de 10 ml) se añadieron gota a gota mediante una bomba de jeringa a r.t. durante 4 días a una mezcla agitada compuesta de 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-en-2-ol (30 mmol, procedente del ejemplo 8-1, Etapa 1), bicarbonato de potasio (6 g, 60 mmol) y 1 ml de agua. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 5 N y se repartió entre éter y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, y se evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 13 % mediante destilación de Kugelrohr (temperatura del horno, 80-100 °C /15-30 mτ.
- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,40 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 5,20 (t, 1H), 8,70 (s, 1H) ESIMS: m/z 315 (M-H).

Ejemplo 9-2

Preparación de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(3-pirrolidin-1-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propan-2-ol

5 [0127]



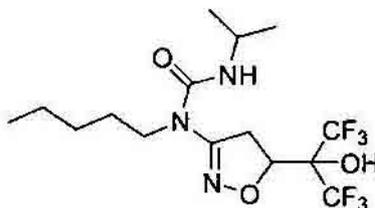
10 [0128] Una mezcla de 2-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (31,6 mg, 0,1 mmol) procedente del ejemplo 9-1 y pirrolidina (28,2 mg, 0,4 mmol) en dioxano (0,5 ml) se calentó a 85 °C durante 48 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se recristalizó en CHCl₃ y hexanos para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (17,8 mg). RMN ¹H δ 1,94 (m, 4H), 3,10 (dd, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,90 (dd, 1H), 4,0 (br, 1H), 4,86 (t, 3H); ESIMS: m/z 337 (M+H).

15

Ejemplo 10

Preparación de 3-isopropil-1-pentil)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-1hidroxi-1-trifluorometil-etil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-urea

20 [0129]



Etapa 1

25

[0130] Una mezcla de 2-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol procedente del ejemplo 9-1 (31,6 mg g, 0,1 mmol) y amilamina (26,1 mg, 0,3 mmol) en 0,5 ml de trietilamina se calentó a 110 °C en un tubo presurizado durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío durante 5 h hasta sequedad. El residuo se utilizó directamente como material de partida durante la siguiente etapa.

30

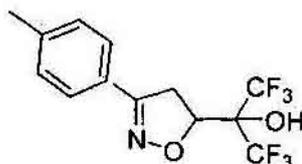
Etapa 2

35 [0131] A una mezcla del residuo procedente de la Etapa 1 en 0,5 ml of tolueno se agregó isocianato de isopropilo (30 ml, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en un tubo presurizado durante toda la noche. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (Gel de sílice, CHCl₃:CH₃OH, 10:1) para dar el compuesto del título (22,2 mg) como un aceite. RMN ¹H δ 0,83 (t, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,17(d, 3H), 1,30 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 3,25 (d, d, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,64 (d, d, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,36 (br, 1H), 4,96 (t, 1H), 7,65 (d, 1H); ESIMS: m/z 408 (M+H).

Ejemplo 11-1

Preparación de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[3-(4-metilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]propan-2-ol

5 [0132]



Etapa 1

10

[0133] A una mezcla de p-tolualdehído (1,2g g 10 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (700 mg 10 mmol) en 30 ml de etanol se agregó metóxido de sodio (540 mg, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 8 h. La mezcla se filtró y se evaporó a sequedad. El sólido blanco resultante se diluyó con 30 ml de CH₂Cl₂, al que se agregó NCS (1,33 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t durante toda la noche. La mezcla se filtró. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:1) para dar un sólido con un rendimiento del 44%.

15

Etapa 2

20

[0134] A una disolución agitada del compuesto anterior (170 mg, 1 mmol) en 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-en-2-ol (2 mmol) se agregó una disolución de trietilamina (121 mg, 1,2 mmol) en THF (10 ml) gota a gota mediante una bomba de jeringa a r.t. durante 30 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, H₂O y se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (Hexanos : EtOAc, 5:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (89,2 mg). RMN ¹H δ 2,38 (s, 3H), 3,50 (d.d, 2H), 3,64 (br, 1H), 3,69 (dd, 2H), 5,08 (t, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,60 (d, 2 H); ESIMS: m/z 342 (M-H).

25

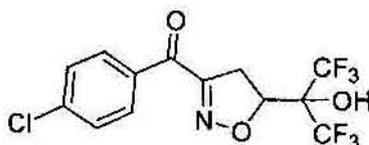
Tabla 7. Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 11-1.

| Ejemplo | R ₂ |
|--------------|-------------------------|
| Ejemplo 11-1 | p-Tolil- |
| Ejemplo 11-2 | p-CN-Ph- |
| Ejemplo 11-3 | 5-Metilfural- |
| Ejemplo 11-4 | p-Bromo-Ph- |
| Ejemplo 11-5 | 5-(1-Me-2-Cl-pirrolil)- |

Ejemplo 12

Preparación de (4-Cloro-fenil)-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)4,5-dihidroisoxazol-3-il]metanona

5 [0135]



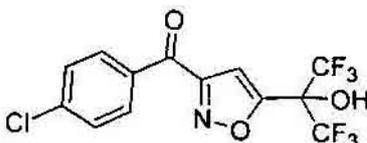
[0136] A una disolución de cloruro de 4-clorofenil glioxilohidroxamilo comercialmente disponible (218 mg, 1 mmol) en 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-en-2-ol (2 mmol) se agregó una disolución de trietilamina (111mg, 1,1 mmol) en THF (10 ml) gota a gota mediante una bomba de jeringa a r.t. durante 30 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, H₂O and se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (Hexanos : EtOAc, 4:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (107,3 mg). RMN ¹H δ 3,54 (s, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,76 (dd, 1H), 5,12 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 8,14 (d, 2 H); ESIMS:m/z 374 (M-H).

Ejemplo 13

Preparación de (4-Cloro-fenil)-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-isoxazol-3-il]metanona

20

[0137]



25 Etapa 1

Preparación de 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-in-2-ol

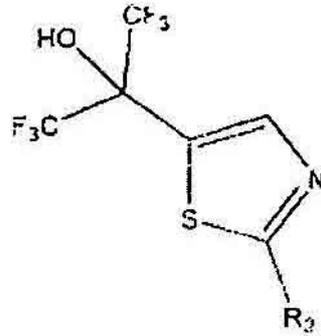
[0138] En 100 ml de una disolución de bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en THF) en un baño de acetona-hielo seco de etanol se burbujeó hexafluoroacetona gaseosa (6,1 g, 36,7 mmol) durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a r.t y a continuación se puso a reflujo durante 0,5 h. La mezcla de reacción se detuvo con una disolución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron con MgSO₄. Se obtuvo una mezcla líquida de 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-in-2-ol con THF a un p.b. de 100-103 °C (4,7 g, conteniendo aproximadamente un 68% en moles de THF) mediante destilación (columna Vigreux de 12 pulgadas (30,5 cm).

Etapa 2

[0139] A una disolución de cloruro de 4-clorofenil glioxilohidroxamilo comercialmente disponible (109 mg, 0,5 mmol) en 1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-but-3-in-2-ol procedente de la Etapa 1 (aproximadamente 1 mmol) se agregó una disolución de trietilamina (60 mg, 0,6 mmol) en THF (10 ml) gota a gota mediante una bomba de jeringa a r.t. durante 30 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, H₂O y se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (Hexanos: EtOAc, 5:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (87,2 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,37 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,14 (d, 2 H), 9,92 (s, 1H); ESIMS: m/z 372 (M-H).

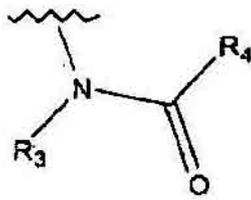
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



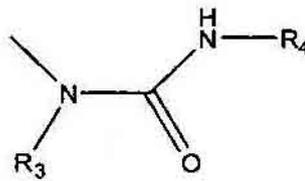
5

en la que R₂ es:



10

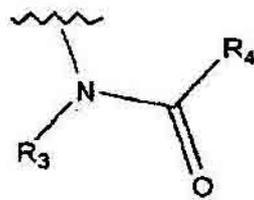
o



15

en la que:

cuando R₂ es:



20

entonces son de aplicación las siguientes combinaciones de R₃ y R₄:

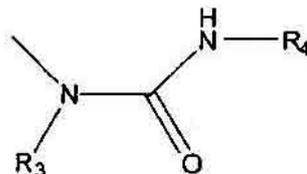
| R ₃ | R ₄ |
|------------------------------|---|
| H | i-Pr- |
| H | PhCH ₂ CH ₂ - |
| H | Ph- |
| 4-Py-CH ₂ - | Py- |
| n-Bu- | CH ₃ - |
| n-Bu- | iPr- |
| 2-Furanil-CH ₂ - | i-Pr- |
| 3-Py-CH ₂ - | iPr- |
| n-Bu- | 4-Py- |
| 4-Py-CH ₂ - | i-Pr |
| 2-Py-CH ₂ - | i-Pr- |
| n-Bu- | n-Pr- |
| Bn- | i-Pr- |
| n-Bu- | Ph- |
| 4-Py-CH ₂ - | CH ₃ - |
| Et- | i-Pr- |
| Et- | CH ₃ - |
| 4-Ciano-Bn- | CH ₃ - |
| 4-Ciano-Bn- | -CH(Ph)CH ₂ CO ₂ H |
| 4-Ciano-Bn- | i-Pr- |
| 2-(1-Metil-1H-imidazolil)- | l-Pr- |
| CH ₂ - | |
| 2-Tiazolil-CH ₂ - | i-Pr- |
| 4-MeO(O)C-Bn- | i-Pr- |
| 4-Cloro-Bn- | i-Pr- |
| 4-HO(O)C-Bn- | i-Pr- |
| 3,4-Dicloro-Bn- | l-Pr- |
| 4-(5H-tetrazol-5-il)-Bn- | i-Pr- |
| 4-Metanosulfonil-Bn- | i-Pr- |
| 4-(2-Carboxi-vinil)-Bn- | i-Pr- |
| 4-Metoxi-Bn- | i-Pr- |
| 4-Ciano-Bn- | 4-Py- |
| 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H |

| | |
|-------------|--|
| 4-MeBn- | i-Pr- |
| 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH ₂ CO ₂ H |

(continuación)

| R ₃ | R ₄ |
|--------------------------------------|--|
| 4-Ciano-Bn- | -(CH ₂) ₃ CO ₂ H |
| 4-MeO ₂ C-Bn- | 4-Py- |
| Ph- | i-Pr- |
| Ph- | 4-Py- |
| MeOCH ₂ CH ₂ - | i-Pr- |
| 4-HO(O)C-Bn- | 3,5-Dicloro-Ph- |
| 4-HO(O)C-Bn- | 4-Bromo-Ph- |
| 2-Py-CH ₂ - | 3,5-Dicloro-Ph- |
| 2-Py-CH ₂ - | 4-Bromo-Ph- |
| 4-Ciano-Bn- | -CH(Ph)CH ₂ CH ₂ -COOH |
| 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH ₂ CH(Ph) COOH |
| 4-Ciano-Bn- | -CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -CO ₂ H |
| 14-Ciano-Bn- | -CH ₂ CH(Ph)CO ₂ H |

y
5 cuando R₂ es:



entonces son de aplicación las siguientes combinaciones de R₃ y R₄:

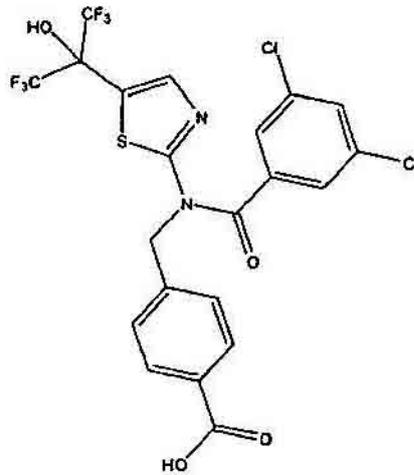
10

| R ₃ | R ₄ |
|----------------|--------------------------|
| n-Bu- | Et- |
| Et- | c-Hexil- |
| 4-CianoBn- | c-Hexil- |
| 4-CianoBn- | n-Pr- |
| 4-CianoBn- | i-Pr- |
| 4-CianoBn- | EtOC(O)CH ₂ - |

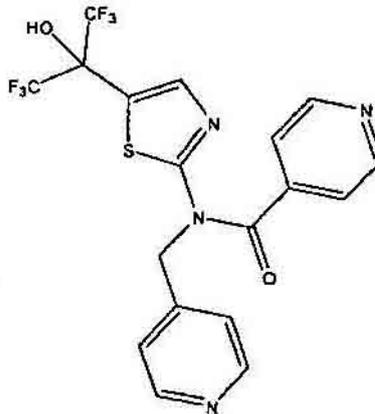
| | |
|------------------------|----------|
| n-Bu- | c-Hexil- |
| Et- | Et- |
| 4-Py-CH ₂ - | Et- |

o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1: que tenga la fórmula:
5

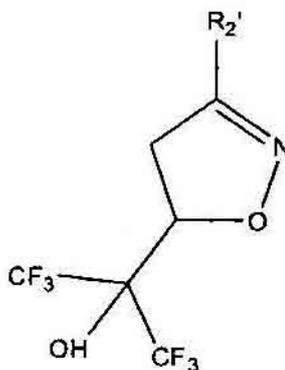


3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1: que tenga la fórmula:



10

4. Un compuesto de fórmula:



- 5 en la que

R₂' se selecciona entre R₉C(=O)-, bromo, pirrolidin-1-il, 3-isopropil-1-pentil-ureido, p-tolil, p-CN-Ph, 5-metilfuril, p-bromo-Ph, y 5-(1-Me-2-Cl-pirrolil),

- en la que R₉ se selecciona entre: 1-metil-hexil-NH-, piridin-4il-metil-N(Et)-, (i-Pr)₂N-, (i-Bu)₂N-, PhCH₂CH₂N(Me)-, t-BuOC(O)CH₂CH₂NH-, BnNH-, (2-piridin-2-il-etil)-N(Me)-, HOCH₂CH₂N(Et), Et(Ph)N(Me), EtOC(O)CH₂N(Bn), HO(O)CCH₂CH₂NH, EtOC(O)CH₂CH₂NH, 1-(2-Et-piperidinil), 1-(2-Me-pirrolidinil), bis-(2-etil-hexil)N, t-BuOC(O)CH(i-Pr)NH, MeOC(O)CH₂CH₂COCH₂NH, t-BuOCOCH(Bn)NH, 1-Azepanil, 1-piperidinil, 1-(2-metil-aziridinil), (5-t-butoxicarbonil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il), (isoamil)₂N, t-BuOC(O)CH₂CH₂N(i-Bu), EtOC(O)CH₂NH, EtOC(O)(CH₂)₃NH, 1-azetidil, 1-pirrolidinil, 1-(2,5-dimetil-pirrolidinil), (2-Oxa-5-aza-bicyclo[2,2,1] hept-5-il), i-BuNH, c-PrCH₂N(n-Pr), 2-etil-hexil-N(piridin-2-ilmetil)N, t-BuCH₂CH₂NH, EtOC(O)CH₂CH(CO₂Et)NH, EtOC(O)CH(i-Bu)NH, t-BuOCO(CH₂)₂CH(CO₂Me)NH, 1-(2-CO₂Me)-piperidinil, piridin-2-ilmetil-NH, piridin-3-ilmetil-NH, piridin-4-ilmetil-NH, piridin-2-il-NH, piridin-3-il-metil-N(Me), (EtO)₂C(O)CH(Me)NH, i-BuN(Me), t-BuOC(O)CH(s-Bu)NH-, etoxi, hidroxil, y 4-cloro-fenil-;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

20

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4 seleccionado entre el grupo constituido por los siguientes:

- N-etil-N{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzamida;
- 25 2-metil-N-(piridina-3-ilmetil)-N{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}propanamida;
- 2-metil-N-(piridina-4-ilmetil)-N{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}propanamida;
- N-[(4-cianofenil)metil]-N{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida;
- N-(piridin-4-ilmetil)-N{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il};
- piridina-4-carboxamida;
- 30 N-[(4-cianofenil)metil]-2-metil-N{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il} propanamida;
- 2metilN-(1,3tiazol2ilmetil)-N{5-[2,2,2trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3tiazol2il} propanamida;
- 4-[[[(2-metilpropanoil){5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}amino)metil]benzoato de metilo;
- N-[(4-cianofenil)metil]-N'-(1-metiletil)-N{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}urea;
- ácido 4-[[[(2metilpropanoil) {5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3tiazol2il} amino)metil] benzoico;
- 35 2-metil-N-[[4-(metilsulfonil(fenil)metil)-N{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}propanamida;
- N-[(4-cianofenil)metil]-1-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}piridina-4-carboxamida;
- ácido 5-[[[(4cianofenil)metil] {5-[2,2,2trifluoro1hidroxi1-(trifluorometil)etil]1,3tiazol2il} amino)2,2dimetil-5-oxopentanoico;
- ácido 4-[[[(4-cianofenil)metil]{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}amino]-4-oxobutanoico;
- 40 4-[[[(piridina-4-ilcarbonil){5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}amino)metil]benzoato de metilo;
- ácido 4-[[[(3,5dichlorobenzoil) {5-[2,2,2trifluoro1hidroxi1-(trifluorometil)etil]1,3tiazol2il} amino)metil] benzoico;
- ácido 4-[[[(4-bromobenzoil){5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}amino)metil]benzoico;

- ácido 5-((4-cianobencil) {5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}amino)-5-oxo-2-fenilpentanoico;
 N'-etil-N-(piridina-4-ilmetil)-N-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}urea;
 N-[(4-cianofenil)metil]-N-ciclohexil-N-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}urea;
 N-[4-cianofenil)metil-N'-propil-N-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}urea;
- 5 N-[[4-cianofenil)metil]{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}amino) carbonil]glicinato de etilo;
 N-Butil-N'-etil-N-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}urea;
 4-cloro-N-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}bencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}bencenosulfonamida;
 piridin-4-ilmetil{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}formamida;
- 10 N,N-bis(2-metilpropil)-5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida;
 3-[[5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]carbonil]amino]propanoato de 1,1-dimetiletilo;
 3-metil-2-[[5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il] carbonil]amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo ;
- 15 N-(2-etilhexil)-N-(piridina-2-ilmetil)-5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida;
 N-(1-metilhexil)-5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazole-3-carboxamida;
 N-(piridin-3-ilmetil)-5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida;
 N-[(6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il)metil]-5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida;
- 20 éster terc-butílico del ácido 3-metil-2-[[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil)-4,5-dihidroisoxazol-3-carbonil]-amino]-pentanoico;
 4-[[5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzonitrilo];
 4-cloro-fenil)-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil)-isoxazol-3-il]metanona;
 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(3-pirrolidin-1-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propan-2-ol;
- 25 y 3-isopropil-1-pentil)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-urea.

6. Un compuesto seleccionado entre:

- N-etil-2-metil-N-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,2,4-tiadiazol-3-il}propanamida;
- 30 1-[5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]furan-2-il]pentan-1-ona;
 5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]pirimidin-2-il-carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 (4-cloro-fenil)-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil)-isoxazol-3-il]metanona;
 dietil 5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il-amidofosfato;
 y 4-cloro-N-{5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3-tiazol-2-il}bencenosulfonamida
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

7. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 7 en la fabricación de un medicamento para tratar y prevenir enfermedades moduladas mediante la inhibición de la malonil-CoA decarboxilasa en un paciente.

40

8. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 7 en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades asociadas con el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosas mediadas mediante la inhibición de la malonil-CoA decarboxilasa en un paciente.

45

9. Una composición farmacéutica para inhibir la malonil-CoA decarboxilasa que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, en asociación a un vehículo farmacéuticamente aceptable.