

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 132**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/426** (2006.01)  
**A61K 31/16** (2006.01)  
**A61K 31/166** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**C07C 231/00** (2006.01)  
**C07D 277/28** (2006.01)  
**C07D 277/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04742005 .4**  
96 Fecha de presentación: **20.07.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1656139**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2006**

54 Título: **DICARBOXAMIDAS DE ARILO.**

30 Prioridad:  
**21.07.2003 EP 03102236**  
**06.11.2003 US 517824 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.02.2012**

73 Titular/es:  
**MERCK SERONO SA**  
**CENTRE INDUSTRIEL**  
**1267 COINSINS, VAUD, CH**

72 Inventor/es:  
**THOMAS, Russel J.;**  
**SWINNEN, Dominique;**  
**PONS, Jean-François y**  
**BOMBRUN, Agnès**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 132 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

Dicarboxamidas de arilo

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a dicarboxamidas de arilo de fórmula (I), en particular para el tratamiento y/o prevención de la obesidad y/o trastornos metabólicos mediados por la resistencia a la insulina o hiperglucemia, que comprende diabetes tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome del ovario poliquístico (SOP). Los compuestos de esta invención son particularmente útiles en el tratamiento de la diabetes tipo II, obesidad o la regulación del apetito. Específicamente, la presente invención está relacionada con dicarboxamidas de arilo para la modulación, notablemente la inhibición de la actividad de PTPs, en particular de PTP1B.

Fundamento de la invención

15 Se conoce bien la prevalencia de la resistencia a la insulina en los sujetos intolerantes a la glucosa. Reaven et al (*American Journal of Medicine*, 60, 80 (1976)) usó una infusión continua de glucosa e insulina (técnica de compresión de insulina/glucosa) y ensayos orales de tolerancia a la glucosa para demostrar que la resistencia a la insulina existe en un grupo diverso de sujetos no obesos, no cetónicos. Estos sujetos oscilan de tolerantes limítrofes a la glucosa a hiperglucemia manifiesta en ayunas. Los grupos diabéticos en estos estudios incluyen tanto sujetos dependientes de insulina (IDDM) como no dependientes de insulina (NIDDM).

20 Coincidente con la resistencia a la insulina sostenida es la hiperinsulinemia determinada más fácilmente, que puede medirse por determinación exacta de concentración de insulina circulante en plasma en el plasma de los sujetos. La hiperinsulinemia puede estar presente como un resultado de la resistencia a la insulina, tal como es en sujetos obesos y/o diabéticos (NIDDM) y/o sujetos intolerantes a la glucosa, o en sujetos IDDM, como una consecuencia de sobre-inyección de insulina en comparación con la liberación fisiológica normal de la hormona por el páncreas endocrino.

25 La asociación de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina con la obesidad y con enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes (por ejemplo, aterosclerosis) se ha establecido bien por numerosos estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos (Stout, *Metabolism*, 34, 7 (1985)). Las elevaciones de insulina en plasma estadísticamente significativas a 1 y 2 horas después de una carga oral de glucosa están correlacionadas con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria.

30 Ya que la mayoría de estos estudios excluyeron de hecho a los sujetos diabéticos, los datos que relacionan el riesgo de enfermedades ateroscleróticas al proceso diabético no son tan numerosos, aunque apuntan en la misma dirección que para sujetos no diabéticos. Sin embargo, la incidencia de enfermedades ateroscleróticas en las estadísticas de morbilidad y mortalidad en la población diabética excede la de la población no diabética (Jarrett *Diabetes/Metabolism Reviews*, 5, 547 (1989)).

35 La asociación de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina con el Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP) también se conoce bien (Diamanti-Kandarakis et al.; Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome; *European Journal of Endocrinology* 138, 269-274 (1998), Andrea Dunaif; Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis; *Endocrine Reviews* 18(6), 774-800 (1997)).

40 Los factores de riesgo independientes, obesidad e hipertensión, para las enfermedades ateroscleróticas se asocian también con la resistencia a la insulina. Usando una combinación de pinzamientos de insulina/glucosa, infusión de glucosa trazadora y calorimetría indirecta, se demostró que la resistencia a la insulina de la hipertensión esencial se localiza en los tejidos periféricos (principalmente músculo) y está correlacionada directamente con la gravedad de la hipertensión (DeFronzo y Ferrannini, *Diabetes Care*, 14, 173 (1991)). En la hipertensión de gente obesa, la resistencia a la insulina genera hiperinsulinemia, que se recluta como un mecanismo para limitar la ganancia de peso adicional por medio de la termogénesis, aunque la insulina aumenta también la re-absorción de sodio renal y estimula el sistema nervioso simpático en los riñones, corazón, y sistema vascular, creando hipertensión.

45 Se asume que la resistencia a la insulina es normalmente el resultado de un defecto en el sistema señalizador del receptor de insulina, en un sitio posterior a la unión de la insulina al receptor. La evidencia científica acumulada que demuestra que la resistencia a la insulina en los tejidos principales que responden a la insulina (músculo, hígado, tejido adiposo), sugiere fuertemente que un defecto en la transducción de la señal de insulina radica en una etapa temprana en esta cascada, específicamente en la actividad quinasa del receptor de insulina, que parece estar disminuida (Mounib Elchebly, Alan Cheng, Michel L. Tremblay; Modulation of insulin signaling by protein tyrosine phosphatases; *J. Mol. Med.* 78, 473-482 (2000)).

55 Las proteína-tirosina fosfatasas (PTPs) juegan un importante papel en la regulación de la fosforilación de proteínas y representan los complementarios de las quinasas. Entre las PTPs clásicas, hay dos tipos: (i) PTPs no receptoras o intracelulares y (ii) PTPs tipo receptor. La mayoría de PTPs intracelulares contienen un único dominio catalítico,

mientras que la mayoría de las enzimas tipo receptor contienen dos. El dominio catalítico consiste en aproximadamente 250 aminoácidos (Niels Meter Hundahl Moller et al. Protein tyrosine phosphatases (PTPs) as drug targets: Inhibitors of PTP-1B for the treatment of diabetes; *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 3(5), 527-540 (2000)).

5 La interacción de la insulina con su receptor lleva a la fosforilación de ciertas moléculas de tirosina en la proteína receptora, activando así la receptor quinasa. Las PTPs desfosforilan el receptor de insulina activado, atenuando la actividad de la tirosina quinasa. Las PTP también pueden modular la señalización posterior al receptor catalizando la desfosforilación de los sustratos celulares de la quinasa del receptor de insulina. Las enzimas que parecen más probablemente que se asocien estrechamente con el receptor de insulina y por lo tanto, que más probablemente regulen la actividad de la quinasa del receptor de insulina, incluyen PTP1B, LAR, PTP-alfa y SH-PTP2 (Lori Klamman et al.; Increased Energy Expenditure, Decreased Adiposity, and Tissue-specific insulin sensitivity in Protein-Tyrosine Phosphatase 1B-Deficient Mice; *Molecular and Cellular Biology*, 5479-5489 (2000)).

10 PTP1B es un miembro de la familia PTP. Esta proteína de 50 kDa contiene un dominio fosfatasa conservado en los residuos 30-278 y se localiza en la cara citoplasmática del retículo endoplásmico por sus 35 residuos C-terminales. Sus interacciones con otras proteínas están mediadas por regiones ricas en prolina y la secuencia compatible de SH2. Se cree que la PTP1B actúa como un regulador negativo en la señalización de insulina.

15 McGuire et al. (*Diabetes*, 40, 939 (1991)) demostró que los sujetos intolerantes a la glucosa no diabéticos poseían niveles significativamente elevados de actividad PTP en el tejido muscular frente a los sujetos normales, y que la infusión de insulina falló en la supresión de la actividad PTP tal como hizo en los sujetos sensibles a la insulina.

20 Meyerovitch et al. (*J. Clinical Invest.*, 84, 976 (1989)) observó actividad PTP aumentada significativamente en los hígados de dos modelos de roedores de IDDM, la rata BB genéticamente diabética, y la rata diabética inducida por STZ. Sredy et al. (*Metabolism*, 44, 1074, (1995)) observó similar actividad PTP aumentada en los hígados de ratones ob/ob diabéticos, obesos, que representan un modelo roedor típico de NIDDM.

25 Zhang et al (*Curr. Opin. Chem. Biol.*, 5(4), 416-23 (2001)) encontró que las PTPs están también implicados en una amplia variedad de otros trastornos, que incluyen cáncer. Bjorge, J.D. et al. (*J. Biol. Chem.*, 275(52), 41439-46 (2000)) indica que PTP1B es la proteína-tirosina fosfatasa primaria capaz de desfosforilar c-Src en diversas líneas celulares de cáncer de mama humano y sugiere un papel regulador para la PTP1B en el control de la actividad de la c-Src quinasa.

30 Pathre et al (*J. Neurosci. Res.*, 63(2), 143-150 (2001)) describe que la PTP1B regula la extensión neurita mediada por las moléculas de adhesión célula-célula y célula-matriz. Además, Shock L.P. et al. (*Mol. Brain. Res.*, 28(1), 110-16 (1995)) demuestra que un conjunto de superposición distinto de PTPs se expresa en el cerebro en desarrollo y la glía de Mueller retinal, que incluyen 2 nuevas PTPs que pueden participar en la comunicación celular neuronal.

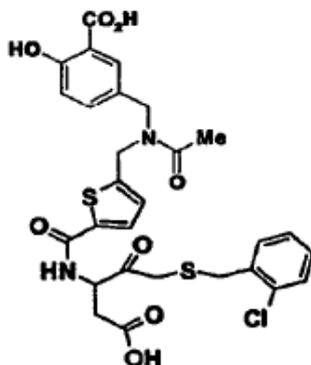
35 El receptor de insulina (IR) es un receptor de tirosina quinasa prototípico cuyo enlace al ligando y dimerización da por resultado la auto-fosforilación en tirosinas múltiples. Esto está seguido por el reclutamiento y la fosforilación de IRS1-4 (dependiendo del tejido) y PI3K. Aunque se han conocido compuestos que contienen vanadio desde el siglo 19 para aliviar la diabetes, se entendió solo recientemente que estos inhibidores estimulan la ruta de señalización de la insulina mediante acción de bloqueo de PTP. La evidencia para la implicación del IR (receptor de insulina) e IRS-1 en este fenotipo fue que ambas proteínas muestran fosforilación de tirosina aumentada en los ratones mutados en PTP1B. Los datos disponibles sugieren fuertemente que en particular la PTP1B es una diana prometedora para el desarrollo de fármacos para tratar la diabetes y la obesidad (Brian P. Kennedy y Chidambaram Ramachandran; Protein Tyrosine Phosphatase-1B in Diabetes; *Biochemical Pharmacology*, Vol. 60, 877-883, (2000)).

40 Una proteína adicional implicada en la obesidad es la Leptina. La leptina es una hormona peptídica que juega un papel central en la alimentación y la adiposidad (Leptin, *Annu. Rev. Physiol.* 62, pág. 413-437 (2000) por Ahima R.S. et al.). Recientemente, se ha sugerido que la PTP1B regula negativamente la señalización de la leptina, y proporciona un mecanismo por el que puede regular la obesidad. Además, se sabe que los inhibidores farmacológicos de PTP1B constituyen una promesa como una alternativa o un suplemento a la leptina en el tratamiento de la obesidad debido a la resistencia de la leptina (*Developmental Cell.*, vol. 2, pág. 497-503 (2002)).

45 En numerosas solicitudes de patente se han propuesto moléculas pequeñas como inhibidores de PTPs.

50 Los derivados arilo y heteroarilo sustituidos de benzamidas se describen por G. Bergnes et al., en *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* 9(19), pág. 2849-5, (1999).

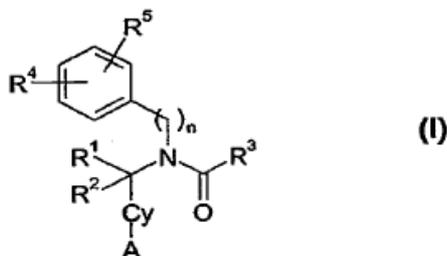
El documento WO 03/024955 describe el siguiente compuesto que no cae bajo la fórmula (I):



El documento WO 03/020688 describe inhibidores de proteína-tirosina fosfatasa y su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos mediados por la resistencia a la insulina y/o hiperglucemia.

#### Resumen de la invención

- 5 La presente invención se refiere a dicarboxamidas de arilo de fórmula (I).



(I)

- 10 Dichos compuestos son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos mediados por la resistencia a la insulina o hiperglucemia, que comprende diabetes tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, síndrome del ovario poliquístico (SOP). Los compuestos de esta invención son inhibidores de PTPs.

#### Descripción detallada de la invención

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que componen los compuestos según la invención y se pretenden aplicar de forma uniforme a lo largo de la memoria y reivindicaciones a menos que otra definición propuesta expresamente proporcione una definición más amplia.

- 15 “PTPs” son proteína-tirosina fosfatasas e incluyen, por ejemplo, PTP1B, TC-PTP, PTP- $\beta$ , PTP-H1, DEP-1, LAR, SHP-1, SHP-2, GLEPP-1, PTP- $\mu$ , VHR, hVH5, LMW-PTP, PTEN.

“Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

- 20 “Ariilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo). Arillos preferidos incluyen fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

“Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ariilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente ariilo, que incluye bencilo, fenetilo y similares.

- 25 “Heteroarillo” se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático de anillo condensado bicíclico o tricíclico. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituidos.
- 30

- “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo, que incluye 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.
- 5 “Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquenilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación alquenilo. Grupos alquenilo preferibles incluyen etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), n-2-propenilo (alilo, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) y similares.
- “Alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo” se refiere a grupos alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyentes arilo, que incluyen 2-fenilvinilo y similares.
- “Alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo” se refiere a grupos alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo, que incluyen 2-(3-piridinil)vinilo y similares.
- 10 “Alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquinilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación alquinilo, grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH) y similares.
- “Alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo” se refiere a grupos alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente arilo, que incluye feniletinilo y similares.
- 15 “Alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo” se refiere a grupos alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo, que incluye 2-tieniletinilo y similares.
- “Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>” se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornilo). Un cicloalquilo preferido incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.
- 20 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente cicloalquilo, que incluye ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo y similares.
- “Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> según la definición de arriba, en que 1 a 3 átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos elegidos del grupo que consiste en O, S, NR, definiéndose R como hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Heterocicloalquilos preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina y similares.
- 25 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, que incluye 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metilo y similares.
- “Carboxi” se refiere al grupo -C(O)OH.
- 30 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboxi” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente carboxi, que incluye 2-carboxietilo y similares.
- “Acilo” se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye H, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.
- 35 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> acilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente acilo, que incluye 2-acetiletilo y similares.
- “Arlacilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, que incluye 2-acetilfenilo y similares.
- “Heteroarilacilo” se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente acilo, que incluye 2-acetilpiridilo y similares.
- 40 “(Hetero)cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> acilo” se refiere a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tienen un sustituyente acilo.
- “Aciloxi” se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye H, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.
- 45 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aciloxi” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente aciloxi, que incluyen 2-(acetiloxi)etilo y similares.
- “Alcoxi” se refiere al grupo -O-R donde R incluye “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”,

“alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.

“Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente alcoxi, que incluye 2-etoxietilo y similares.

5 “Alcoxicarbonilo” se refiere al grupo -C(O)OR donde R incluye “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.

10 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxicarbonilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente alcoxicarbonilo, que incluye 2-(benciloxicarbonil)etilo y similares.

“Aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NRR' donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.

15 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente aminocarbonilo, que incluye 2-(dimetilaminocarbonil)etilo y similares.

20 “Acilamino” se refiere al grupo -NRC(O)R' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.

“Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> acilamino” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente acilamino, que incluye 2-(propionilamino)etilo y similares.

25 “Ureido” se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" donde cada R, R', R" es independientemente hidrógeno, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”, y donde R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ureido” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente ureido, que incluye 2-(N'-metilureido)etilo y similares.

30 “Carbamato” se refiere al grupo -NRC(O)OR' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.

35 “Amino” se refiere al grupo -NRR' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”, y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

40 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente amino, que incluye 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

45 “Amonio” se refiere a un grupo cargado de forma positiva -N<sup>+</sup>RR'R", donde cada R, R', R" es independientemente, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”, y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, puede formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amonio” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente amonio, que incluye 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

“Halógeno” se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

50 “Sulfoniloxi” se refiere a un grupo -OSO<sub>2</sub>-R en donde R se selecciona de H, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.

- “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfoniloxi” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que tienen un sustituyente sulfoniloxi, que incluye 2-(metilsulfoniloxi)etilo y similares.
- 5 “Sulfonilo” se refiere a un grupo “-SO<sub>2</sub>-R” en donde R se selecciona de H, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.
- 10 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente sulfonilo, que incluye 2-(metilsulfonil)etilo y similares.
- 10 “Sulfinito” se refiere a un grupo “-S(O)R” en donde R se selecciona de H, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF<sub>3</sub>, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.
- 15 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfinito” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente sulfinito, que incluye 2-(metilsulfinitil)etilo y similares.
- 20 “Sulfanilo” se refiere a grupos -S-R donde R incluye H, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” opcionalmente sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -S-CF<sub>3</sub>, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”. Grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo y similares.
- “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfanilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente sulfanilo, que incluye 2-(etilsulfanil)etilo y similares.
- 25 “Sulfonilamino” se refiere a un grupo -NRSO<sub>2</sub>-R’ donde cada R, R’ incluye independientemente hidrógeno, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.
- “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilamino” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente sulfonilamino, que incluye 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.
- 30 “Aminosulfonilo” se refiere a un grupo -SO<sub>2</sub>-NRR’ donde cada R, R’ incluye independientemente hidrógeno, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”.
- 35 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente aminosulfonilo, que incluye 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares.
- 40 “Sustituido o no sustituido”: A menos que se obligue de otra forma por la definición del sustituyente individual, los grupos propuestos arriba, como grupos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “arilo” y “heteroarilo”, etc., pueden sustituirse opcionalmente con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo”, “amino”, “amonio”, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “ureido”, “carbamato”, “arilo”, “heteroarilo”, “sulfinito”, “sulfonilo”, “alcoxi”, “sulfanilo”, “halógeno”, “carboxi”, trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro y similares. De forma alternativa, dicha sustitución podría comprender además situaciones donde sustituyentes vecinos han sufrido un cierre anular, notablemente cuando están implicados sustituyentes funcionales vecinales, formando así, por ejemplo, lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, aunque también acetales, tioacetales, aminaes formados por cierre anular, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector.
- 45 “Sales o complejos farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos de los compuestos de fórmula (I) especificados debajo. Ejemplos de dichas sales incluyen, aunque no están restringidos, a sales de adición de base formadas por reacción de compuestos de fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tal como los seleccionados en el grupo que consiste en metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), o con una alquilamina primaria, secundaria o terciaria, orgánica. Las sales de amina derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfina, N-Me-D-glucamina, N,N’-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, colina, L-lisina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilmorfina, procaina, piperidina, piperazina y similares, se contemplan estando en el alcance de la invención del instante.
- 50
- 55

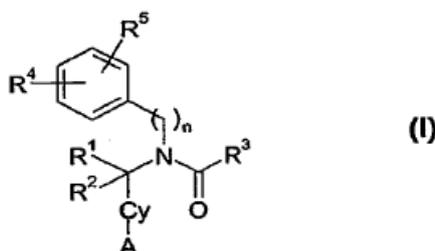
Están comprendidas también sales que están formadas a partir de sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), además de sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftaleno-disulfónico, y ácido poligalacturónico.

“Derivado farmacéuticamente activo” se refiere a cualquier compuesto que en la administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad descrita en este documento. El término “indirectamente” abarca además profármacos que pueden convertirse a la forma activa del fármaco por medio de enzimas endógenas o metabolismo. Dicho profármaco está comprendido por el compuesto del fármaco activo en sí mismo y un grupo químico enmascarante. Dicho grupo enmascarante puede ser un resto éster.

“Exceso enantiomérico” (ee) se refiere a los productos que se obtienen por una síntesis asimétrica, es decir, una síntesis que implica materiales de partida y/o reactivos no racémicos o una síntesis que comprende al menos una etapa enantioselectiva, por lo cual se da un excedente de un enantiómero en el orden de al menos aproximadamente 52% ee.

Dicha fórmula comprende además sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racemato, además de sales farmacéuticamente activas de las mismas. Sales farmacéuticamente aceptables preferidas de la fórmula (I), son sales de adición de base formadas por reacción de compuestos de fórmula (I) con bases farmacéuticamente aceptables como N-metil-D-glucamina, tromeamina, sales de carbonatos, bicarbonatos o hidróxidos de sodio, potasio o calcio.

Las dicarboxamidas de arilo según la presente invención son aquellas de fórmula (I):



La fórmula (I) comprende además los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas, que incluyen enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, además de sales farmacéuticamente aceptables y derivados farmacéuticamente activos de los mismos.

Los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$  y Cy en la Fórmula (I) se definen como sigue:

A es un resto aminocarbonilo de la fórmula  $-\text{CO-NHR}^6$  en donde  $R^6$  es alquilo  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_{15}$ , alquino  $\text{C}_2\text{-C}_{15}$ , un cicloalquilo de 3-8 miembros, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -cicloalquilo (3-8 miembros), fenilo, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  fenilo, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  fenilo, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$  fenilo.

$n$  es o bien 0 o 1.

Cy es un grupo arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, aril-heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroaril-arilo sustituido o no sustituido, aril-arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido.

Dicho arilo o heteroarilo incluyen fenilo, naftilo, fenantrenilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, piridilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, benzo(1,2,5)oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzopirimidinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, pirimidilo, quinolizino, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalino, cinnolinilo, naftiridinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, xantenilo, benzoquinolilo, oxolanilo, pirodolinilo, pirazolidinilo, 2H-benzo[d]1,3-dioxolenilo, indanilo, imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidinilo, 1,2,5-oxadiazolidinilo, 1,3,4-oxadiazolidinilo o isoxazolidinilo.

Según una realización Cy es un fenilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, fenil-tiazolilo sustituido o no sustituido, tiazolil-fenilo sustituido o no sustituido.

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sustituido o no sustituido. Según una realización tanto  $R^1$  como  $R^2$  son hidrógeno.

5  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2-C_6$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_2-C_6$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, alquil  $C_1-C_6$  amina sustituida o no sustituida, alquil  $C_1-C_6$  alcoxi sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, alquil  $C_1-C_6$  arilo sustituido o no sustituido, alquil  $C_1-C_6$  heteroarilo sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2-C_6$  arilo sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2-C_6$  heteroarilo sustituido o no sustituido, alquil  $C_1-C_6$  arilo sustituido o no sustituido, alquil  $C_1-C_6$  heteroarilo sustituido o no sustituido, alquil  $C_1-C_6$  heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2-C_6$  cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2-C_6$  heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquil  $C_1-C_6$  cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquil  $C_1-C_6$  heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquil  $C_1-C_6$  cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquil  $C_1-C_6$  heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

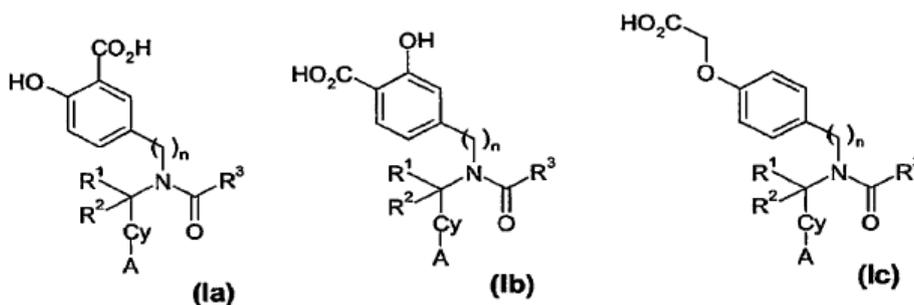
10  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independiente del otro del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, carboxilo, alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, alquil  $C_1-C_3$  carboxilo sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2-C_3$  carboxilo sustituido o no sustituido, alquil  $C_2-C_3$  carboxilo sustituido o no sustituido, amino.

15 Alternativamente,  $R^4$  y  $R^5$  pueden formar un anillo heterocíclico insaturado o saturado, sustituido o no sustituido, por ejemplo, una 2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.

En todo caso, al menos uno de  $R^4$  o  $R^5$  no es un hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

En una realización específica  $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_8-C_{12}$ , alquil  $C_1-C_4$  fenilo que puede sustituirse por alquilo  $C_1-C_8$  o fenoxi.

Dicarboxamidas de arilo más específicas de la presente invención tienen las fórmulas (Ia), (Ib) o (Ic):



20 En donde A, Cy, n,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen arriba.

Una dicarboxamida de arilo específica según la fórmula (I) comprende lo siguiente:

- Ácido 5-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 5-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- 25 Ácido [4-[(2-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil][(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]metil]fenoxi]acético
- Ácido 5-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxil-5-[(4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)bencil][4-(trifluorometil)benzoil]-amino]benzoico
- Ácido 2-hidroxil-5-[(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il]metil[(3-fenilpropanoil)amino]benzoico
- 30 Ácido 5-[benzoil(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il]metil]amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxil-5-[(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)-1,3-tiazol-2-il]metil[4-(trifluorometil)benzoil]amino]benzoico
- Ácido 5-[(ciclohexilcarbonil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxil-5-[(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil](3-fenilpropanoil)-amino]benzoico
- Ácido 5-[benzoil(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- 35 Ácido 5-[acetil(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 5-[(4-cianobenzoil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxil-5-[(fenoxiacetil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil)amino]-benzoico

- Ácido 2-hidroxi-5-((4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)bencil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino]benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-((4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)bencil)[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]benzoico
- Ácido 5-((N,N-dimetilglicil)(4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-((3-metilbut-2-enoil)(4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)bencil)amino]benzoico
- 5 Ácido 2-hidroxi-5-(((4-((octilamino)carbonil)bencil)(fenoxiacetil)amino)metil)benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-(((4-((octilamino)carbonil)bencil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil)benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-(((4-((octilamino)carbonil)bencil)[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino)metil)benzoico
- Ácido 5-(((3-ciclopentilpropanoil)(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil)amino)metil]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-(((4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil)(fenoxiacetil)amino)metil]benzoico
- 10 Ácido 2-hidroxi-5-(((4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-(((3-metilbut-2-enoil)(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil)amino)metil]benzoico
- Ácido 5-(((3-ciclopentilpropanoil)(4-((4-fenilbutil)amino)carbonil)bencil)amino)metil]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-(((4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)-1,3-tiazol-2-il)metil)[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino)metil]-benzoico
- 15 Ácido [4-(((4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)bencil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil]fenoxi]acético
- Ácido 2-hidroxi-5-((4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil)(3-fenilpropanoil)amino]benzoico
- Ácido 4-((3-ciclopentilpropanoil)(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-4-((4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino]benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-(((2-(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)(fenoxiacetil)amino]benzoico
- 20 Ácido 2-hidroxi-5-(((2-(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino)-benzoico
- Ácido 5-(((6-cloropiridin-3-il)carbonil)[(2-(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]amino)-2-hidroxibenzoico
- Ácido 5-((4-cianobenzoil)[(2-(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]amino)-2-hidroxibenzoico
- 25 Ácido 2-hidroxi-5-((3-metilbut-2-enoil)[(2-(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]amino)benzoico
- Ácido 5-((3-ciclopentilpropanoil)[(2-(4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]amino)-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-(((2-(4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino)-benzoico
- 30 Ácido 2-hidroxi-5-(((2-(4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)(3-fenilpropanoil)amino]benzoico
- Ácido 5-(benzoil[(2-(4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]amino)-2-hidroxibenzoico
- Ácido [4-(((2-(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil]fenoxi]-acético
- Ácido (4-(((2-(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)(3-fenilpropanoil)amino)metil]fenoxi]acético
- 35 Ácido [4-(((2-(4-((4-fenilbutil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil]fenoxi]-acético
- Ácido (4-(((2-(4-((4-fenilbutil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)(3-fenilpropanoil)amino)metil]fenoxi]acético
- Ácido [4-(((2-(4-((4-fenilbutil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino)metil]fenoxi]-acético
- 40 Ácido {4-(((N,N-dimetilglicil)[(2-(4-((4-fenilbutil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]amino)metil]fenoxi]acético

Ácido {4-(((ciclohexilcarbonil){2-(4-(((4-fenilbutil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)amino)metil]fenoxi}acético

Ácido {4-(((fenoxiacetil){2-(4-(((4-fenoxibencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)amino)metil]fenoxi}acético

Ácido [4-(((2-(4-(((4-fenoxibencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil){4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil]fenoxi}acético

5 Ácido (4-(((2-(4-(((4-fenoxibencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)(3-fenilpropanoil)amino)metil]fenoxi}acético

Ácido {4-(((ciclohexilcarbonil){2-(4-(((4-fenoxibencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)amino)metil]fenoxi}acético

Ácido [4-(((2-(4-((octilamino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil){4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil]fenoxi}acético

Ácido (4-(((2-(4-((octilamino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)(3-fenilpropanoil)amino)metil]fenoxi}acético

10 Los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento y/o prevención de la obesidad y/o trastornos metabólicos mediados por resistencia a la insulina o hiperglucemia, que comprende diabetes tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o síndrome del ovario poliquístico (SOP).

15 En una realización los compuestos según la fórmula (I) son particularmente útiles en el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II, obesidad y para la regulación del apetito en mamíferos.

Los compuestos según la fórmula (I) son adecuados para la modulación de la actividad de PTPs, en particular de PTP1B. Se cree por tanto que los compuestos de la presente invención son por tanto útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos que están mediados por PTPs, en particular PTP1B. Dicho tratamiento implica la modulación – notablemente la regulación a la baja o la inhibición – de PTPs, particularmente de PTP1B y/o GLEPP-1.

20 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una dicarboxamida de arilo según la Fórmula (I) y al menos un fármaco adicional (en particular un agente anti-diabetes). En una realización los agentes de diabetes adicionales se seleccionan del grupo que comprende o consiste en insulina (o imitadores de insulina), inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de alfa-glucosidasa, agentes de sulfonilurea, biguanidas (por ejemplo, metformina), tiazolidionas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona, compárese con documento WO 02/100396) o agonistas de PPAR o inhibidores de c-Jun quinasa o GSK-3.

25 Las insulinas útiles con el método de la presente invención incluyen insulinas de acción rápida, insulinas de acción intermedia, insulinas de acción prolongada y combinaciones de insulinas de acción intermedia y rápida.

Los inhibidores de aldosa reductasa útiles en el método de esta invención incluyen los conocidos en la técnica. Estos incluyen la lista no limitante de:

30 a) los compuestos de espiro-isoquinolina-pirrolidina-tetrona descritos en la Patente de EE.UU. núm. 4.927.831 (Malamas), cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia, que incluye ARI-509, también conocido como minalrestat o espiro[isoquinolina-4-(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'-(2H)-tetrona, y análogos de las mismas,

b) 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro-(9Cl);

35 c) los compuestos de la Patente de EE.UU. núm. 4.439.617, cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia, que incluye Tolrestat, también conocido como Glicina, N-[[6-metoxi-5-(trifluorometil)-1-naftalenil]tioxometil]-N-metil-(9Cl) o AY-27773 y análogos de los mismos;

d) Sorbinil (Registro núm. 68367-52-2) también conocido como espiro[4H-1-benzopiran-4,4'-imidazolina]-2',5'-diona, 6-fluoro-2,3-dihidro-, (4S)-(9Cl) o CP 45634;

40 e) Metosorbinil;

f) Zopolrestat, que es ácido 1-ftalazineacético, 3,44-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-9Cl) (Registro núm. 110703-94-1);

g) Epalrestat, que es ácido 3-tiazolidinacético, 5-[(2E)-2-metil-3-fenil-2-propenilideno]-4-oxo-2-tioxo-, (5Z)-(9Cl) (Registro núm. 82150-09-9);

45 h) Zenarestat (Registro núm. 112733-40-6) o ácido 3-[(4-bromo-2-fluorofenil)-metil]-7-cloro-3,4-dihidro-2,4-dioxo-1(2H)-quinazolinacético;

i) Imirestat, también conocido como 2,7-difluorospiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona;

- j) Ponalrestat (Registro núm. 72702-95-5), que es ácido 1-ftalazinacético, 3-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]3,4-dihidro-4-oxo-(9CI) y también conocido como Stailil o Statyl;
- k) ONO-2235, que es ácido 3-tiazolidinacético, 5-[(2E)-2-metil-3-fenil-2-propeniliden-4-oxo-2-tioxo-, (5Z)-(9CI);
- l) GP-1447, que es {ácido 3-[(4,5,7-trifluorobenzotiazol-2-il)metil]-5-metilfenilacético};
- 5 m) CT-112, que es 5-(3-etoxi-4-pentiloxifenil)-2,4-tiazolidinadiona;
- n) BAL-ARI 8, que es Glicina, N[(7-fluoro-9-oxo-9H-xanten-2-il)sulfonil]-N-metil-(9CI), Reg. Núm. 124066-40-6);
- o) AD-5467, que es ácido 2,3-dihidro-2,8-bis(1-metiletil)-3-tioxo-4H-1,4-benzoxazina-4-acético de la forma salina de cloruro (ácido 4H-1,4-benzoxazina-4-acético, 2,3-dihidro-2,8-bis(1-metiletil)-3-tioxo-(9CI);
- 10 p) ZD5522, que es (3',5'-dimetil-4'-nitrometilsulfonil-2-(2-tolil)acetanilida);
- q) Ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-tioxo-2H-1,4-benzoxazina-4-acético;
- r) 1-[(3-bromo-2-benzofuranil)sulfonil]-2,4-imidazolidinadiona (M-16209),
- s) NZ-314, que es ácido 1-imidazolidinacético, 3-[(3-nitrofenil)metil]-2,4,5-trioxo-9(CI) (Registro núm. 128043-99-2),
- 15 t) Ácido 1-ftalazinacético, 3,4-dihidro-4-oxo-3-[(5-trifluorometil)-2-benzotiazolil]-metilo];
- u) M-79175, que es espiro[4H-1-benzopirán-4,4'-imidazolidina]-2',5'-diona; 6-fluoro-2,3-dihidro-2-metil-, (2R,4S)-(9CI);
- v) SPR-210, que es ácido 2H-1,4-benzotiazina-2-acético, 3,4-dihidro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluoro-2-benzotiazolil)-metil]-9(CI);
- 20 w) Espiro[pirrolidina-3,6'(5'H)-pirrolo[1,2,3-de][1,4]benzoxazina]-2,5,5'-triona, 8'-cloro-2'-3'-dihidro-(9CI) (también conocido como AND 138 o 8-cloro-2',3'-dihidrospiro[pirolizina-3,6'-(5H)-pirrolo-[1,2,3-de]-[1,4]benzoxazin]2,5,5'-triona);
- x) 6-Fluoro-2,3-dihidro-2',5'-dioxo-(2S-cis)-espiro[4H-1-benzopirán-4,4'-imidazolidina]-2-carboxamida (también conocida como SNK-860);

25 o una forma salina farmacéuticamente aceptable de uno o más de estos compuestos.

Entre los inhibidores de aldosa reductasa más preferidos de esta invención están minalrestat, Tolrestat, Sorbinil, Metosorbinil, Zopolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Imirestat y Ponalrestat o las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Los inhibidores de alfa-glucosidasa útiles para el método de la presente invención incluyen miglitol o acarbosa, o la forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Agentes de sulfonilurea útiles con el método de la presente invención incluyen glipizida, Gliburida, (Glibenclamida), Clorpropamida, Tolbutamida, Tolazamida y Glimepirida, o las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Preferiblemente, dicho agente suplementario farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en una insulina de acción rápida, una insulina de acción intermedia, una insulina de acción prolongada, una combinación de insulinas de acción intermedia y rápida, Inalrestat, Tolrestat, Sorbinil, Metosorbinil, Zopolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Imirestat, Ponalrestat, ONO-2235, GP-1447, CT-112, BAL-ARI 8, AD-5467, ZD5522, M-16209, NZ-314, M-79175, SPR-210, ADN 138 o SNK-860, Miglitol, Acarbosa, Glipizida, Gliburida, Clorpropamida, Tolbutamida, Tolazamida o Glimepirida.

40 Aún un objeto adicional de la invención es un procedimiento para preparar dicarboxamidas de arilo según la fórmula I.

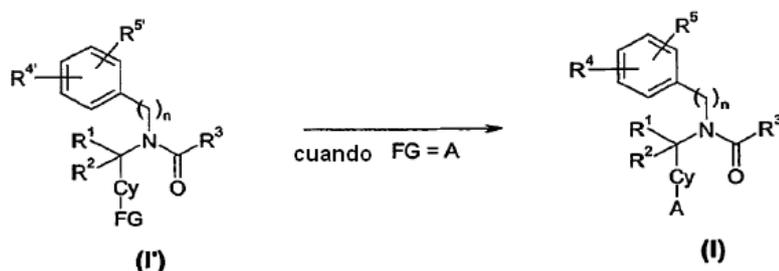
45 Las dicarboxamidas de arilo de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los métodos y procedimientos de debajo. Se apreciará que donde se dan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), pueden también usarse otras condiciones experimentales, a menos que se afirme otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, aunque dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Mediante los siguientes métodos y procedimientos generales propuestos, se obtienen compuestos de fórmula (I).

Generalmente, los derivados de dicarboxamida de arilo sustituidos según la fórmula general (I) pueden obtenerse por diversos procedimientos, usando protocolos químicos tanto de fase en disolución como en fase sólida. Dependiendo de la naturaleza de Cy, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, n y A, algunos procedimientos se preferirán a otros, asumiéndose esta elección del procedimiento más adecuado por el experto en la técnica.

- 5 Generalmente los derivados de dicarboxamida de arilo de fórmula (I) pueden obtenerse mediante la desprotección inicial de los precursores (I'), en donde Cy, R<sup>3</sup> son como se definen arriba y el resto FG es A (un resto aminocarbonilo sustituido o no sustituido) y en donde R<sup>4'</sup> y R<sup>5'</sup> pueden ser independientemente uno del otro la forma protegida o no protegida de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> (como se definen arriba) (véase el Esquema 1 de debajo). Por ejemplo, cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es un grupo hidroxilo, R<sup>4'</sup> o R<sup>5'</sup> pueden ser éter tal como OBn, OMe o un éster tal como OAc. Cuando R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> contiene un grupo carboxi, los grupos carboxi de R<sup>4'</sup> o R<sup>5'</sup> pueden ser un éster tal como CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Bn o CO<sub>2</sub>tBu. Cuando R<sup>4</sup> (o R<sup>5</sup>) es un grupo carboxi y cuando R<sup>5</sup> (o R<sup>4</sup>) es un grupo hidroxilo, tanto los grupos R<sup>4'</sup> como R<sup>5'</sup> pueden ser miembro de un heterociclo tal como una 2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-4-ona sustituida.

#### Esquema 1



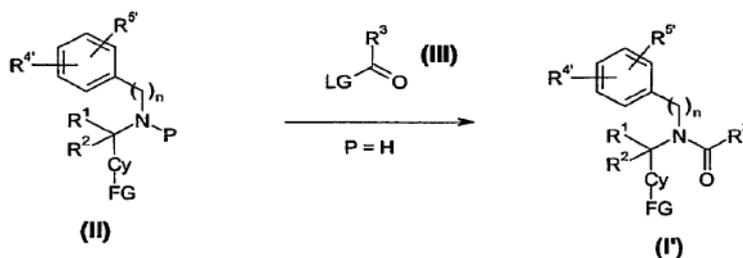
- 15 Se reconoce por los expertos en la técnica de síntesis orgánica que el uso exitoso de estos métodos y de los métodos descritos debajo es dependiente de la compatibilidad de los sustituyentes en otras partes de las moléculas. Pueden necesitarse grupos protectores y/o cambios en el orden de etapas descritas en este documento.

Los expertos en la técnica reconocerán que ciertas reacciones se llevan mejor a cabo cuando la funcionalidad potencialmente reactiva en la molécula está enmascarada o protegida, evitando así reacciones laterales y/o aumentando el rendimiento de la reacción. Ejemplos de restos grupo protector pueden encontrarse en Philip J. Kocienski, "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y en Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons Inc., 1999 (Nueva York). La necesidad y elección de grupos protectores para una reacción particular se conoce por los expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional a proteger (hidroxilo, amino, carboxi, etc.), la estructura y la estabilidad de la molécula de la que el sustituyente es parte de las condiciones de reacción.

En lo siguiente, se ilustrará la preparación general de derivados de dicarboxamida de arilo de fórmula (I'), en donde Cy, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n son como se definen arriba, en donde R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> pueden ser independientemente uno del otro la forma protegida o no protegida de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y el resto FG es A (un resto aminocarbonilo sustituido o no sustituido), un carboxi, un cloruro de acilo o un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboxi.

- 30 Los derivados de dicarboxamida de arilo sustituidos de fórmula (I') pueden prepararse acoplado la amina correspondiente de fórmula (II), en donde P es H y en donde Cy, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, F, n, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup> son como se definen arriba, con unos derivados de ácido carboxílico LG-CO-R<sup>3</sup> de fórmula (III) en donde R<sup>3</sup> es como se define arriba y LG es un grupo saliente adecuado – que incluyen OH, Cl, O-alquilo u O-alquilarilo (véase el Esquema 2 de debajo). Un protocolo general para dicho preparado se da debajo en los Ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para preparar una unión amida a partir de una amina y ácido carboxílico o derivado de ácido carboxílico (por ejemplo, cloruro de acilo), con o sin agentes de acoplamiento estándar, tales como por ejemplo, DIC, EDC, TBTU, DECP, DCC, PyBOP<sup>®</sup>, clorformiato de isobutilo u otros en presencia o no de bases tales como TEA, DIEA, NMM en un disolvente adecuado tal como DMC, THF o DMF.

#### Esquema 2

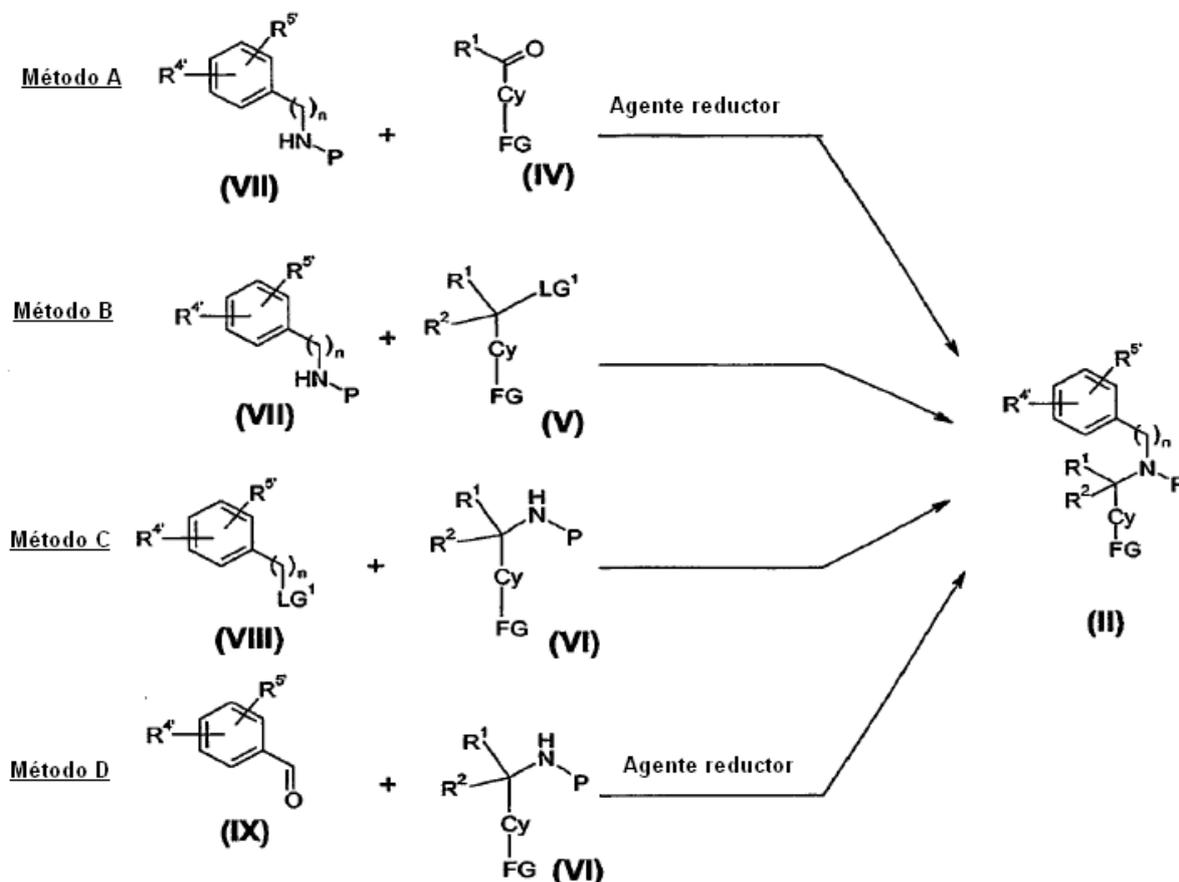


Los compuestos precursores de fórmula (II) en donde P es H, pueden obtenerse por desprotección de sus correspondientes formas protegidas, en donde P es un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc o Fmoc.

Los compuestos precursores de fórmula (II) en donde P es H o un grupo protector adecuado, pueden prepararse a partir de los correspondientes precursores de fórmulas (IV), (V) o (VI), usando una variedad de estrategias sintéticas para las que se indican algunos ejemplo en el Esquema 3 de debajo.

- 5
- Los compuestos de fórmula (II) – en donde R<sup>2</sup> es H – pueden prepararse por ejemplo, mediante alquilación de las aminas (VII) – en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen arriba y en donde P es H o un grupo protector adecuado con los derivados carbonilo (IV), en donde R<sup>1</sup>, Cy y FG son como se definen arriba (véase Esquema 3, Método A). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente reductor adecuado que incluye NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, NaBH<sub>4</sub> o hidrógeno y un catalizador apropiado tal como Pd/C o PtO<sub>2</sub>.
- 10
- De forma alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (II) por alquilación de aminas de fórmula (VII) – en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen arriba y en donde P es H o un grupo protector adecuado tal como por ejemplo, Boc o Fmoc – con los derivados de fórmula (V), en donde LG<sup>1</sup> es un grupo saliente adecuado que incluye Cl, Br, I, OH, OMs, OTs y en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Cy y FG son como se definen arriba (véase el Esquema 3, Método B).
- 15
- Además, pueden prepararse compuestos de fórmula (II) por alquilación de aminas de fórmula (VI), con los agentes alquilantes de fórmula (VIII) en donde LG<sup>1</sup> es el grupo saliente mencionado arriba (véase el Esquema 3, Método C).
- 20
- Aún una alternativa adicional se presenta en el Esquema 3 (Método D). Esta realización ilustra la preparación de compuestos de fórmula (II) por alquilación de las aminas de fórmula (VI) con derivados carbonilo (IX) en presencia de agente reductor tal como por ejemplo, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, NaBH<sub>4</sub> o hidrógeno con un catalizador apropiado tal como, por ejemplo, Pd/C o PtO<sub>2</sub>, para proporcionar compuestos de fórmula (II), en donde n es 1.

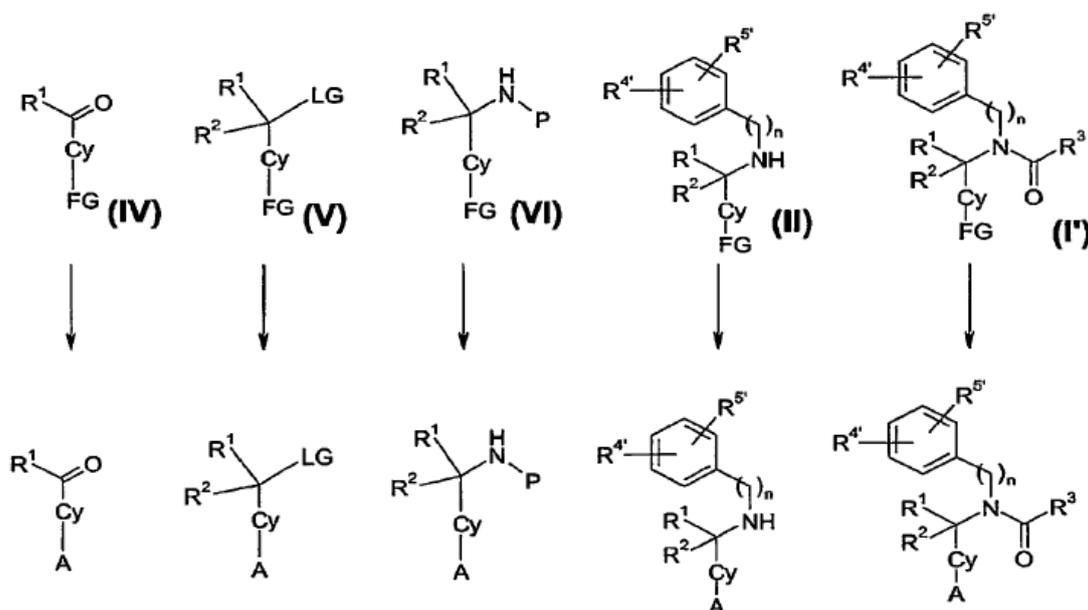
25 Esquema 3



Los compuestos precursores de fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) están o bien disponibles comercialmente o son fácilmente accesibles a partir de materiales de partida comerciales. Los protocolos generales para dicha preparación se dan debajo en los Ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

5 La transformación del resto FG de los precursores de fórmulas (I'), (II), (IV), (V) y (VI) en donde  $R^1$ ,  $R^2$ , Cy, n, P,  $R^{4'}$  y  $R^{5'}$  son como se definen arriba y en donde FG es un carboxi, un cloruro de acilo o un grupo alquil  $C_1$ - $C_6$  carboxi, en los precursores de fórmulas (I'), (II), (IV), (V) y (VI) en donde el resto FG es A (resto aminocarbonilo sustituido o no sustituido) puede llevarse a cabo en cualquier etapa de la preparación de derivados dicarboxamida de arilo sustituidos según la fórmula general (I) (véase el Esquema 4 de debajo). Se reconoce por los expertos en la técnica de síntesis orgánica que el uso exitoso de estos métodos es dependiente de la compatibilidad de sustituyentes en otras partes de las moléculas. Puede necesitarse el grupo protector y/o cambios en el orden de etapas descritas en este documento.

#### Esquema 4



15 Así, los precursores de las fórmulas (I'), (II), (IV), (V) y (VI) (en donde FG es un grupo carboxi, alquil  $C_1$ - $C_6$  carboxi, o un grupo cloruro de acilo) pueden hacerse reaccionar con una amina primaria o secundaria  $HNR^6R^7$  en donde  $R^6$ ,  $R^7$  se seleccionan independientemente una de otra a partir del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alquenilo  $C_2$ - $C_6$ , alquinilo  $C_2$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil  $C_1$ - $C_6$  arilo o alquil  $C_1$ - $C_6$  heteroarilo, alquenil  $C_2$ - $C_6$  arilo, alquenil  $C_2$ - $C_6$  heteroarilo, alquinil  $C_2$ - $C_6$  arilo, alquinil  $C_2$ - $C_6$  heteroarilo, alquil  $C_1$ - $C_6$  cicloalquilo, alquil  $C_1$ - $C_6$  heterocicloalquilo. Un protocolo general para dicha preparación se da debajo en los Ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para preparar una unión amida a partir de una amina y un ácido carboxílico o derivado de ácido carboxílico (por ejemplo, cloruro de acilo), con o sin agentes de acoplamiento estándar, tal como por ejemplo, DIC, EDC, TBTU, DECP, DCC, PyBOP<sup>®</sup>, cloroformiato de isobutilo u otros en presencia o no de bases tales como TEA, DIEA, NMM en un disolvente adecuado tal como DMC, THF o DMF.

25 Un procedimiento preferido para preparar compuestos de fórmula (II) se presenta en el Esquema 3, Método A de arriba. En él, la aminación reductora de compuestos carbonilo de fórmula (IV) en donde el resto FG es A (resto aminocarbonilo sustituido o no sustituido), con las aminas de fórmula (VII) (P es H) se lleva a cabo poniéndolos a reflujo en un disolvente adecuado (tal como tolueno con la eliminación azeotrópica de agua) para formar el intermedio imina seguido por su reducción con un agente reductor tal como  $NaBH_4$  en un disolvente adecuado tal como MeOH. El procedimiento da así la amina de fórmula (II) en donde P es H.

30 Según los métodos descritos en el Esquema 2, la amina (II) resultante se acopla con un derivado de ácido carboxílico (III) tal como  $LG-CO-R^3$ , en donde  $R^3$  es como se define arriba y LG preferiblemente Cl en presencia de una base tal como DIEA en un disolvente aprótico (tal como por ejemplo, DCM o THF), dando así derivados de dicarboxamida de arilo sustituidos de fórmula (I'). La desprotección posterior de  $R^{4'}$  y  $R^{5'}$  usando métodos y protocolos estándar como se describe debajo en los Ejemplos da los derivados de dicarboxamida de arilo sustituidos deseados de fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I') en donde  $R^{4'}$  y/o  $R^{5'}$  contienen un grupo éster, pueden hidrolizarse para dar compuestos de fórmula (I) de esta invención mediante su tratamiento con hidróxido tal como por ejemplo,

NaOH, en un disolvente prático apropiado (tal como por ejemplo, EtOH), seguido por acidificación de la mezcla de reacción.

5 Según un procedimiento preferido adicional de preparación de compuestos de fórmula (I) donde  $R^4$  es OH y  $R^5$  es  $CO_2H$ , los compuestos de fórmula (I'), en donde  $R^{4'}$  y  $R^{5'}$  son miembros de un heterociclo tal como una 2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxo-4-ona sustituida, pueden hidrolizarse para dar compuestos de fórmula (I) de esta invención mediante su tratamiento con hidróxido tal como por ejemplo, NaOH, en un disolvente prático apropiado (tal como, por ejemplo, EtOH) a 70°C, seguido por acidificación de la mezcla de reacción.

10 Se preparan sales básicas de los compuestos de fórmula (I) de una manera convencional como se conoce por los expertos en la técnica. En particular, las sales de N-Me-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol) y trometamina (es decir, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol) de esta invención proporcionan derivados más solubles en disolventes tales como agua, PBS, PEG, CMC.

Los métodos de preparación de las amidas de metileno sustituidas de fórmula (I) de esta invención según los protocolos de arriba tienen la ventaja específica de ser convenientes y económicos en el sentido de que implican solo unas pocas etapas.

15 Cuando se emplean como compuestos farmacéuticos, las dicarboxamidas de arilo de la presente invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, están por lo tanto además dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica es consciente de una entera variedad de dichos compuestos de transporte, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica.

20 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleado de forma convencional, puede situarse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en dicha forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas con lo mismo, todas para uso oral, o en forma de disoluciones inyectables estériles para uso parenteral (que incluye uso subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diaria pretendida a emplear.

30 Cuando se emplean como compuestos farmacéuticos, las dicarboxamidas de arilo de esta invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse en una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrado se determinará típicamente por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen la enfermedad a tratar, la ruta elegida de administración, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

40 Las composiciones farmacéuticas de estas invenciones pueden administrarse mediante una variedad de rutas que incluyen oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para la administración oral pueden tomar la forma de disoluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosis exacta. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para seres humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas pre-rellenas, pre-medidas, de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, la dicarboxamida de arilo según la invención es normalmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso), siendo el resto diversos vehículos o transportes y compuestos auxiliares de procesado útiles para formar la forma de dosificación deseada.

50 Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión o reparto, colorantes, aromas y similares.

55 Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se menciona arriba, las dicarboxamidas

de arilo de fórmula (I) en dichas composiciones, son típicamente un componente minoritario, que oscilan frecuentemente entre 0,05 a 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administradas de forma oral o inyectables, son meramente representativas. Materiales adicionales además de técnicas de procesado y similares, se presentan en la Parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª edición, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora en este documento por referencia.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse también en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de reparto de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida representativos pueden encontrarse también en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

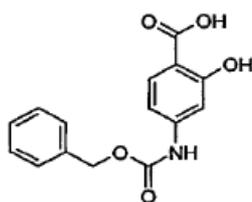
En lo siguiente, la presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos que no están contruidos para ser vistos como limitantes del alcance de la invención. Las siguientes abreviaturas se usan en adelante en los ejemplos acompañantes: h (hora), g (gramo), mg (miligramo), mmol (milimol), p.f. (punto de fusión), eq (equivalentes), mL (mililitro),  $\mu$ L (microlitros), ESI (ionización por electro-pulverizado), L (litros), EtOAc (acetato de etilo), Boc (terc-butoxicarbonilo),  $\text{CDCl}_3$  (cloroformo deuterado),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (metanol deuterado),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (Acetonitrilo), DBU (diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DCC (diciclohexil-carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil-carbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido),  $\text{DMSO-d}_6$  (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), c-Hex (ciclohexano), EtOAc (EtOAc),  $\text{Et}_2\text{O}$  (dietiléter), EtOH (etanol), Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo), i-PrOH (2-propanol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (carbonato de potasio), MeOH (metanol),  $\text{MgSO}_4$  (sulfato de magnesio), min. (minuto), MTBE (metil-terc-butil-éter),  $\text{NaHCO}_3$  (bicarbonato sódico),  $\text{NaBH}_4$  (borohidruro sódico),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (cianoborohidruro sódico),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (triacetoxiborohidruro sódico), NMM (N-metil-morfolina),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (tetrakis-trifenilfosfina de paladio), PetEter (éter de petróleo), ta (temperatura ambiente), PyBOP® (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), Tr (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), TFAA (anhídrido de ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano).

Los datos de HPLC, MS y RMN proporcionados en los ejemplos descritos debajo se obtuvieron como sigue. HPLC: columna Waters Symmetry  $\text{C}_8$  de 50 mm x 4,6 mm; detección UV a 254 nm; caudal: 2 mL/min; Condiciones: 8 minutos de gradiente de 0,1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$  a 0,07% de TFA en  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Los datos MS proporcionados en los ejemplos descritos debajo se obtuvieron como sigue: espectro de masas: LC/MS Waters ZMD (ESI). Los datos RMN proporcionados en los ejemplos descritos debajo se obtuvieron como sigue:  $^1\text{H}$ -RMN. Bruker DPX-300 MHz.

## Ejemplos

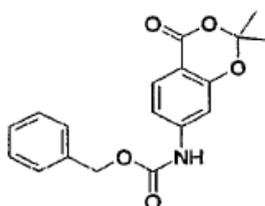
### **Intermedio I: 7-amino-2,2-dimetil-4H-1,3benzodioxi-4-ona**

*Etapla a) Formación de ácido 4-[(benciloxi)carbonil]amino-2-hidroxi-benzoico*



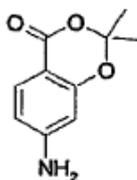
A una disolución de *p*-aminosalicilato sódico (100 g, 0,65 moles) en disolución acosa de NaOH al 10% (1 L), se añadió una disolución al 50% en peso de clorofornio de bencilo (670 g, 1,96 moles en tolueno) a 0°C y se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con HCl acuoso al 10% a 0°C. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua fría y se secó. El sólido se trató con PetEter y se filtró para dar el compuesto del título (128 g, 68%) usado en las siguientes etapas sin purificación adicional.

*Etapla b) Formación de 2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-7-ilcarbamato de bencilo*



- 5 A una suspensión de ácido 4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2-hidroxibenzoico (25 g, 0,087 moles) en TFA (108 mL), se añadió anhídrido trifluoroacético (TFAA, 35 mL, 0,249 moles) a ta con agitación. A esto se añadieron 60 mL de acetona seca en porciones (cada 4 h de intervalo) y la mezcla de reacción se puso a reflujo a 60°C durante 24 h. El exceso de TFA y TFAA se eliminó al vacío para dar producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (tratado con trietilamina) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como un eluyente para dar la mezcla de dos compuestos: 2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-7-ilcarbamato de bencilo (3,5 g) y 7-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona (1,6 g).

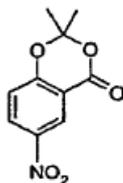
*Etapa c) Formación de 7-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona*



- 10 A una disolución de 2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-7-ilcarbamato de bencilo (3,5 g) en metanol (250 mL) se añadió Pd/C (350 mg) y se hidrogenó a 2 Bares de presión durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para dar el compuesto del título (1,6 g).

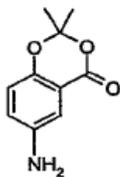
**Intermedio II: 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona**

*Etapa a) Formación de 2,2-dimetil-6-nitro-4H-1,3-benzodioxin-4-ona*



- 15 Una mezcla de ácido 2-hidroxi-5-nitrobenzoico (50,0 g, 0,27 moles), acetona (40 mL, 0,54 moles) y anhídrido trifluoroacético (100 mL, 0,71 moles) en TFA (300 mL) se calentó a reflujo. Después de 1 hora, se añadió una cantidad suplementaria de acetona (60 mL, 0,82 moles) y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 48 horas. Los disolventes de evaporaron a presión reducida. El sólido marrón residual se disolvió en DCM (800 mL) y se lavó con una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada (400 mL) y agua (400 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x400 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite marrón residual se llevó en pentano frío (300 mL, 0°C) y un sólido amarillo precipitó. La filtración y el lavado con pentano dieron 53,8 g (88%) del compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC, Tr: 2,9 min (pureza: 99,8%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,88 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J=9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J=9,0 Hz, 1H), 1,80 (s, 6H).
- 20

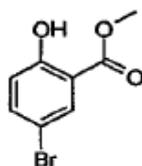
- 25 *Etapa b) Formación de 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona*



- 30 A una disolución de 6-nitro-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona (4,1 g) en EtOH (30 mL) se añadió Pd/C (1,947 g) en atmósfera de nitrógeno y después de deshidrogenó durante 12 h a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOH y THF. Los filtrados se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido (3,5 g, 98%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=8,7 Hz, 2,6 Hz, 1H), 3,44 (brs, 2H), 2,63 (s, 6H).

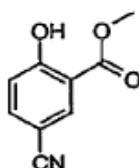
**Intermedio III: 6-(aminometil)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona, sal de acetato**

*Etapa a) Formación de 5-bromosalicilato de metilo*



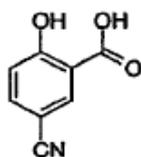
- 5 A una disolución de ácido 5-bromosalicílico (200 g, 0,92 moles) en metanol (2 L) se añadió cloruro de tionilo (440 g, 3,7 moles) a 0°C con agitación y después se dejó a reflujo a 70°C durante 40 h. El exceso de disolvente se destiló y al residuo en bruto se añadió EtOAc (2 L). La fase orgánica se lavó con disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa fría al 10% (2 x 1 L), salmuera y se secó. El disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de bajo punto de fusión (190 g, 89%). TLC: PetEter/EtOAc, 7:3, R<sub>f</sub>: 0,6.

*Etapa b) Formación de 5-cianosalicilato de metilo*



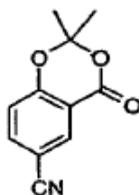
- 10 A una disolución de metil-5-bromosalicilato (190 g, 0,822 moles) en DMF seco (1,75 L) se añadió CuCN (175 g, 1,94 moles) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C con agitación en N<sub>2</sub> durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se apagó con agua (4 L) y se agitó durante 45 min. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 1,5 L), se secó y se concentró para dar el producto en bruto. La fase acuosa se acidificó con HCl 1,5N a pH 3 y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 1 L). La fase orgánica combinada se secó y se concentró. El producto en bruto se trató con cloroformo al 10% en PetEter (200 mL) y el sólido se filtró. El sólido se lavó adicionalmente con EtOAc al 3% en PetEter (200 mL) y se secó para dar el compuesto del título (80 g, 55%). TLC: PetEter/EtOAc, 8:2, R<sub>f</sub>: 0,6.

*Etapa c) Formación de ácido 5-cianosalicílico*



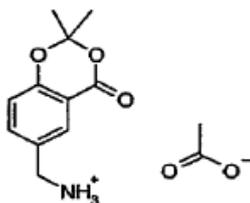
- 20 A una suspensión de metil-5-cianosalicilato (80 g, 0,45 moles) en metanol (400 mL), THF (400 mL) y agua (200 mL) se añadió LiOH (32 g, 1,35 moles) y se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se acidificó con HCl 1,5N a pH 3 y el sólido obtenido se filtró. El sólido se secó por eliminación azeotrópica de agua usando tolueno para dar el compuesto del título (60 g, 81%). TLC: PetEter/EtOAc, 7:3, R<sub>f</sub>: 0,1.

*Etapa d) Formación de 2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxina-6-carbonitrilo*



- 25 A una suspensión de ácido 5-cianosalicílico (60 g, 0,368 moles) en TFA (134 mL, 1,76 moles) y TFAA (45 mL, 0,32 moles) se añadió acetona seca (20 mL) y se calentó a reflujo. Después de cada 1 h de intervalo se añadieron 15 mL de acetona seca durante 4 veces y el reflujo se continuó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (230-400 de malla) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como un eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco (12 g, 15%). TLC: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100%), R<sub>f</sub>: 0,5

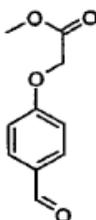
- 30 *Etapa e) Formación de 6-(aminometil)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona, sal de acetato*



- 5 A una disolución de 2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxina-6-carbonitrilo (12 g, 0,06 moles) en metanol (500 mL) se añadió ácido acético glacial (3,5 g, 0,059 moles) y se pasó N<sub>2</sub> durante 30 min. A esto se añadió Pd/C (2,4 g, 20%) y se hidrogenó a 2 Bares de presión durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. Al sólido se añadió EtOAc (200 mL), se agitó durante 20 h y se filtró. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (6 g, 38%). TLC: CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1, R<sub>f</sub>: 0,15

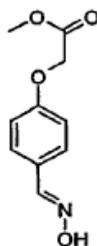
**Intermedio IV: [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato**

*Etapa a) Formación de (4-formilfenoxi)acetato de metilo*



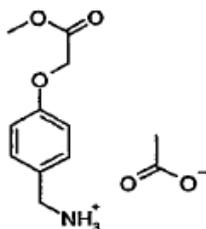
- 10 A una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (100 g, 0,818 moles) en DMF seco (1 L) se añadió carbonato de potasio (260 g, 1,88 moles) y KI (10 g) con agitación a ta. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 40°C y se añadió bromoacetato de metilo (104 g, 0,67 moles) con agitación y se calentó a 70°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró el sólido y el filtrado se diluyó con agua (1,5 L). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 750 mL), se lavó con disolución de NaOH acuosa al 2,5% (2 x 400 mL), agua y se secó. El disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título, un sólido amarillo claro (112 g).
- 15

*Etapa b) Formación de {4-[(hidroxiimino)metil]fenoxi}acetato de metilo*



- 20 Una disolución de (4-formilfenoxi)acetato de metilo (100 g, 0,515 moles) en metanol (500 mL) se enfrió a 0-5°C. A ésta se añadió una disolución de hidrocloreto de hidroxiamina (54 g) y acetato sódico (64 g) en agua (500 mL) en gotas y se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró el sólido. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (80 g, 74%).

*Etapa c) Formación de [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato*

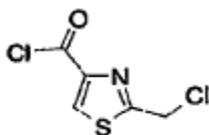


- 25 A una disolución de {4-[(hidroxiimino)metil]fenoxi}acetato de metilo (30 g, 0,14 moles) en metanol (650 mL) se añadió ácido acético glacial (6,8 g) y se pasó N<sub>2</sub> durante 30 min. A ésta se añadió Pd/C (10%, 3 g) y se hidrogenó a 2

Bares de presión durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se trató con EtO-Ac (500 mL) y el producto blanco se filtró. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (29 g, 81%).

**Intermedio V: Cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo**

*Etapa a) Formación de 2-(diclorometil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo*



5

Se añadió lentamente dicloroacetoniitrilo (33,67 mL, 420 mmoles) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0°C, durante 30 min. a una disolución de metóxido sódico ((25% p/p) 9,63 mL, 43 mmoles) en metanol (84,5 mL) que se enfrió previamente a -10°C. Esto se permitió para agitar durante 30 min. antes de la adición de hidrocloreto de L-cisteína-etiléster (78,32 g, 422 mmoles) disuelto en metanol (67,4 mL) y después se agitó toda la noche a TA. Se añadió agua (136 mL) seguido por DCM (136 mL) a la mezcla y se agitó vigorosamente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 136 mL adicionales de DCM. Ésta se concentró *al vacío* para dar el producto en bruto (94,1 g, 93%).

10

*Etapa b) Formación de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo*

15

Se añadió lentamente metóxido sódico (25% p/p en MeOH (44,62 g, 206,5 mmoles)) (durante 55 min.) mientras se mantenía la temperatura entre 0 y 10°C, a 2-(diclorometil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (50,0 g, 206,5 mmoles) en 50 mL de MeOH. Se añadieron 50 mL adicionales de MeOH y se agitó durante 1 h manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se añadió DCM (125 mL) y agua (71 mL) a la mezcla y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con unos 71 mL adicionales de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto (34,6 g, 87%).

20

*Etapa C) Formación de ácido 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carboxílico*

Se añadió una disolución acuosa de HCl (36%, 68 mL) a una disolución de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (34 g, 177 mmoles) en dioxano (680 mL), agua (65 mL) y se puso a reflujo toda la noche. El dioxano se eliminó entonces al vacío y el producto se extrajo de la fase acuosa con MTBE (4 x 473 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el compuesto del título (28,3 g, 97%).

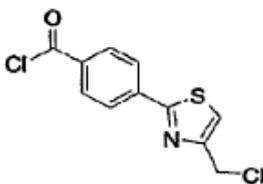
25

*Etapa d) Formación de cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo*

Se añadió cloruro de oxalilo (3,2 mL, 36,6 mmoles, 5 eq.) en gotas a una suspensión de ácido 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoico (1,30 g, 7,32 mmoles, 1 eq.) en DCM (10 mL) seguido por una cantidad catalítica de DMF a TA. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA toda la noche y después se evaporó para dar el compuesto del título como un producto en bruto.

30

**Intermedio VI: cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo**



*Etapa a) Formación de 4-(aminocarbonotioil)benzoato de metilo*

35

Una mezcla de 4-cianobenzoato de metilo (5,0 g, 0,031 moles) y ditiofosfato de dietilo (11,5 g, 0,062 moles) en agua (100 mL) se agitó toda la noche a 80°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se filtró y lavó con agua (100 mL). El sólido se secó entonces al vacío a 40°C para dar el producto en bruto (4,74 g, 78%).

*Etapa b) Formación de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoato de metilo*

40

Una mezcla de 4-(aminocarbonotioil)benzoato de metilo (38,48 g, 0,197 moles) y 1,3-dicloroacetona (25,05 g, 0,197 moles) en DMF (962 mL) se agitó toda la noche a 80°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en hielo agua (1000 mL). El sólido se filtró, después se lavó con agua (1000 mL) y se secó al vacío a 40°C para dar un producto en bruto (42,7 g, 81%).

*Etapa c) Formación de ácido 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoico*

Una disolución acuosa de HCl (6N, 200 mL) se añadió a 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoato de metilo (20,0 g, 0,075 moles) y se puso a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se filtró y después se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del título (15,0 g, 75%).

5 *Etapa d) Formación de cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo*

Se añadió en gotas cloruro de oxalilo (3,2 mL, 36,6 mmoles, 5 eq.) a una suspensión de ácido 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoico (1,86 g, 7,32 mmoles, 1 eq.) en DCM (10 mL) seguido por una cantidad catalítica de DMF a TA. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA toda la noche y después se evaporó para dar el compuesto del título como el producto en bruto.

10 **Procedimiento A: Síntesis en fase sólida***Etapa a) Formación de las aminas con unión de resina*

A un matraz de fondo redondo, equipado con agitador y entrada de nitrógeno se le añadió resina AMEBA II (o similar tal como PS-MB-CHO HL 100-200 de malla comprado de Argonaut Technologies Inc.), 50 g (0,96 mmoles/g, 0,048 moles). Se añadió una mezcla de THF/TMOF (9:1, 500 mL). Se añadieron aminas primarias, por ejemplo, 4-fenoxibencilamina (1,5 eq., 0,072 moles) al matraz. Se añadió entonces ácido acético (2,75 mL, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (15,25 g, 0,072 moles, 1,5 eq.) al matraz y la reacción se agitó toda la noche a TA en nitrógeno. El hidruro en exceso se neutralizó con una disolución acuosa de NaOH (2M, 20 mL), y el polímero se recuperó por filtración. El polímero se lavó con DMF (250 mL), agua (250 mL), DMF (250 mL), agua (250 mL), acetona (250 mL), metanol (250 mL), acetona (250 mL), metanol (250 mL), se secó al vacío a 60°C para dar la amina con unión de resina que se usó directamente en la siguiente etapa.

*Etapa b) Formación de las amidas con unión de resina*

Se añadió DIEA (294 µL, 1,69 mmoles) a una suspensión de la resina (750 mg, 0,56 mmoles) y cloruro de ácido (tal como cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, 1-5 eq., típicamente 1,5 eq.) en DCM (8 mL) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La resina se lavó entonces usando un ciclo estándar de lavado (2 x DMF, 2 x DCM, 2 x DMF, 2 x DCM, 2 x MeOH, 2 x DCM, 2 x MeOH) y se secó en un horno al vacío a 40°C durante 1 h para dar la amida con unión de resina que se usó directamente en la siguiente etapa.

*Etapa c) Formación de aminas secundarias con unión de resina*

Se añadieron DIEA (0,805 mL, 4,62 mmoles, 10 eq.) y amina (2,31 mmoles, 5 eq.) a una suspensión de resina (descrita en la etapa b, 1 eq., 660 mg, 0,462 mmoles). Cuando las aminas son el intermedio III o IV, se añadió TBAI (511 mg, 1,69 mmoles, 3 eq.). Cuando las aminas son intermedio I, II, se añadió KI (76,7 mg, 0,462 mmoles, 1 eq.) en vez de TBAI. La resina se lavó entonces siguiendo el ciclo de lavado estándar y se secó para dar la amina secundaria con unión de resina que se usó directamente en la siguiente etapa.

*Etapa d) Formación de las amidas con unión de resina*

Se añadieron 0,5 mL de una disolución de DIEA (5 eq., 0,193 mmoles) en DCM a la resina (descrita en la etapa c, 1 eq.), seguido de 0,5 mL de una disolución madre del cloruro de ácido (5 eq., 0,193 mmoles) en DCM y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La resina se lavó entonces siguiendo el ciclo de lavado estándar y se secó para dar la amida con unión de resina que se usó directamente en la siguiente etapa.

*Etapa e) Formación de los ácidos carboxílicos con unión de resina*

Esta etapa se llevó a cabo solo cuando el intermedio IV se usó en la etapa d. Se añadió 1 mL de una disolución madre de TMSOK en THF (0,19 mmoles/mL, 5 eq.) a la resina (55 mg, 0,039 mmoles) y se agitó toda la noche a TA. La resina se lavó entonces, primeramente con agua y después siguiendo el ciclo de lavado estándar y después se secó para dar el ácido carboxílico con unión de resina que se usó directamente en la siguiente etapa.

*Etapa f) Rotura de la resina*

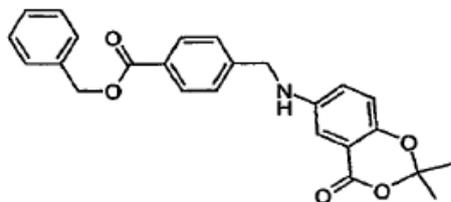
Los ácidos carboxílicos con unión de resina (descritos en la etapa e, 1 eq.) o las amidas con unión de resina (descritas en la etapa d, 1 eq.) se vertieron en una mezcla de TFA/DCM (05/95 – 20/80, típicamente 10/90, 1 mL por 100 mg de resina) durante 1 h a ta. La evaporación de los disolventes al vacío dio el compuesto del título cuando el intermedio IV se usó en la etapa d o la forma protegida del compuesto del título (como un derivado sustituido de 2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-4-ona) cuando el intermedio I, II o III se usó en la etapa d.

*Etapa g) Desprotección de la 2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-4-ona sustituida*

Esta etapa se llevó a cabo solo cuando el intermedio I, II o III se usó en la etapa d. Se añadió 1 mL de una disolución de TFA/H<sub>2</sub>O al compuesto obtenido en la etapa e y se agitó durante 48 h a TA. Los disolventes se evaporaron al vacío para dar el compuesto de título.

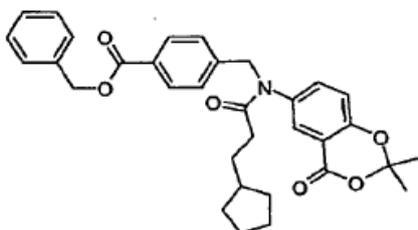
Ejemplo 1: ácido 5-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil]amino]-2-hidroxibenzoico

5 *Etapa a) Formación de 4-[(2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-6-il)amino]metil}benzoato de bencilo*



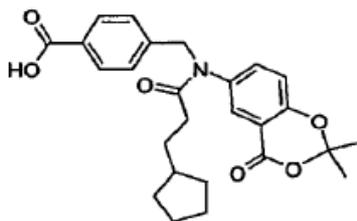
10 Una disolución de 4-formilbenzoato (481 mg) y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona (386 mg) en tolueno (20 mL) se calentó a reflujo durante 12 h con eliminación azeotrópica de agua. El tolueno se evaporó a presión reducida, el residuo se llevó a metanol (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (114 mg) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, después a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto en bruto como un aceite. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/c-Hex 20/80) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (713 mg, 85%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,54-7,32 (m, 7H), 7,17 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,89-6,78 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 1,70 (s, 6H), M<sup>+</sup>(ESI): 418,3; M<sup>-</sup>(ESI): 416,1. HPLC, Tr: 4,6 min (pureza: 95,8%).

15 *Etapa b) Formación de 4-[(3-ciclopentilpropanoil)(2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-6-il)amino]metil}benzoato de bencilo*



20 A una disolución fría (0°C) de 4-[(2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-6-il)amino]metil}benzoato de bencilo (430 mg) y DIEA (146 mg) en DCM anhidro (5 mL) se añadió una disolución de cloruro de 3-ciclopentilpropanoil (182 mg, 1M en DCM). La mezcla se agitó 1 h a 0°C, después 3 h a ta. Se añadió una disolución acuosa de HCl (1N, 50 mL) y la mezcla resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar un aceite naranja claro. La purificación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, DCM/c-Hex) dio el compuesto del título como un aceite incoloro (499 mg, 89%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,69 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,49-7,32 (m, 5H), 7,27 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,91 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,85 (s, 6H), 1,71-1,37 (m, 9H), 1,06-0,89 (m, 2H). M<sup>+</sup>(ESI): 542,3.

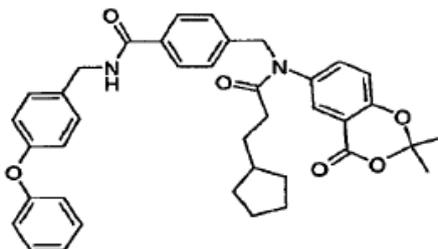
30 *Etapa c) Formación de ácido 4-[(3-ciclopentilpropanoil)(2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-6-il)amino]metil}benzoico*



Se burbujeó H<sub>2</sub> (1 atm) lentamente a través de una suspensión de Pd/C al 10% (106 mg) en EtOH (10 mL) durante 15 min a ta. A esta suspensión se añadió entonces una disolución de 4-[(3-ciclopentilpropanoil)(2,2-dimetil-4-oxo-

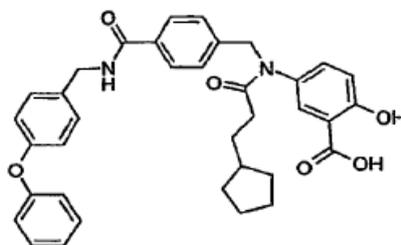
5 4H-1,3-benzodioxin-6-il)amino]metil]benzoato de bencilo (480 mg) diluido en EtOH (5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 1 atm de H<sub>2</sub> durante 5 h a ta. La disolución se desgasificó pasando N<sub>2</sub> a través de la disolución. La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de celite y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (399 mg, 99%) usado en las siguientes etapas sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,85 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,03 (s, J=7,2 Hz, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,67-1,28 (m, 9H), 0,97-0,79 (m, 2H). M<sup>+</sup>(ESI): 452,4; M<sup>-</sup>(ESI): 450,4. HPLC, Tr: 4,3 min (pureza: 96,7%).

Etapa d) Formación de 4-[[[(3-ciclopentilpropanoil)(2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-6-il)amino]metil]-N-(4-fenoxibencil)benzamida



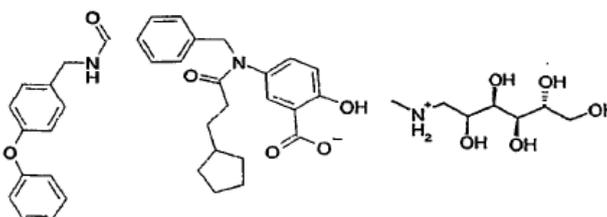
10 A una disolución de ácido 4-[[[(3-ciclopentilpropanoil)(2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-6-il)amino]metil]benzoico (212 mg) en THF (2 mL) se añadió NMM (57 mg). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloroforniato de isobutilo de una vez (86 mg). La mezcla se agitó durante 15 min. a 0°C, después se añadió 4-fenoxibencilamina (103 mg) y la mezcla de reacción resultante se agitó 3 h a ta. Se añadió una disolución acuosa de HCl (1N, 2 mL) y la mezcla resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite amarillo claro. La purificación por cromatografía (SiO<sub>2</sub>) dio el compuesto del título como un aceite incoloro (241 mg, 81%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56-7,42 (m, 3H), 7,21-7,00 (m, 6H), 6,95-6,67 (m, 7H), 6,21 (t, J=4,9 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 1,87 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,48-1,14 (m, 9H), 0,85-0,64 (m, 2M). M<sup>+</sup>(ESI): 633,0; M<sup>-</sup>(ESI): 631,0. HPLC, Tr: 5,3 min (pureza: 97,7%).

20 Etapa e) Formación de ácido 5-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-[[[(4-fenoxibencil)amino]carbonil]bencil)amino]-2-hidroxi-benzoico



25 A una disolución de 4-[[[(3-ciclopentilpropanoil)(2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-6-il)amino]metil]-N-(4-fenoxibencil)benzamida (200 mg) en EtOH (3 mL) se añadió una disolución acuosa (0,071 mL, 1 N). La mezcla se calentó a 70°C durante 3h. Después de enfriar a ta, se añadió una disolución acuosa de HCl (2 mL, 1N) y la mezcla de reacción resultante se extrajo (EtOAc). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un polvo blanco (160 mg, 85%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,42-7,06 (m, 8H), 7,03-6,89 (m, 5H), 4,85 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,40 (brs, 1H), 2,05 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,70-1,32 (m, 9H), 1,00-0,81 (m, 2H). M<sup>+</sup>(ESI): 593,0; M<sup>-</sup>(ESI):591,0. HPLC, Tr: 4,9 min (pureza: 99,3%).

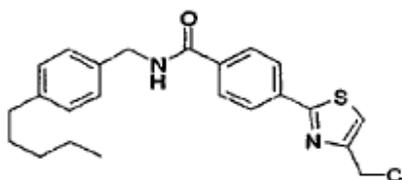
Ejemplo 2: ácido 5-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-[[[(4-fenoxibencil)amino]carbonil]bencil)amino]-2-hidroxi-benzoico, sal de N-metil-D-glucamina (es decir, 1-desoxi-1-(metilamino)glucitol)



5 A una disolución de ácido 5-[(3-ciclopentilpropanoilo)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil]amino]-2-hidroxi-benzoico (80 mg, 0,135 mmoles) en EtOH (5 mL) se añadió N-metil-D-glucamina (26,4 mg, 0,135 mmoles). La mezcla resultante se agitó hasta que se obtuvo una disolución homogénea. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en una mezcla 9/1 de H<sub>2</sub>O/EtOH. La disolución resultante se liofilizó entonces para dar el compuesto del título como un polvo blanco (70 mg). M<sup>+</sup> (ESI): 593,0; M<sup>-</sup> (ESI): 591,0. HPLC, Tr: 4,9 min (pureza: 97,0%).

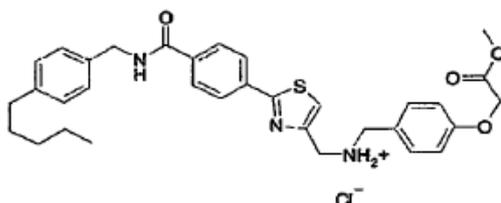
Ejemplo 3: ácido [4-[[[2-(4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil]((2E)-3-fenilprop-2-enoil)amino]-metil]fenoxi]acético

*Etap a) Formación de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(4-pentilbencil)benzamida*



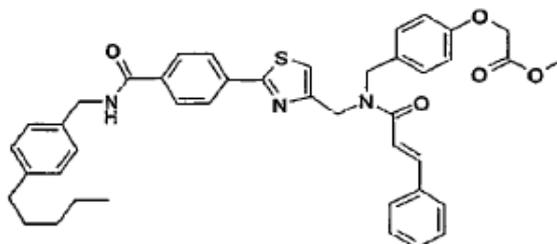
10 Se añadieron N-metilmorfolina (1,7 mL, 15,3 mmoles) y cloroformiato de isobutilo (1,0 mL, 7,65 mmoles) a una disolución de ácido 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoico (1,85 g, 7,29 mmoles) en THF anhidro (30 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, después se añadió hidrócloruro de (4-pentilbencil)amina puro (1,64 g, 7,65 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0°C, después 2 horas a TA. La mezcla de  
15 reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con HCl acuoso 1M (50 mL), después con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL). Las fases acuosas se extrajeron con DCM (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar un sólido marrón. La recristalización a partir de una mezcla de MeOH/agua dio 2,30 g (75%) del compuesto del título como sólido beige. HPLC, Tr: 5,2 min (pureza: 98,0%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,86 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,47 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,63 (d, J=5,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,34 (m, 4H), 0,90 (t, J=6,8 Hz, 3H).

*Etap a) Formación de {4-[[[2-(4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil]amino)metil]fenoxi}acetato de metilo, sal de hidrócloruro*



25 Se añadió una disolución de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(4-pentilbencil)benzamida (500 mg, 1,21 mmoles) y Bu<sub>4</sub>NI (450 mg, 1,21 mmoles) en THF anhidro (5 mL) a una disolución en reflujo de [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato (620 mg, 2,42 mmoles) y TEA (500 µL, 3,63 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3,5 horas, después el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se llevó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con DCM (100 mL + 2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH 95:5), seguida por precipitación de la sal de hidrócloruro (HCl 1,25M/MeOH en MeOH, 0°C) dio 201 mg (30%) de los  
30 compuestos del título como un sólido blanco. M<sup>+</sup> (ESI): 572,3; M<sup>-</sup> (ESI): 570,6. HPLC, Tr: 4,1 min (pureza: 99,9%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,51 (brs, 2H), 9,16 (t, J=5,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,03 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,45 (d, J=5,9 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,54 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,27 (m, 4H), 0,84 (t, J=6,8 Hz, 3H).

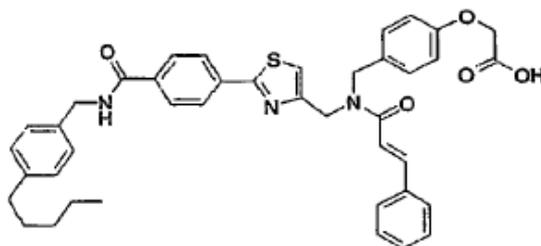
*Etap a) Formación de [4-[[[2-(4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil]((2E)-3-fenilprop-2-enoil)amino]metil]fenoxi]acetato de metilo*



5 Se añadió cloruro de cinnamilo puro (77 mg, 0,46 mmoles) a una disolución de {4-(((2-(4-((4-pentilbencil)-amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)amino)metil]fenoxi]acetato de metilo, sal de hidrocloreto (168 mg, 0,28 mmoles) en piridina anhidra (5 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0°C y 30 min a TA. Después se añadió PL-AMS-Resin (Polymer Laboratories, 1,93 mmoles/g, 300 mg) y la mezcla se agitó a TA durante 45 min. Después de la filtración de la resina, la mezcla se diluyó con HCl acuoso 1M (100 mL) y se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH 95:5) dio 182 mg (94%) del compuesto del título como aceite incoloro. M<sup>+</sup> (ESI): 702,0; M<sup>-</sup> (ESI): 700,0. HPLC, Tr: 5,7 min (pureza: 100%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01 (m, 2H), 7,84 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,39-6,94 (m, 11H), 6,88 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,62 (m, 4H), 3,81 (s, 1,5H), 3,79 (s, 1,5H), 2,61 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 0,90 (t, J=6,8 Hz, 3H).

10

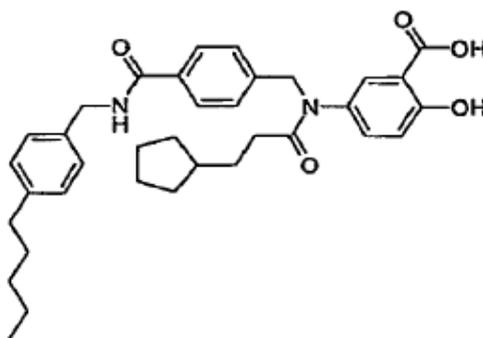
*Etapa d) Formación de ácido [4-(((2-(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)amino)metil]fenoxi]acético*



15 Se añadió NaOH acuoso 1N (0,5 mL) a una disolución de [4-(((2-(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)amino)metil]fenoxi]acetato de metilo (163 mg, 0,23 mmoles) en MeOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas, después se vertió en HCl acuoso 1N (25 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (3x) y se secó a presión reducida para dar 120 mg (75%) del compuesto del título como un sólido blanco. M<sup>+</sup> (ESI): 688,1; M<sup>-</sup> (ESI): 686,5. HPLC, Tr: 5,3 min (pureza: 100%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,97-7,79 (m, 5H), 7,50-7,01 (m, 13H), 6,84 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 4,88 (brs, 2H), 4,75 (brs, 2H), 4,60 (m, 4H), 2,60 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 0,90 (t, J=6,4 Hz, 3H).

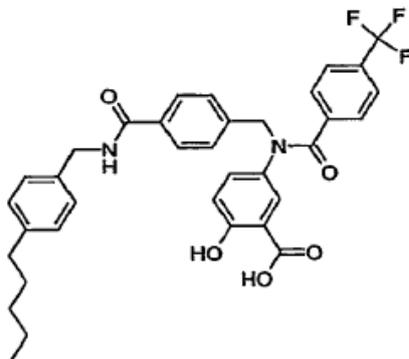
20

Ejemplo 4: ácido 5-((3-ciclopentilpropanoil)(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil)amino)-2-hidroxibenzoico



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilbencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 3-ciclopentilpropanoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 571,6

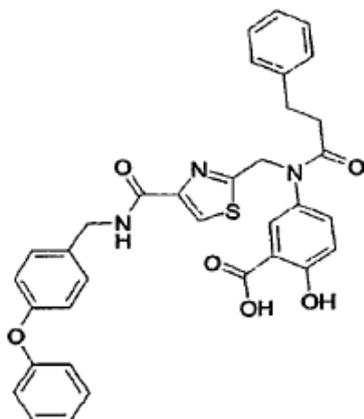
Ejemplo 5: ácido 2-hidroxi-5-{4-[(4-pentilbencil)amino]carbonil}bencil[4-(trifluorometil)benzoil]amino}benzoico



5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilbencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 619,6

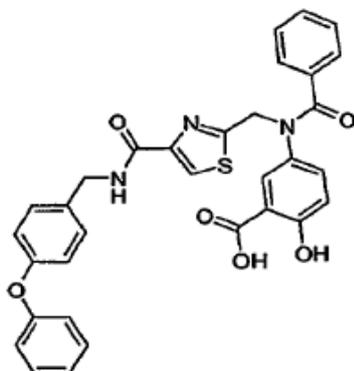
Ejemplo 6: ácido 2-hidroxi-5-[[4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil]-1,3-tiazol-2-il]metil(3-fenilpropanoil)amino]benzoico



10

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo, cloruro de 3-fenilpropanoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 608,8

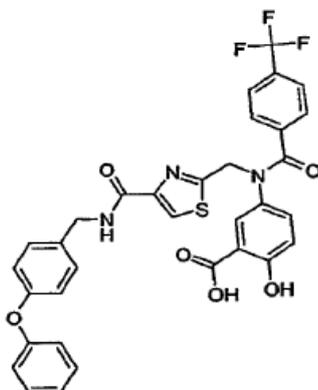
Ejemplo 7: ácido 5-{benzoil[4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil]-1,3-tiazol-2-il]metil}amino-2-hidroxibenzoico



15

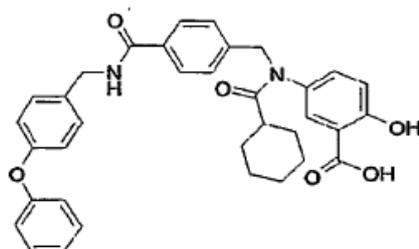
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo, cloruro de benzoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 580,9

Ejemplo 8: ácido 2-hidroxi-5-[[4-[[4-(4-fenoxibencil)amino]carbonil]-1,3-tiazol-2-il)metil][4-(trifluorometil)benzoil]amino]-benzoico



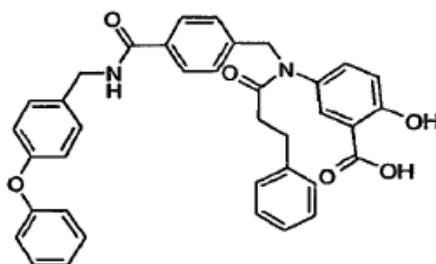
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 648,0

Ejemplo 9: ácido 5-[(ciclohexilcarbonil)(4-[[4-(4-fenoxibencil)amino]carbonil]bencil)amino]-2-hidroxibenzoico



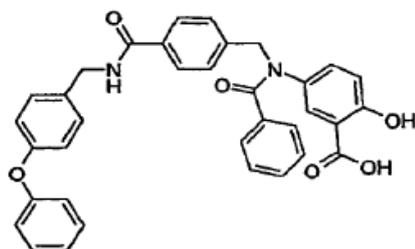
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de ciclohexanocarbonilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 579,1

Ejemplo 10: ácido 2-hidroxi-5-[[4-[[4-(4-fenoxibencil)amino]carbonil]bencil](3-fenilpropanoil)amino]benzoico



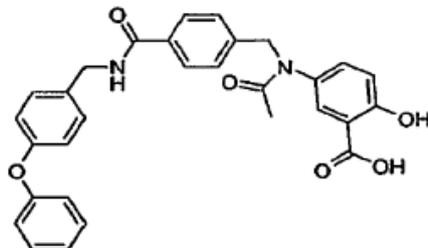
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 3-fenilpropanoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 601,1

Ejemplo 11: ácido 5-[benzoil(4-[[4-(4-fenoxibencil)amino]carbonil]bencil)amino]-2-hidroxibenzoico



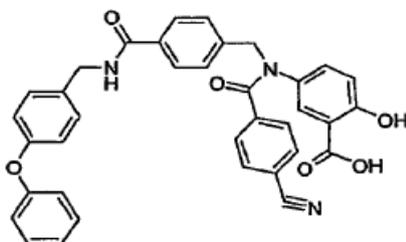
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de benzoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 573,1

Ejemplo 12: ácido 5-[acetil(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil]amino]-2-hidroxibenzoico



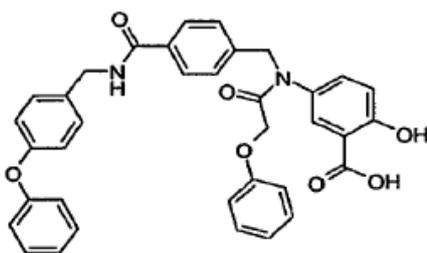
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de acetilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 511,1

Ejemplo 13: ácido 5-[(4-cianobenzoil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil]amino]-2-hidroxibenzoico



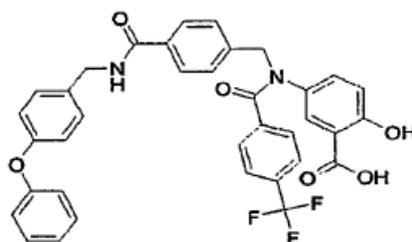
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 4-cianobenzoil y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 598,1

Ejemplo 14: ácido 2-hidroxi-5-[(fenoxiacetil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil]amino]benzoico



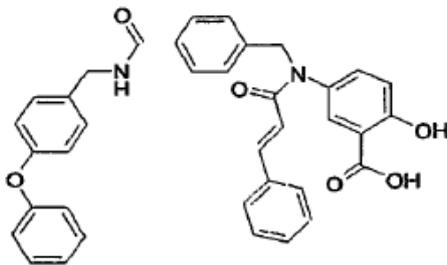
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de fenoxiacetilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 603,1

15 Ejemplo 15: ácido 2-hidroxi-5-[(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil][4-(trifluorometil)benzoil]amino]benzoico



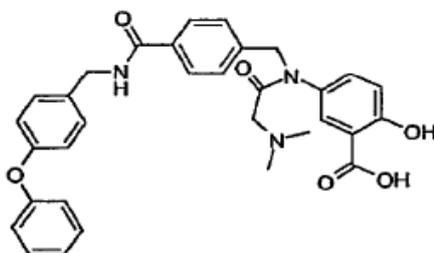
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 641,0

Ejemplo 16: ácido 2-hidroxi-5-[(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil]bencil)[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]benzoico



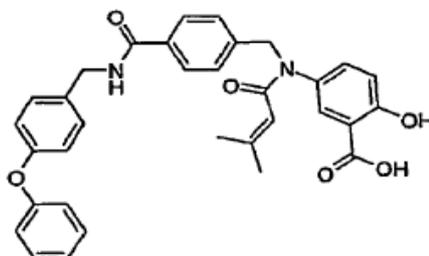
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de (2E)-3-fenilacrililo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 599,1

5 Ejemplo 17: ácido 5-[(N,N-dimetilglicil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil]bencil)amino]-2-hidroxibenzoico



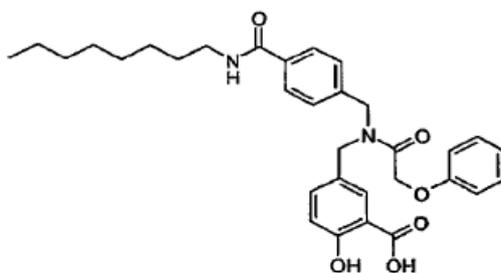
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, hidrocloreto de cloruro de N,N-dimetilglicilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 554,2

10 Ejemplo 18: ácido 2-hidroxi-5-[(3-metilbut-2-enoil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil]bencil)amino]benzoico



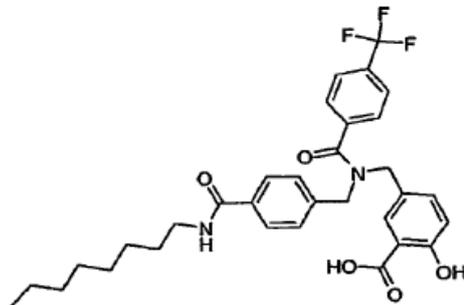
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 3-metilbut-2-enoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 551,1

Ejemplo 19: ácido 2-hidroxi-5-[[4-[(octilamino)carbonil]bencil](fenoxiacetil)amino]metil]benzoico



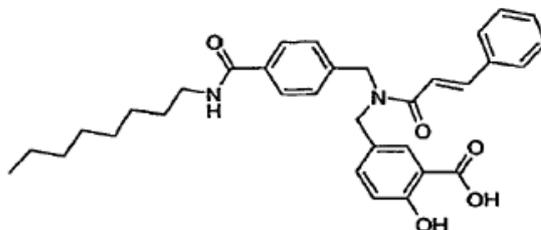
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando octilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de fenoxiacetilo y acetato de 6-(aminometil)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 547,5

Ejemplo 20: ácido 2-hidroxi-5-((4-((octilamino)carbonil)encil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil)benzoico



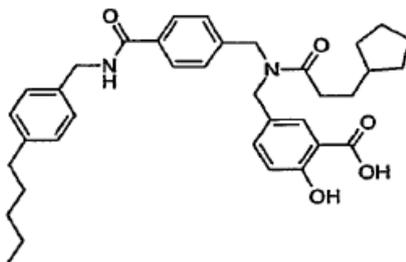
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando octilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo y acetato de 6-(aminometil)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 585,4

5 Ejemplo 21: ácido 2-hidroxi-5-((4-((octilamino)carbonil)encil)((2E)-3-fenilprop-2-enoil)amino)metil)benzoico



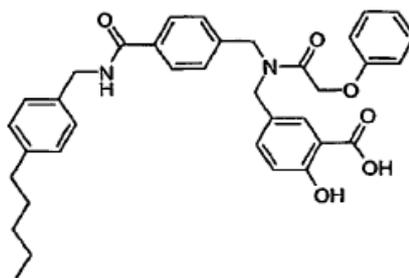
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando octilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de (2E)-3-fenilacrililo y acetato de 6-(aminometil)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 543,5

Ejemplo 22: ácido 5-((3-ciclopentilpropanoil)(4-((4-pentilencil)amino)carbonil)encil)amino)metil)-2-hidroxibenzoico



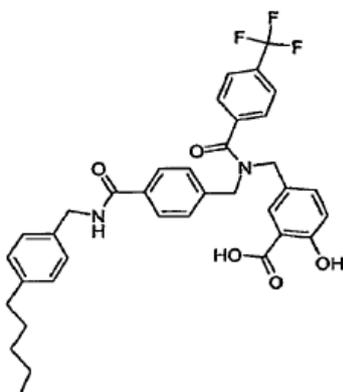
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 3-ciclopentilpropanoilo y acetato de 6-(aminometil)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 585,5

Ejemplo 23: ácido 2-hidroxi-5-((4-((4-pentilencil)amino)carbonil)encil)(fenoxiacetil)amino)metil)benzoico



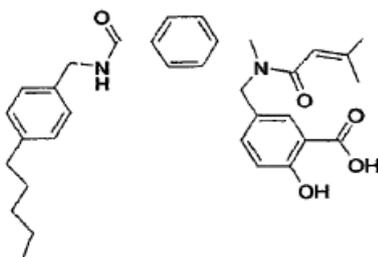
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de fenoxiacetilo y acetato de 6-(aminometil)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 595,5

Ejemplo 24: ácido 2-hidroxi-5-((4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil]benzoico



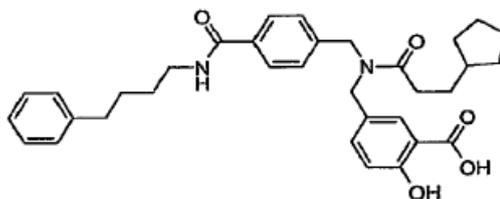
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilbencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo y acetato de 6-(aminometil)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 633,4

Ejemplo 25: ácido 2-hidroxi-5-((3-metilbut-2-enoil)(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil)amino)metil]benzoico



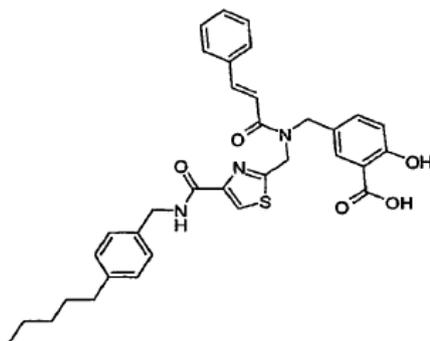
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilbencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 3-metilbut-2-enoilo y acetato de 6-(aminometil)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 543,5

Ejemplo 26: ácido 5-((3-ciclopentilpropanoil)(4-((4-fenilbutil)amino)carbonil)bencil)amino)metil]-2-hidroxibenzoico



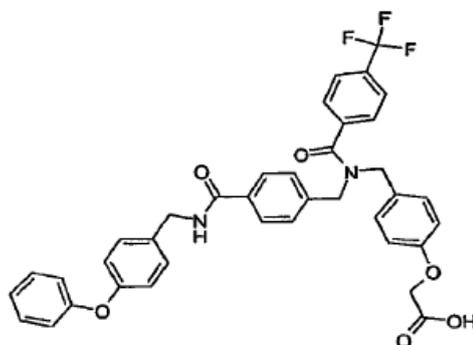
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenilbutilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 3-ciclopentilpropanoil y acetato de 6-(aminometil)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona.  $M^+$  (ESI): 557,5

Ejemplo 27: ácido 2-hidroxi-5-((4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)-1,3-tiazol-2-il)metil]((2E)-3-fenilprop-2-enoil)amino)metil]benzoico



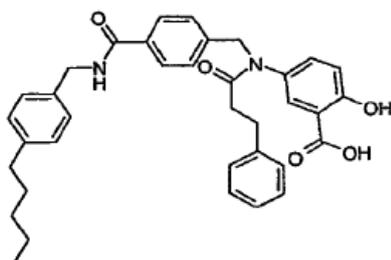
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilbencilamina, cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo, cloruro de (2E)-3-fenilacrililo y acetato de 6-(aminometil)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 598,4

5 Ejemplo 28: ácido [4-((4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)bencil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino}metil]fenoxi]acético



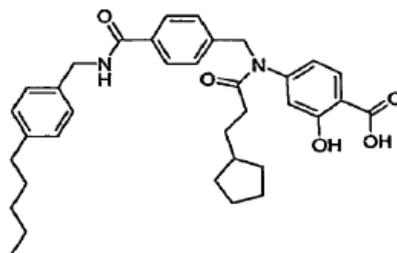
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato. M<sup>+</sup> (ESI): 669,2

10 Ejemplo 29: ácido 2-hidroxi-5-[4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil](3-fenil-propanoil)amino]benzoico

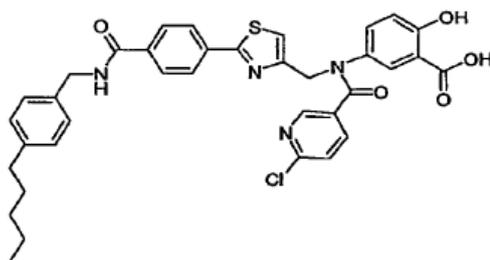


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilbencilamina, cloruro de 4-(clorometil)benzoilo, cloruro de 3-fenilpropanoil y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 579,4

Ejemplo 30: ácido 4-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil)bencil)amino]-2-hidroxibenzoico

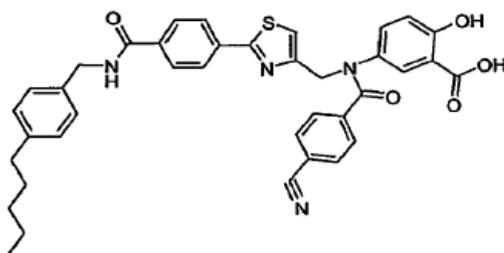






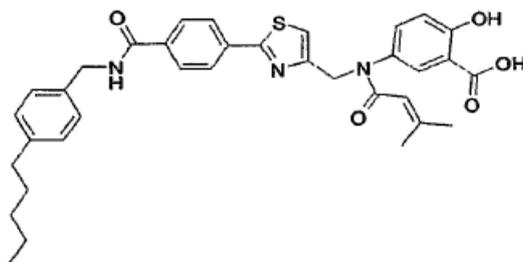
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilbencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 6-cloronicotinoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 669,2

5 Ejemplo 35: ácido 5-((4-cianobenzoil){[2-(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}amino)-2-hidroxi-benzoico



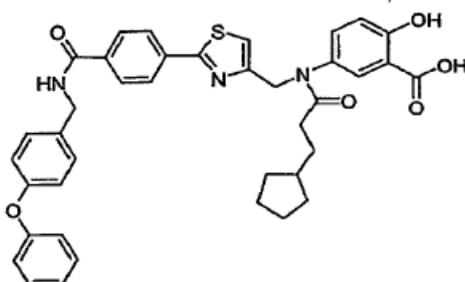
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilbencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 4-cianobenzoil y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 659,2

Ejemplo 36: ácido 2-hidroxi-5-((3-metilbut-2-enoil){[2-(4-((4-pentilbencil)amino)carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}amino)benzoico



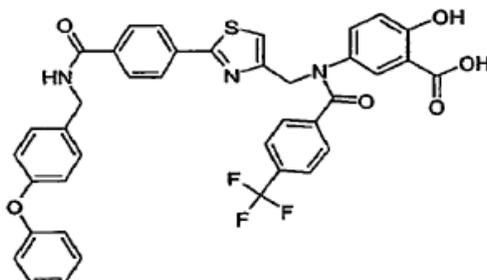
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilbencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 3-metilbut-2-enoil y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 612,3

Ejemplo 37: ácido 5-((3-ciclopentilpropanoil){[2-(4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}amino)-2-hidroxi-benzoico



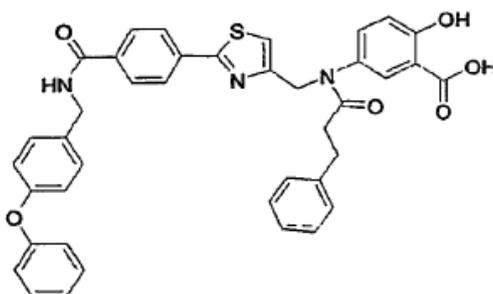
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 3-ciclopentilpropanoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 676,3

5 Ejemplo 38: ácido 2-hidroxi-5-{{[2-(4-{{(4-fenoxibencil)amino}carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}{4-(trifluorometil)-benzoil}amino}benzoico



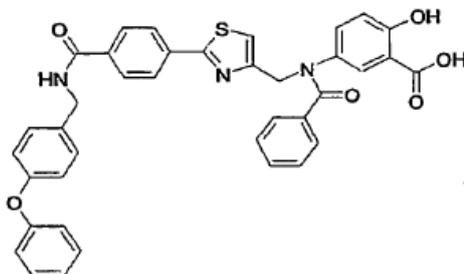
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 724,1

10 Ejemplo 39: ácido 2-hidroxi-5-{{[2-(4-{{(4-fenoxibencil)amino}carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}{3-fenilpropanoil}-amino}benzoico



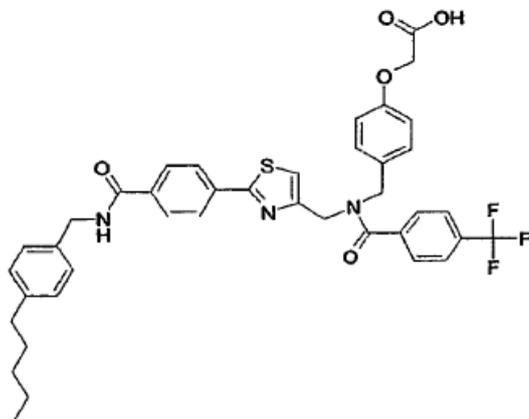
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 3-fenilpropanoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 684,2

Ejemplo 40: ácido 5-(benzoil{[2-(4-{{(4-fenoxibencil)amino}carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}amino)-2-hidroxibenzoico



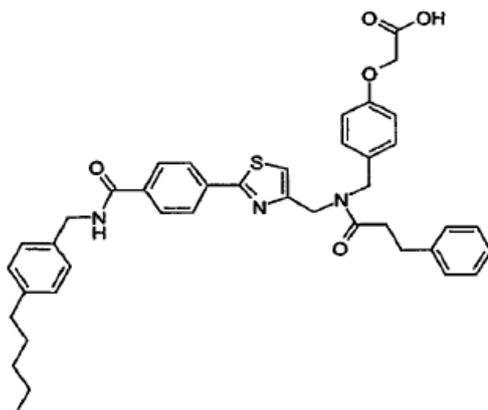
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de benzoilo y 6-amino-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-4-ona. M<sup>+</sup> (ESI): 656,2

Ejemplo 41: ácido [4-({[2-(4-{{(4-pentilbencil)amino}carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}[4-(trifluorometil)benzoil]amino]-metil)fenoxi]acético



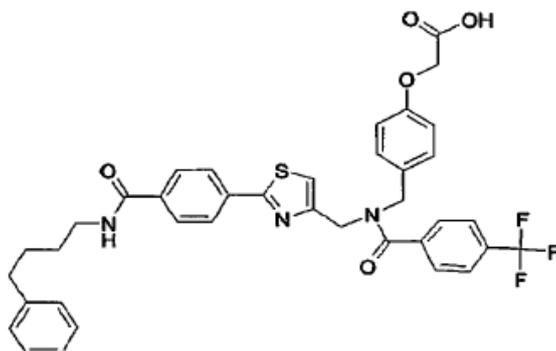
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilbencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato.  $M^+$  (ESI): 730

Ejemplo 42: ácido (4-{{[2-(4-{{(4-pentilbencil)amino}carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}(3-fenilpropanoil)amino]metil)-fenoxi)acético



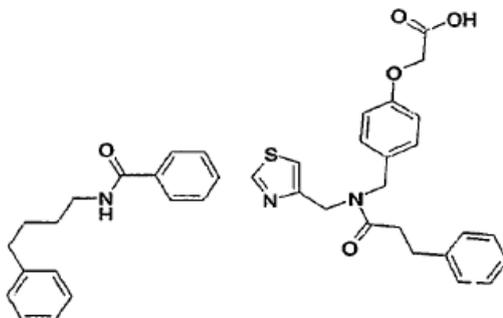
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-pentilbencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 3-fenilpropanoil y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato.  $M^+$  (ESI): 690,2

Ejemplo 43: ácido [4-({[2-(4-{{(4-fenilbutil)amino}carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}[4-(trifluorometil)benzoil]amino]-metil)fenoxi]acético



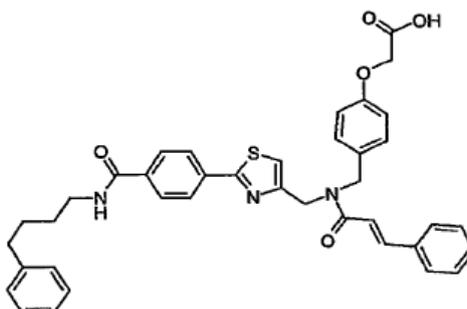
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenilbutilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato.  $M^+$  (ESI): 702

Ejemplo 44: ácido (4-[[[2-(4-[[4-fenilbutil]amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-(3-fenilpropanoil)amino]metil)-fenoxi]acético



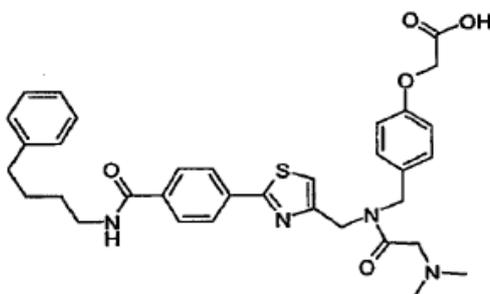
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenilbutilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 3-fenilpropanoil y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato.  $M^+$  (ESI): 662,1

Ejemplo 45: ácido [4-[[[2-(4-[[4-fenilbutil]amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]metil)-fenoxi]acético



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenilbutilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de (2E)-3-fenilacrililo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato.  $M^+$  (ESI): 660,1

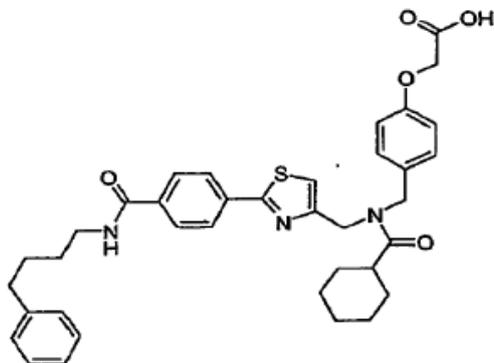
15 Ejemplo 46: ácido {4-[[[2-(4-[[4-fenilbutil]amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]amino]metil]-fenoxi]acético



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenilbutilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, hidrocloreto de cloruro de N,N-dimetilglicilo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato.  $M^+$  (ESI): 615,2

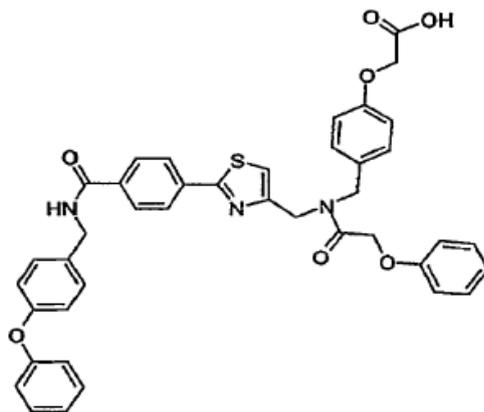
20

Ejemplo 47: ácido {4-(((ciclohexilcarbonil){2-(4-((4-fenilbutil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il)metil}amino)metil}-fenoxi}acético



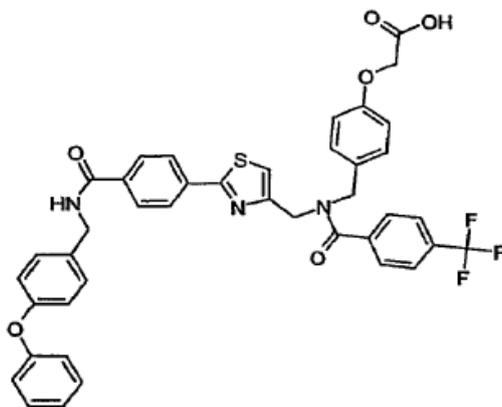
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenilbutilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de ciclohexanocarbonilo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato.  $M^+$  (ESI): 640,2

Ejemplo 48: ácido {4-(((fenoxiacetil){2-(4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il)metil}amino)metil}-fenoxi}acético



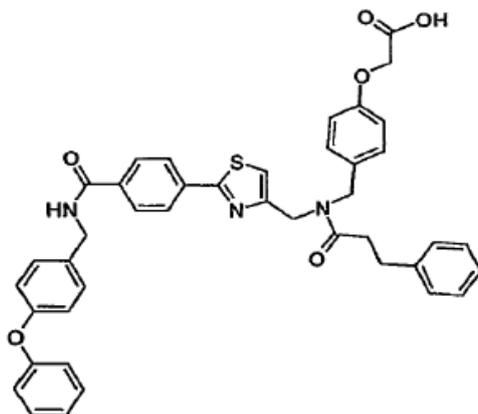
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de fenoxiacetilo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato.  $M^+$  (ESI): 714

Ejemplo 49: ácido [4-(((2-(4-((4-fenoxibencil)amino)carbonil)fenil)-1,3-tiazol-4-il)metil){4-(trifluorometil)benzoil}-amino}metil}fenoxi}acético



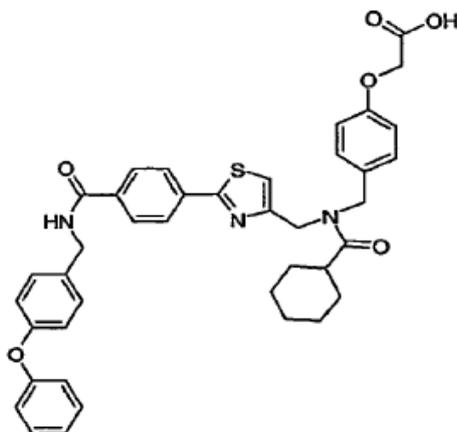
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato.  $M^+$  (ESI): 752,9

5 Ejemplo 50: ácido (4-[[[2-(4-[[4-fenoxibencil)amino]carbonil]fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil](3-fenilpropanoil)amino]metil)-fenoxi)acético



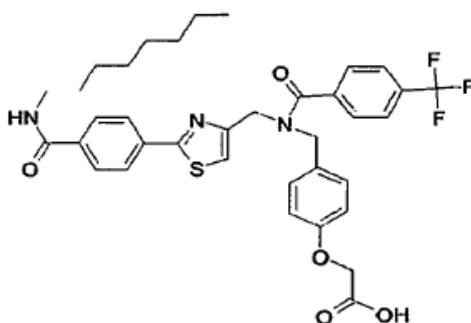
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 3-fenilpropanoilo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato.  $M^+$  (ESI): 712,1

10 Ejemplo 51: ácido {4-[[[(ciclohexilcarbonil)][2-(4-[[4-fenoxibencil)amino]carbonil]fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil]amino]metil]fenoxi)acético



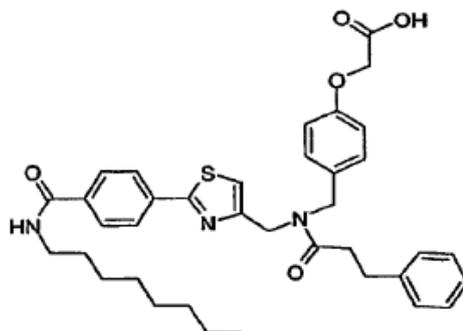
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando 4-fenoxibencilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de ciclohexanocarbonilo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato.  $M^+$  (ESI): 690,2

15 Ejemplo 52: ácido [4-[[[(2-[4(octilamino)carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil][4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]-fenoxi]acético



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando octilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato, M<sup>+</sup> (ESI): 682,1

Ejemplo 53: ácido (4-[[[2-{4[(octilamino)carbonil]fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil}(3-fenilpropanoil)amino]metil}fenoxi)acético



5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento A usando octilamina, cloruro de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoilo, cloruro de 3-fenilpropanoilo y [4-(aminometil)fenoxi]acetato de metilo, sal de acetato. M<sup>+</sup> (ESI): 642,2

Ejemplo 54: Preparación de una formulación farmacéutica

#### 10 Formulación 1 – Comprimidos

Una dicarboxamida de arilo de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso aproximado 1:2. Una cantidad menor de estearato de magnesio se añade como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo de piperazina-2-carboxamida por comprimido) en una prensa de comprimidos.

#### 15 Formulación 2 – Cápsulas

Una dicarboxamida de arilo de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación de peso aproximado 1:1. La mezcla se llena en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo de piperazina-2-carboxamida por cápsula).

#### Formulación 3 – Líquido

20 Se mezclan una dicarboxamida de arilo de fórmula (I), sacarosa y goma de xantano, se pasan a través de una criba U.S. de malla núm. 10, y después se mezcla con una disolución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89) en agua. Se diluyen benzoato sódico, aroma y color con agua y se añaden con agitación. Se añade entonces agua suficiente.

#### Formulación 4 – Comprimidos

25 Se mezcla una dicarboxamida de arilo de fórmula (I) como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso aproximado de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 300-600 mg (150-300 mg de derivado activo de dicarboxamida de arilo) en una prensa de comprimidos.

#### Formulación 5 – Inyección

30 Se disuelve una dicarboxamida de arilo de fórmula (I) en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Ejemplo 55: Ensayos biológicos

Los compuestos de fórmula (I) pueden someterse a los siguientes ensayos:

(1) El Ensayo de la Enzima PTP

35 (2) El ensayo in vivo en ratones db/db

(1) **El Ensayo de la Enzima PTP (ensayo in vitro)**

Los ensayos para la determinación de la actividad inhibitoria de PTP de los compuestos de ensayo se conocen bien por un experto en la técnica. Un ejemplo de dicho ensayo se describe debajo:

El Ensayo de la Enzima PTP se dirige a determinar la extensión de la inhibición de PTPs, por ejemplo, de PTP1B, SHP-1, SHP-2 o GLEPP-1 en la presencia de un compuesto de ensayo de fórmula (I). La inhibición se ilustra mediante valores  $IC_{50}$  que denotan la concentración de compuesto de ensayo necesaria para alcanzar una inhibición del 50% de dichas PTPs usando la siguiente concentración del sustrato de PTP, DiFMUP:

- DiFMUP 5  $\mu$ M para PTP1B;
- DiFMUP 20  $\mu$ M para SHP-1 y SHP-2;
- DiFMUP 30  $\mu$ M para GLEPP-1.

#### 10 a) Clonaje de PTPs

El clonaje y expresión del dominio catalítico, por ejemplo, de PTP1B, puede llevarse a cabo como se describe en *J. Biol. Chem.* 2000, 275(13), págs 9792-9796.

#### b) Materiales y Métodos

El ensayo de DiFMUP permite seguir la desfosforilación de DiFMUP (fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferilo) – que es el sustrato de PTP – mediado por PTP en su producto de hidrólisis estable, es decir DiFMU (6,8-difluoro-7-hidroxycumarina). Debido a su pKa bastante baja y su alto límite cuántico, la DiFMU permite medir las actividades fosfatasa, tanto ácida como alcalina, con una gran sensibilidad.

Se llevaron a cabo ensayos en un formato de placa de 96 pocillos, usando el núcleo catalítico de una PTP recombinante humana como la enzima y Fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferilo (DiFMUP, Sondas Moleculares, D-6567) como un sustrato. Los compuestos a ensayar se disolvieron en DMSO al 100% a una concentración de 2 mM. Las disoluciones posteriores de los compuestos de ensayo (para dar una concentración de 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,001  $\mu$ M) se llevaron a cabo en DMSO al 60% de forma manual. Se distribuyeron 8  $\mu$ l de compuesto o vehículo diluido (DMSO al 60% = control) a una placa de 96 celdillas Costar negra. Pueden añadirse 42  $\mu$ l de enzima PTP recombinante humana diluida en tampón de ensayo (Tris HCl 20 mM pH 7,5, IGEPAL CA-630 al 0,01%, ácido etilendiamintetracético 0,1 mM, DL-Ditiotreitol 1mM) a las disoluciones de compuesto o vehículo (distribuido a una placa de 96 pocillos Costar negro), seguido por 50  $\mu$ l de DiFMUP diluido en el tampón de ensayo. La reacción marchó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de leer la intensidad de fluorescencia (integral o intensidad) en un espectrofluorímetro Victor 2 Perkin-Elmer (la excitación de 6,8-difluoro-7-hidroxycumarina es a 355 nm, la emisión a 460 nm, para 0,1 s). El porcentaje de inhibición se determina midiendo la ausencia de fluorescencia relativa de iones de un compuesto de ensayo (inhibidor de PTP), es decir, con el disolvente solo (DMSO al 5%). Los valores  $IC_{50}$  para la inhibición se determinaron por triplicado.

Los compuestos ensayados según la fórmula (I) representan una inhibición (ilustrada por valores  $IC_{50}$ ) con respecto a PTP de preferiblemente menos que 20  $\mu$ M, más preferido menos que 5  $\mu$ M.

Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 1 representa un valor  $IC_{50}$  de 1,0  $\mu$ M respecto de PTP1B, un valor  $IC_{50}$  de 1,2  $\mu$ M respecto de GLEPP-1, un valor  $IC_{50}$  de 4,0 y 1,9  $\mu$ M respecto de SHP-1 y SHP-2.

#### (2) Ensayo in vivo en ratones db/db

Los compuestos pueden someterse al siguiente ensayo que se dirige a determinar el efecto anti-diabético de los compuestos de ensayo de fórmula (I) en un modelo de glucemia post-prandial en ratones db/db, *in vivo*.

El ensayo se lleva a cabo como sigue:

40 Un total de 24 ratones db/db (aproximadamente 8-9 semanas; obtenidos de IFFACREDO, l'Arbreste, Francia) se ceban durante 20 horas.

Se forman 4 grupos, cada uno consistente en 6 animales:

- Grupo 1: Se administra a los animales (*vía oral*) una dosis de 10 mg/kg de vehículo.
- 45 • Grupo 2: Se administra a los animales (*vía oral*) una dosis de 20 mg/kg del compuesto de ensayo según la fórmula (I).
- Grupo 3: Se administra a los animales (*vía oral*) una dosis de 100 mg/kg del compuesto de ensayo según la fórmula (I).
- Grupo 4: Se administra a los animales (*vía oral*) una dosis de 200 mg/kg del compuesto de ensayo según la fórmula (I).

5 Después de la administración oral de los compuestos de fórmula (I) solubilizados o suspendidos en Carboximetilcelulosa (0,5%), Tween 20 (0,25%) y agua como vehículo, los animales tienen acceso a comida comercial (D04, UAR, Villemoisson/Orge, Francia) *a gusto*. El estado diabético de los ratones se verifica determinando el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del fármaco. Los niveles de glucosa en sangre y de insulina en suero se determinan entonces 4 horas después de la administración del fármaco.

La determinación del nivel de glucosa en sangre se lleva a cabo usando un glucómetro (Precision Q.I.D., Medisense, Abbot, ref. 212.62.31).

La determinación del nivel de insulina se lleva a cabo usando un equipo ELISA (Crystal CHEM, Ref. INSK R020).

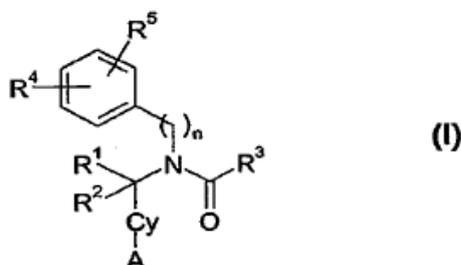
10 Los cambios en la glucosa en sangre y la insulina en suero de los ratones tratados con fármaco se expresa como un porcentaje del control (el grupo 1 representa los ratones tratados con vehículo).

Lista de referencias:

- *American Journal of Medicine*, 60, 80 (1976) por Reaven et al;
- *Metabolism*, 34, 7 (1985) por Stout et al.;
- *Diabetes/Metabolism Reviews*, 5, 547 (1989) por Pyorala et al;
- 15 - *European Journal of Endocrinology* 138, 269-274 (1998) por A. Dunaif;
- *Endocrine Reviews* 18(6), 774-800 (1997);
- *Diabetes Care*, 14, 173 (1991) por DeFronzo y Ferranninni;
- *J. Mol. Med.* 78, 473-482 (2000) por A. Cheng et al.;
- *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 3(5), 527-540 (2000);
- 20 - *Molecular and Cellular Biology*, 5479-5489 (2000) por Lori Klaman et al.;
- *Diabetes*, 40, 939 (1991) por McGuire et al.;
- *J. Clinical Invest.*, 84, 976 (1989) por Meyerovitch et al;
- *Metabolism*, 44, 1074, (1995) por Sredy et al.;
- *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 5(4), 416-23 (2001) por Zhang et al.;
- 25 - *J. Biol. Chem.*, 275(52), 41439-46 (2000) por Bjorge J.D et al.;
- *J. Neurosci. Res.*, 63(2), 143-150 (2001) por Pathre et al.;
- *Mol. Brain. Res.*, 28(1), 110-16 (1995) por Shock L. P et al.;
- *Biochemical Pharmacology*, Vol. 60, 877-883, (2000) por Brian P. Kennedy et al.;
- *Annu. Rev. Physiol.* 62, pág. 413-437 (2000) por Ahima R.S. et al.;
- 30 - *Developmental Cell.*, vol. 2, pág. 497-503 (2002) ;
- *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* 9(19), pág. 2849-5, (1999) por G. Bergnes et al.
- Documento WO 03/024955

## REIVINDICACIONES

1. El uso de una dicarboxamida de arilo de fórmula (I):



5 además de sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, en donde

10 A es un resto aminocarbonilo de fórmula  $-\text{CO-NHR}^6$  en donde  $\text{R}^6$  es alquilo  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_{15}$  sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_{15}$  sustituido o no sustituido, un cicloalquilo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquilo (3-8 miembros) sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  fenilo sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  fenilo sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$  fenilo sustituido o no sustituido;

Cy es un grupo arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, aril-heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroaril-arilo sustituido o no sustituido, aril-arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido;

n es o bien 0 o 1;

15  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  se seleccionan independientemente uno de otro a partir del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido;

20  $\text{R}^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  amina sustituida o no sustituida, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alcoxi sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo de 3-8 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  arilo sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  heteroarilo sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  arilo sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  heteroarilo sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$  arilo sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$  heteroarilo sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$  heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$  cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$  heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

30  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  se seleccionan cada uno independientemente del otro a partir del grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, carboxilo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_3$  carboxilo sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_3$  carboxilo sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_2\text{-C}_3$  carboxilo sustituido o no sustituido, amino o  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  pueden formar un anillo heterocíclico insaturado o saturado, en el que al menos uno de  $\text{R}^4$  o  $\text{R}^5$  no es un hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;

35 en donde los grupos de arriba, cuando se sustituyen, están sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  arilo, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  heteroarilo, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquilo, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  heterocicloalquilo, amino, amonio, acilo, aciloxi, acilamino, aminocarbonilo, alcocarbonilo, ureido, carbamato, arilo, heteroarilo, sulfinilo, sulfonilo, alcoxi, sulfanilo, halógeno, carboxilo, trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto y nitro, o donde los sustituyentes vecinos han sufrido un cierre anular;

40 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos mediados por resistencia a la insulina o hiperglucemia, que comprenden diabetes, tolerancia inadecuada a la glucosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, síndrome de ovario poliquístico (SOP).

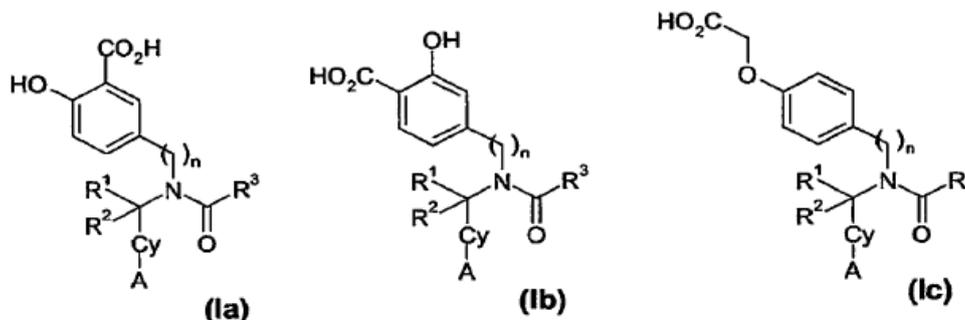
2. El uso de una dicarboxamida de arilo según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II, obesidad o para la regulación del apetito.

3. El uso según la reivindicación 1 o 2, en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son cada uno H.

45 4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Cy se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiazolilo, fenil-tiazolilo, tiazolil-fenilo.

5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A es un resto de la fórmula  $-\text{CO-NHR}^6$  en donde  $\text{R}^6$  es alquilo  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ , alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_{15}$ , alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_{15}$ , un cicloalquilo de 3-8 miembros, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquilo (3-8 miembros), fenilo, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  fenilo, alquenil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  fenilo, alquinil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  fenilo.

6. Una dicarboxamida de arilo según cualquiera de las fórmulas (Ia), (Ib) o (Ic):



5

en donde

A es un resto aminocarbonilo de la fórmula  $-\text{CO-NHR}^6$  en donde  $\text{R}^6$  es alquilo  $\text{C}_6\text{-C}_{15}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_{15}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_{15}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquilo (3-8 miembros) sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  fenilo sustituido o no sustituido, alquenil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  fenilo sustituido o no sustituido, alquinil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  fenilo sustituido o no sustituido;

10

Cy es un grupo arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, aril-heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroaril-arilo sustituido o no sustituido, aril-arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido;

15 n es o bien 0 o 1;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido;

20

$\text{R}^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  amina sustituida o no sustituida, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alcoxi sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo de 3-8 miembros, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, un resto acilo, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  arilo sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  heteroarilo sustituido o no sustituido, alquenil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  arilo sustituido o no sustituido, alquenil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  heteroarilo sustituido o no sustituido, alquinil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  arilo sustituido o no sustituido, alquinil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  heteroarilo sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquinil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquinil  $\text{C}_2\text{-C}_6$  heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

25

en donde los grupos de arriba, cuando se sustituyen, están sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  arilo, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  heteroarilo, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquilo, alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$  heterocicloalquilo, amino, amonio, acilo, aciloxi, acilamino, aminocarbonilo, alcocarbonilo, ureido, carbamato, arilo, heteroarilo, sulfínico, sulfónico, alcoxi, sulfanilo, halógeno, carboxi, trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto y nitro, o donde sustituyentes vecinos han sufrido cierre anular.

30

7. Una dicarboxamida de arilo según la reivindicación 6, en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son cada uno H.

35 8. Una dicarboxamida de arilo según la reivindicación 6 o 7, en donde Cy se selecciona del grupo que consiste en fenilo, tiazolilo, fenil-tiazolilo, tiazolil-fenilo.

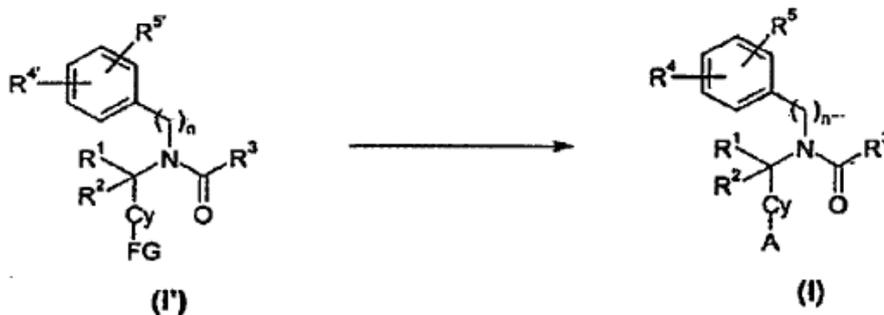
9. Una dicarboxamida de arilo según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde  $\text{R}^6$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ , alquil  $\text{C}_1\text{-C}_4$  fenilo que puede estar sustituido por alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  o fenoxi.

40 10. Una dicarboxamida de arilo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionada del grupo que consiste en:

Ácido 5-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-[(4-fenoxibencil)amino]carbonil)bencil)amino]-2-hidroxibenzoico

- Ácido [4-({[2-(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]aminometil)fenoxi]-acético
- Ácido 5-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}bencil}{4-(trifluorometil)benzoil}amino)benzoico
- 5 Ácido 2-hidroxi-5-[[4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}-1,3-tiazol-2-il]metil](3-fenilpropanoil)amino]benzoico
- Ácido 5-{benzoil[4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}-1,3-tiazol-2-il]metil]amino}-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[[4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}-1,3-tiazol-2-il]metil][4-(trifluorometil)benzoil]amino]benzoico
- Ácido 5-[(ciclohexilcarbonil)(4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[(4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)(3-fenilpropanoil)amino]benzoico
- 10 Ácido 5-[benzoil(4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 5-[acetil(4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 5-[(4-cianobenzoil)(4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[(fenoxiacetil)(4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)amino]benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[(4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino]benzoico
- 15 Ácido 2-hidroxi-5-[(4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]benzoico
- Ácido 5-[(N,N-dimetilglicil)(4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[(3-metilbut-2-enoil)(4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)amino]benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[[4-[(octilamino)carbonil]bencil](fenoxiacetil)amino]metil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[[4-[(octilamino)carbonil]bencil][4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]benzoico
- 20 Ácido 2-hidroxi-5-[[4-[(octilamino)carbonil]bencil][(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]metil]benzoico
- Ácido 5-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}bencil)amino]metil]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[[4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}bencil}(fenoxiacetil)amino]metil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[[4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}bencil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[(3-metilbut-2-enoil)(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}bencil)amino]metil]benzoico
- 25 Ácido 5-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-{{(4-fenilbutil)amino]carbonil}bencil)amino]metil]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-([4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}-1,3-tiazol-2-il]metil)[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]metil)-benzoico
- Ácido [4-({[4-{{(4-fenoxibencil)amino]carbonil}bencil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino]metil)fenoxi]acético
- Ácido 2-hidroxi-5-[(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}bencil)(3-fenilpropanoil)amino]benzoico
- 30 Ácido 4-[(3-ciclopentilpropanoil)(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}bencil)amino]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-4-[(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}bencil)[4-(trifluorometil)benzoil]amino]benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[[2-(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil](fenoxiacetil)amino]benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[[2-(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil][4-(trifluorometil)benzoil]amino]benzoico
- 35 Ácido 5-[(6-cloropiridin-3-il)carbonil][2-(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]amino)-2-hidroxibenzoico
- Ácido 5-[(4-cianobenzoil)[2-(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]amino)-2-hidroxibenzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-[(3-metilbut-2-enoil)[2-(4-{{(4-pentilbencil)amino]carbonil}fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]amino)benzoico

- Ácido 5-((3-ciclopentilpropanoil){[2-(4-[[4-fenoxibencil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}amino)-2-hidroxi-benzoico
- Ácido 2-hidroxi-5-{{[2-(4-[[4-fenoxibencil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}[4-(trifluorometil)benzoil]amino}-benzoico
- 5    Ácido 2-hidroxi-5-{{{[2-(4-[[4-fenoxibencil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}(3-fenilpropanoil)amino}benzoico
- Ácido 5-(benzoil{[2-(4-[[4-fenoxibencil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}amino)-2-hidroxibenzoico
- Ácido [4-({[2-(4-[[4-pentilbencil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}[4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil]fenoxi]-acético
- Ácido (4-{{{[2-(4-[[4-pentilbencil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}(3-fenilpropanoil)amino}metil]fenoxi)acético
- 10    Ácido [4-({[2-(4-[[4-fenilbutil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}[4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil]fenoxi]-acético
- Ácido (4-{{{[2-(4-[[4-fenilbutil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}(3-fenilpropanoil)amino}metil]fenoxi)acético
- Ácido [4-({[2-(4-[[4-fenilbutil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino)metil]fenoxi]-acético
- 15    Ácido {4-[(N,N-dimetilglicil){[2-(4-[[4-fenilbutil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}amino)metil]fenoxi}acético
- Ácido {4-[(ciclohexilcarbonil){[2-(4-[[4-fenilbutil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}amino)metil]fenoxi}acético
- Ácido {4-[(fenoxiacetil){[2-(4-[[4-fenoxibencil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}amino)metil]fenoxi}acético
- Ácido [4-({[2-(4-[[4-fenoxibencil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}[4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil]-fenoxi}acético
- 20    Ácido (4-{{{[2-(4-[[4-fenoxibencil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}(3-fenilpropanoil)amino}metil]fenoxi)acético
- Ácido {4-[(ciclohexilcarbonil){[2-(4-[[4-fenoxibencil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]amino)metil]fenoxi}acético
- Ácido [4-({[2-(4-[[4-(octilamino)carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}[4-(trifluorometil)benzoil]amino)metil]fenoxi}acético
- Ácido (4-{{{[2-(4-[[4-(octilamino)carbonil]fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}(3-fenilpropanoil)amino}metil]fenoxi)acético
11. Una dicarboxamida de arilo según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 para usar como un medicamento.
- 25    12. Una composición farmacéutica que contiene al menos una dicarboxamida de arilo según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.
13. Un método para preparar una dicarboxamida de arilo según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, que comprende la etapa de desprotección y/o transformación de:



- 30    en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$  y  $Cy$  son como se definen anteriormente,  $FG$  es  $A$  o un grupo saliente y  $R^4$ ,  $R^5$  son independientemente una de la otra, la forma protegida o no protegida de  $R^4$  y  $R^5$ .