

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 280**

51 Int. Cl.:
C07D 285/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06839094 .7**
96 Fecha de presentación: **06.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1963292**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:
08.12.2005 US 748573 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**BARNES, David;
BEBERNITZ, Gregory Raymond;
COPPOLA, Gary Mark;
NAKAJIMA, Katsumasa;
STAMS, Travis;
TOPIOL, Sidney Wolf;
VEDANANDA, Thalaththani Ralalage y
WAREING, James Richard**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 381 280 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

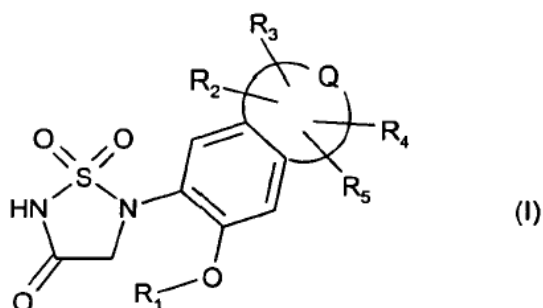
Compuestos orgánicos

5 La presente invención se relaciona con derivados de tiadiazolidinona, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, métodos para fabricar los tales y métodos para tratar condiciones mediadas por fosfatasa de la tirosina quinasa empleando tales compuestos.

Black et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 15, p.2503-7 (2005), describe el uso de un diseño basado en la estructura para identificar una nueva clase de inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B la cual incorpora un andamio 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-1,1-dióxido.

10 Las WO 2003/082841 A1, WO 2004/050646 A1 y WO2004/041799 A1 describen también derivados de 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona-1,1-dióxido y su uso como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B para el tratamiento de diabetes mellitus.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula



en donde

15 Q en combinación con los átomos de carbono a los cuales está enlazado forma un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 8 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado;

R₁ es hidrógeno, -C(O)R₆, -C(O)NR₇R₈ o -C(O)OR₉ en los cuales

20 R₆ y R₇ independientemente uno de otro son, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

25 P₈ y R₉ independientemente uno de otro son, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

35 R₂, R₃, R₄ y R₅ independientemente uno de otro son, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, alquenilo, alquinilo o (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alquenilo, alquinilo, aralcoxi, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquil-O-, un grupo

monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado enlazado a través de un puente de oxígeno, en donde dicho grupo monocíclico de 4 a 7 miembros tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono ; o

- 5 R₂ y R₃ combinados son alquileo los cuales junto con los átomos de anillo al cual están enlazados forman un anillo fusionado de 3 a 7 miembros; o

R₂ y R₃ combinados son alquileo los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo espirocíclico de 3 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las proteína tirosina fosfatasa (PTPasas), en particular los compuestos de la fórmula (I) inhiben la PTPasa-1B (PTP-1B) y la PTPasa de células T (TCPTP), y así, pueden ser empleados para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de la PTPasa. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la fórmula (I) pueden emplearse para el tratamiento de la resistencia de la insulina, la intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo II incluyendo dislipidemia, por ejemplo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia y otros trastornos donde está indicada la resistencia a la insulina. Además, los compuestos de la presente invención pueden emplearse para tratar cáncer (tales como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune.

- La presente invención también se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula (I) que pueden ser empleados para el tratamiento de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa, diabetes tipo II, insuficiencia renal (diabética y no diabética), nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, retinopatía diabética, obesidad, y todos los tipos de fallos cardiacos incluyendo fallo cardiaco congestivo agudo y crónico, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía hipertrofica, miopatía cardiaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial y fluctuación atrial, hipertensión, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, hipertensión vascular renal, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, angina pectoris (bien sea inestable o estable), infarto del miocardio y sus secuelas, lesiones por isquemia/reperfusión, remodelación por detrimento vascular incluyendo restenosis vascular, manejo de otros trastornos vasculares incluyendo migraña, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud, síndrome de intestinos irritables, pancreatitis, cáncer (tales como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas como las de Alzheimer y Parkinson y trastornos de la poliglutamina tales como la enfermedad de Huntington y ataxia espinocerebelar, enfermedades infecciosas y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune y enfermedades que involucran la degeneración muscular.

- Se presentan más abajo definiciones de diversos términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se utilizan a lo largo de la especificación a menos que se limite de otra manera en instancias específicas bien sea individualmente o como parte de un grupo mayor. En general, cuando se menciona un grupo alquilo como una parte de la estructura, un alquilo sustituido opcionalmente también está incluido.

- De acuerdo con lo anterior, el término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada no sustituidos o sustituidos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono. Grupos alquilo no sustituidos de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo y similares. Grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloxialcoxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueniilo, alquinilo, aralcoxi, heteroaraloxi, heterocicliilo y heterocicliiloxi incluyendo indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, piperidilo, morfolinilo y similares.

- El término "alquilo inferior" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anterior tal como se describieron más arriba que tienen de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "alqueno" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores que tiene al menos dos átomos de carbono y contienen doble enlace carbono a carbono en el punto de unión. Se prefieren grupos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono.

5 El término "alquino" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores que tiene al menos dos átomos de carbono y contiene un triple enlace carbono a carbono en el punto de enlace. Se prefieren los grupos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono.

10 El término "alqueno" se refiere a un puente de cadena recta de 1-6 átomos de carbono conectados por enlaces sencillos, por ejemplo, $-(CH_2)_x-$, en donde X es 1-6, el cual puede ser interrumpido con uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(O), S(O)₂ o NR", en donde R" puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, acilo, carbamoilo, sulfonilo, alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo o aralcoxicarbonilo y similares; y el alqueno puede ser sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alqueno, alquino o (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino; alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueno, alquino, aralcoxi, heteroaralcoxi, heterociclilo, heterocicliloxi y similares.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente sustituidos de 3 a 12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, acilamino, carbamoilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, heterociclilo y similares.

Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen pero no se limitan ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares.

25 Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares.

Grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo y similares

El término "alcoxi" se refiere a alquil-O-.

30 El término "alcanoilo" se refiere a alquil-C(O)-.

El término "alcanoiloxi" se refiere a alquil-C(O)-O-.

El términos "alquilamino" y "dialquilamino" se refieren a alquil- NH- y (alquil)₂N-, respectivamente.

El término "alcanoilamino" se refiere a alquil-C(O)- NH-.

El término "alquiltio" se refiere a alquil-S-.

35 El término "alquilaminotiocarbonilo" se refiere a alquil- NHC(S)-.

El término "trialquilsililo" se refiere a (alquil)₃Si-.

El término "trialquilsililoxi" se refiere a (alquil)₃SiO-.

El término "alquiltiono" se refiere a alquil-S(O)-.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquil-S(O)₂-.

40 El término "alcoxicarbonilo" se refiere a alquil-O-C(O)-.

El término "alcoxicarboniloxi" se refiere a alquil-O-C(O)O-.

El término "carboxicarbonilo" se refiere a HO-C(O)C(O)-.

El término "carbamoilo" se refiere a H₂NC(O)-, alquil- NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril- NHC(O)-, alquil(aril) - NC(O)-, heteroaril- NHC(O)-, alquil(heteroaril) - NC(O)-, aralquil- NHC(O)-, alquil(aralquil) - NC(O)- y similares.

El término "sulfamoilo" se refiere a H₂NS(O)₂-, alquil- NHS(O)₂-, (alquil)₂NS(O)₂-, aril- NHS(O)₂-, alquil(aril) - NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril- NHS(O)₂-, aralquil- NHS(O)₂-, heteroaralquil- NHS(O)₂- y similares.

- 5 El término "sulfonamido" se refiere a alquil-S(O)₂- NH-, aril-S(O)₂- NH-, aralquil-S(O)₂- NH-, heteroaril-S(O)₂- NH-, heteroaralquil-S(O)₂- NH-, alquil-S(O)₂- N(alquil) -, aril-S(O)₂- N(alquil) -, aralquil-S(O)₂- N(alquil) -, heteroaril-S(O)₂- N(alquil) -, heteroaralquil-S(O)₂- N(alquil) - y similares.

El término "sulfonilo" se refiere a alquililsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquilsulfonilo y similares.

- 10 El término "sulfonato" o "sulfoniloxi" se refiere a alquil-S(O)₂-O-, aril-S(O)₂-O-, aralquil-S(O)₂-O-, heteroaril-S(O)₂-O-, heteroaralquil-S(O)₂-O- y similares.

- 15 El término "amino opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo amino primario o secundario que puede estar sustituido opcionalmente por un sustituyente tal como acilo, sulfonilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, carboxicarbonilo, carbamoilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo y similares.

- 20 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos aromáticos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción de anillo, tales como grupos fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con uno a cinco sustituyentes tales como alquilo, trifluorometilo, halo, hidroxilo, alcoxi, acilo, alcanilo, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfonato, heterociclilo y similares.

El término "arilo monocíclico" se refiere un fenilo opcionalmente sustituido tal como se describió bajo arilo.

El término "aralquil" se refiere a un grupo arilo enlazado directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

El término "aralcanoilo" se refiere a aralquil-C(O)-.

El término "aralquiltio" se refiere a aralquil-S-.

- 25 El término "aralcoxi" se refiere a un grupo arilo enlazado directamente a través de un grupo alcoxi.

El término "arilsulfonilo" se refiere a aril-S(O)₂-.

El término "ariltio" se refiere a aril-S-.

El término "aroiilo" se refiere a aril-C(O)-.

El término "aroilamino" se refiere a aril-C(O)- NH-.

- 30 El término "ariloxicarbonilo" se refiere a aril-O-C(O)-.

- 35 El término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico no aromático parcial o completamente saturado opcionalmente sustituido aromático, el cual es un monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros el cual es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde el nitrógeno y los heteroátomos de azufre también pueden estar opcionalmente oxidados. El grupo heterocíclico puede estar enlazado a un heteroátomo o a un átomo de carbono.

- 40 Grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, 1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo y similares.

- Grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, dihidroidolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indblizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, benzodiazepinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]-piridinil] o furo[2,3-b]piridinil), dihidroisoindolilo, 1,3-dioxo- 1,3-dihidroisoindol-2-ilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo- quinazolinil), ftalazinilo y similares.
- Grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, dibenzoazepinilo, ditienoazepinilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xanthenilo, carbolinilo y similares.
- El término "heterociclilo" incluye grupos heterocíclicos sustituidos. Grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a grupos heterocíclicos que están sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los siguientes:
- (a) alquilo opcionalmente sustituido;
 - (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
 - (c) halo;
 - (d) oxo (i.e. =O);
 - (e) amino opcionalmente sustituido, alquilamino o dialquilamino;
 - (f) alcoxi;
 - (g) cicloalquil;
 - (h) carboxilo;
 - (i) heterociclooxi;
 - (j) alcoxycarbonilo, tal como alcoxycarbonilo inferior no sustituido;
 - (k) mercapto;
 - (l) nitro;
 - (m) ciano;
 - (n) sulfamoilo o sulfonamido;
 - (o) alquilcarboniloxi;
 - (p) arilcarboniloxi;
 - (q) ariltio;
 - (r) ariloxi;
 - (s) alquiltio;
 - (t) formil;
 - (u) carbamoilo;
 - (v) aralquil; y
 - (w) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino o halo.
- El término "heterocicloxi" denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático, por ejemplo arilo monocíclico o bicíclico tale como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, y similares, opcionalmente sustituido con e.g. alquilo inferior, alcoxi inferior o halo.

5 El término "heteroarilsulfonilo" se refiere a heteroaril-S(O)₂-.

El término "heteroariloilo" se refiere a heteroaril-C(O)-.

El término "heteroarilamino" se refiere a heteroaril-C(O)NH-

El término "heteroaralquil" se refiere a un grupo heteroarilo enlazado a través de un grupo alquilo.

El término "heteroaralcanoilo" se refiere a heteroaralquil-C(O)-.

10 El término "heteroaralcanoilamino" se refiere a heteroaralquil-C(O)NH-.

El término "acilo" se refiere a alcanilo, cicloalcanoilo, aroilo, heteroarilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo y similares.

El término "aciloxi" se refiere a alcaniloxi, cicloalcaniloxi, aroiloxi, heteroariloxi, aralcaniloxi, heteroaralcaniloxi y similares.

15 El término "acilamino" se refiere a alcanilamino, cicloalcanilamino, aroilamino, heteroarilamino, aralcanilamino, heteroaralcanilamino y similares.

El término "carboxi esterificado" se refiere a alcocarbonilo, cicloalcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heterociclooxicarbonilo y similares opcionalmente sustituidos.

20 Sales farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto de la presente invención se refiere a sales formadas con bases, a saber sales catiónicas tales como sales de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, así como sales de amonio, tales como sales de amonio, trimetilamonio, dietilamonio y tris(hidroximetil)metilamonio, y sales con aminoácidos.

De la misma forma las sales de adición ácida, tales como las formadas con ácidos minerales, ácidos orgánicos carboxílicos y ácidos orgánicos sulfónicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metanosulfónico, pueden estar provistas como grupo básico, tal como piridilo, constituyendo parte de la estructura.

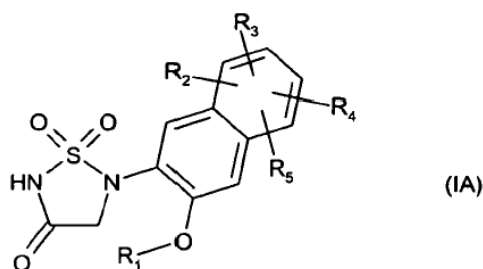
25 Tal como se describió anteriormente, la presente invención proporciona derivados de 1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que contienen el mismo.

Se prefieren compuestos de la fórmula (I), designados como el grupo A, donde.

Q combinado junto con los átomos de carbono a los cuales está enlazado forma un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros aromático o parcial o completamente saturado;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se prefieren compuestos en el grupo A que tiene la fórmula



en donde

R₁ es hidrógeno, -C(O)R₆, -C(O)NR₇R₈ o -C(O)OR₉ en los cuales

5 R₆ y R₇ independientemente uno de otro son, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

10 R₈ y R₉ independientemente uno de otro son, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

20 R₂, R₃, R₄ y R₅ independientemente uno de otro son, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, alqueno, alquino o (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueno, alquino, aralcoxi, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquil-O-, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado enlazado a través de un puente de oxígeno, en donde dicho grupo monocíclico de 4 a 7 miembros tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono ; o

25 R₂ y R₃ son alqueno los cuales junto con los átomos de anillo a los cuales están enlazados forman un anillo fusionado de 5 a 7 miembros;

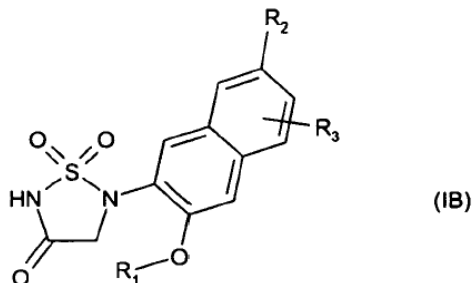
30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren compuestos de la fórmula (IA) en donde

R₄ y R₅ son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Adicionalmente se prefieren compuestos de la fórmula (IA) que tienen la fórmula



35 en donde

R₁ es hidrógeno, -C(O)R₆, -C(O)NR₇R₈ o -C(O)OR₉ en los cuales

40 R₆ y R₇ independientemente uno de otro son, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo

opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

- 5 R_8 y R_9 independientemente uno de otro son, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

- 15 R_2 y R_3 independientemente uno de otro son, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, alquenilo, alquinilo o (C_{1-8})alquilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alquenilo, alquinilo, aralcoxi, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquil-O-, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado enlazado a través de un puente de oxígeno, en donde dicho grupo monocíclico de 4 a 7 miembros tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 25 Se prefieren compuestos de la fórmula (IB) en donde

R_2 es $-Y-(CH_2)_n-CR_{10}R_{11}-(CH_2)_m-X$ en los cuales

Y es oxígeno o $S(O)_q$ en los cuales q es cero o un entero de 1 o 2; o

Y es trans $CH=CH$; o

Y está ausente;

- 30 n es un entero de 1 to 6;

R_{10} y R_{11} independientemente uno de otro son, hidrógeno o alquilo inferior; o

R_{10} y R_{11} combinados son alquileo los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo de 3 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 o 2;

- 35 X es hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, carbamoilo, ciano, trifluorometilo, carboxi libre o esterificado, arilo monocíclico o un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Adicionalmente se prefieren compuestos de la fórmula (IB) en donde

- 40 R_3 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Adicionalmente se prefieren también compuestos de fórmula (IB) en donde

n es un entero de 2 o 3;

R_{10} y R_{11} independientemente uno de otro son, hidrógeno o alquilo inferior;

m es cero o 1;

X es hidroxilo, carbamilo, ciano, trifluorometilo, carboxi libre o esterificado, arilo monocíclico o un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más se prefieren compuestos de la fórmula (IB) en donde

Y está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Aun más se prefieren compuestos de la fórmula (IB) en donde

n es 3;

R_{10} y R_{11} son alquilo inferior;

m es cero o 1;

X es hidroxilo, ciano o carboxi libre o esterificado;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Mayormente se prefieren compuestos de la fórmula (IB) en donde

R_{10} y R_{11} son metilo;

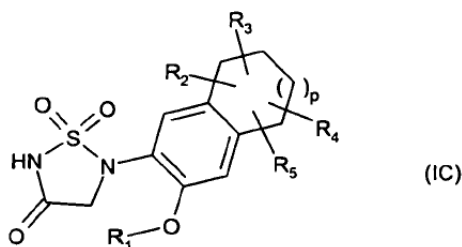
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Especialmente se prefieren compuestos de la fórmula (IB) en donde

20 R_1 es hidrógeno o $-C(O)R_6$ en los cuales R_6 es arilo monocíclico

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren también compuestos en el grupo A que tienen la fórmula



en donde

25 R_1 es hidrógeno o $-C(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$ o $-C(O)OR_9$ en los cuales

R_6 y R_7 independientemente uno de otro son, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico

30

de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

5 R₈ y R₉ independientemente uno de otro son, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, di alquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

10 R₂, R₃, R₄ y R₅ independientemente uno de otro son, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, alquenilo, alquinilo o (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alquenilo, alquinilo, aralcoxi, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquil-O-, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado enlazado a través de un puente de oxígeno, en donde dicho grupo monocíclico de 4 a 7 miembros tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono ; o

R₂ y R₃ combinados son alquilenos los cuales junto con los átomos de anillo al cual están enlazados forman un anillo fusionado de 3 a 7 miembros; o

25 R₂ y R₃ combinados son un alquilenos los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo espirocíclico de 3 a 7 miembros;

p es cero o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren compuestos de la fórmula (IC) en donde

R₄ y R₅ son hidrógeno;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren también compuestos de la fórmula (IC) en donde

R₂ y R₃ independientemente uno de otro son, hidrógeno, halógeno o (C₁₋₄)alquilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

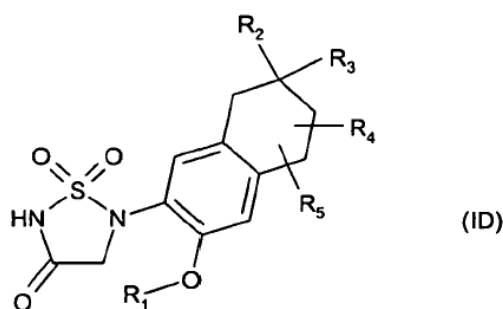
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Se prefieren también compuestos de la fórmula (IC) en donde

p es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Adicionalmente se prefieren compuestos de la fórmula (IC) que tienen la fórmula



en donde

R₁ es hidrógeno o -C(O)R₆, -C(O)NR₇R₈ o -C(O)OR₉ en los cuales

5 R₆ y R₇ independientemente uno de otro son, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

15 R₈ y R₉ independientemente uno de otro son, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

20 R₂, R₃, R₄ y R₅ independientemente uno de otro son, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, alquenilo, alquinilo o (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alquenilo, alquinilo, aralcoxi, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquil-O-, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado enlazado a través de un puente de oxígeno, en donde dicho grupo monocíclico de 4 a 7 miembros tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono ;

30 o R₂ y R₃ combinados son un alquileo los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo espirocíclico de 3 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren compuestos de la fórmula (ID) en donde

R₄ y R₅ son hidrógeno;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren también compuestos de la fórmula (ID), designados como grupo B, en donde

R₂ y R₃ independientemente uno de otro son, hidrógeno, halógeno o (C₁₋₄)alquilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren compuestos en el grupo B en donde

R_1 es hidrógeno o $-C(O)R_6$ en los cuales R_6 es arilo monocíclico

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren también compuestos de la fórmula (ID), designados como grupo C, en donde

- 5 R_2 y R_3 combinados son un alquileo los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo espirocíclico de 3 a 5 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren compuestos en el grupo C, en donde

R_1 es hidrógeno o $-C(O)R_6$ en los cuales R_6 es arilo monocíclico

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren también compuestos de la fórmula (ID), designados como el grupo D, en donde

R_2 es $-Y-(CH_2)_n-CR_{10}R_{11}-(CH_2)_m-X$ en los cuales

Y es oxígeno o $S(O)_q$ en los cuales q es cero o un entero de 1 o 2; o

Y es trans $CH=CH$; o

- 15 Y está ausente;

n es un entero de 1 to 6;

R_{10} y R_{11} independientemente uno de otro son, hidrógeno o alquilo inferior; o

R_{10} y R_{11} combinados son alquileo los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo de 3 a 7 miembros;

- 20 m es cero o un entero de 1 o 2;

X es hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, carbamoilo, ciano, trifluorometilo, carboxi libre o esterificado, arilo monocíclico o un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 25 Se prefieren compuestos en el grupo D en donde

R_3 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Adicionalmente se prefieren compuestos en el grupo D en donde

n es un entero de 2 o 3;

- 30 R_{10} y R_{11} independientemente uno de otro son, hidrógeno o alquilo inferior;

m es cero o 1;

X es hidroxilo, carbamoilo, ciano, trifluorometilo, carboxi libre o esterificado, arilo monocíclico o un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más preferidos son compuestos en el grupo D en donde

Y está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Aun más preferidos son compuestos en el grupo D en donde

n es 3;

R₁₀ y R₁₁ son alquilo inferior;

m es cero o 1;

X es hidroxilo, ciano o carboxilo libre o esterificado;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Mayormente preferidos son compuestos en el grupo D en donde

R₁₀ y R₁₁ son metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Especialmente preferidos son compuestos en el grupo D en donde

15 R₁ es hidrógeno o -C(O)R₆ en los cuales R₆ es anillo monocíclico

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realizaciones particulares de la invención son:

5-(3,6-Dihidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(3,7- Dihidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio;

20 5-(7- Bromo-3-hidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(7- Etil-3-hidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-{3-Hidroxilo-7- [2-(4-metoxifenilo) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-{3-Hidroxilo-7- [2-(4-trifluorometilfenilo) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-{3-Hidroxilo-7- [2-(3-metoxifenilo) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

25 5-{3-Hidroxilo-7- (4-metilpentilo) - Naftalen-2-il} -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

ácido {3-[6-Hidroxilo-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il)naftalen-2-il] -fenilo}-acético;

5-(3-Hidroxilo-7- fenilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

ácido 3-[6-Hidroxilo-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -benzoico;

5-{3-Hidroxilo-7- (3-trifluorometoxifenilo) - Naftalen-2-il} -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

30 {3-[6-Hidroxilo-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenilo}acetonitrilo;

- 5-[3-Hidroxi-7- (3-hidroximetilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 ácido 3-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-propiónico;
 6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-carbonitrilo;
 3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -benzonnitrilo;
- 5 5-[7- (3,3-Dimetilbutil) -3-hidroxinaftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[3-Hidroxi-7- (3-trifluorometilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 ácido 3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -benzoico etil éster;
 5-[3-Hidroxi-7- (3-metanesulfonilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 3-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-propionitrilo;
- 10 5-[3-Hidroxi-7- (3-metoximetilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-(7- Furan-3-il-3-hidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 N-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-metanesulfonamida;
 5-[7- (2-Fluorofenil) -3-hidroxinaftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-(3-Hidroxi-7- o-tolilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 5-(3-Hidroxi-7- penti)naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-(3-Hidroxi-7- propilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[3-Hidroxi-7- (tetrahidrofuran-3-il) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 ácido {3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-acético etil éster;
 ácido 3-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-propiónico etil éster;
- 20 ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico etil éster;
 ácido 4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetil-butírico;
 5-[3-Hidroxi-7- ((S)-4-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilbutironitrilo;
 ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilpentanoico etil éster;
- 25 5-[3-Hidroxi-7- (3-metilbutil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanenitrilo;
 ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico;
 5-[3-Hidroxi-7- (5-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 2-Hidroxi-6-{2-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -etoxi}- N,N-dimetilbenzamida;
- 30 2-Hidroxi-6-{4-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -butoxi}- N,N-dimetilbenzamida;

ES 2 381 280 T3

- 5-{3-Hidroxi-7- [3-(2-hidroxi-etoxi)-propil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- [2-(2-metoxifenil) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- (5-oxohexil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{7- [3-(3,5-Dimetilpirazol-1-il) -propil] -3-hidroxi- Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 5-{3-Hidroxi-7- [3-(2-oxociclohexil) -propil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- [4-hidroxi-4-(tetrahidrofuran-2-il) -butil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- [1-(2-oxopirrolidin-1-il) -etil]naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- (3-fenilpropil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona ;
- 5-{3-Hidroxi-7- (3-pentafluorofenilpropil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 10 2-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -propil}benzoniitrilo;
- 5-{3-Hidroxi-7- ((R)-4-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- (4-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- (4-hidroxi-3-metilbutil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{7- (4-Etil-4-hidroxi-hexil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 5-{3-Hidroxi-7- (4-hidroxi-heptil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- [3-(1-hidroxiciclohexil) -propil] - Naftalen-2-il}-1,1,1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico;
- 5-{3-Hidroxi-7- [2-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanenitrilo;
- 20 5-{3-Hidroxi-7- [3-(2-hidroxiciclohexil) -propil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico metil éster;
- 5-{3-Hidroxi-7- (5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-metilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- ácido Acético 4-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilo butil éster;
- 5-{3-Hidroxi-7- (5,5,5-trifluoro-4-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 25 5-{3-Hidroxi-7- (4-hidroxi-4-metilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(7- Ciclopentil-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(7- Ciclohexil-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- (3-metilsulfanilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- ((E)-4-hidroxi-4-metilpent-1-enil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 30 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -tiofeno-2-carbonitrilo;

- ácido {3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -bencil}-carbámico metil éster;
- (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pent-4-en nitrilo;
- ácido (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2metilpent-4-enoico etil éster;
- ácido (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il)naftalen-2-il] -2-metilpent-4-enoico;
- 5 ácido (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pent-4-enoico;
- ácido isopropil éster 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico;
- ácido metil éster 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilpentanoico;
- ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilpentanoico;
- 5-[7- (4,5-Dihidroxi-4,5-dimetilhex-1-enil) -3-hidroxinaftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 10 5-[7- (4,5-Dihidroxi-4,5-dimetilhexil) -3-hidroxinaftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[7- (4,4-Dimetilpentil) -3-hidroxinaftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- ácido Benzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido 2,2-Dimetilpropiónico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido propiónico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- 15 ácido 2-Etilbutírico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido Hexanoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido 2-Acetoxi-benzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido Pentanoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido Acético 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- 20 ácido 3-Metilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido 2-Metilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido 4-Butilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido Ciclohexanecarboxílico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido 4- tert-Butilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- 25 ácido 2,2-Dimetilpropiónico 6-(3-cianofenil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido Benzoico 6-(4-etoxicarbonylbutil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido Benzoico 6-(3-metilbutil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido Benzoico 6-((E)-4-hidroxi-4-metilpent-1-enil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- ácido Benzoico 6-metil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- 30 ácido Benzoico 6-(5-hidroxi-4,4-dimetilpentil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;

- 5-[3-Hidroxi-7- (5-hidroxi-4,4-dimetilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3,6-Dihidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 5-(6-Etoxi-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-7- metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-7,7- dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-7- trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-7- isopropil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 10 5-(7- Etil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(7,7- Dietil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-7,7- dipropil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(6'-Hidroxi-3',4'-dihidro-1'H-spiro[ciclopentane-1,2'- Naftalen]-7'-il)1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido;
- 5-((S)-7- Etil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico metil éster;
- ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico;
- 5-(6-Hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(6-Hidroxiindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 20 5-(6-Hidroxi-2,2-dimetilindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(6-Hidroxi-2-metilindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- ácido Benzoico 6,6-dimetil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster;
- ácido Benzoico (S)-6-etil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster;
- 6-etil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster;
- 25 ácido Benzoico 6,6-dietil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster;
- ácido Benzoico 2,2-dimetil-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - indan-5-il éster;
- 5-(3-Aliloxi-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1 H-indol-2-carboxílico etil éster sal de potasio;
- ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1 H-indol-2-carboxílico 3-metil-butil éster;
- 30 ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1 H-indol-2-carboxílico isobutil éster;
- ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1 H-indol-2-carboxílico; y

5-(7-Hidroxi-3-metoxi-2-oxo-2 H-cromen-6-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-[3-Hidroxi-7- ((E)-propenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-3-ona;

5-(3-Hidroxi-7- vinil- Naftalen-2-il) -1,1-dioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-3-ona;

ácido 4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -butírico metil éster;

5 5-[3-Hidroxi-7- [3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propil] - Naftalen-2-il]-1,1-dioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-3-ona;

ácido 4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -butírico;

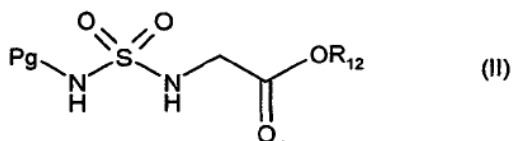
5-[3-Hidroxi-7- (3-fenil-propil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-3-ona;

ácido 3-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2il] -fenil}-propiónico;

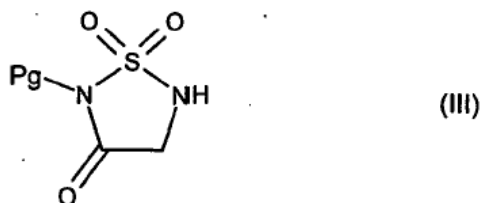
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Los compuestos de la invención que dependen de la naturaleza de los sustituyentes pueden poseer uno o más centros asimétricos. Los diastereómeros, enantiómeros e isómeros geométricos resultantes son abarcados por la presente invención.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse partiendo, por ejemplo, con la ciclización de los compuestos de la fórmula



15 donde Pg es un grupo protector de N apropiado tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o 2-trimetilsililetilo, y R₂ es hidrógeno para producir compuestos de la fórmula

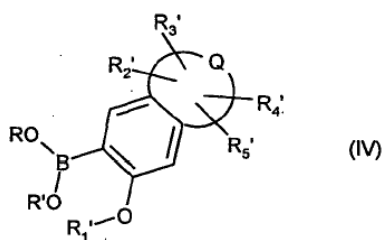


20 donde Pg tiene un significado como se definió aquí más arriba, para tratamiento con un agente de acoplamiento tal como diisopropilo carbodiimida (DIC) o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato(EDCI) en presencia de una base tal como trietilamina (TEA) o N-metilmorfolina (NMM) en un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF) o diclorometano (DCM). La reacción puede llevarse a cabo en la presencia de un aditivo tal como hidroxibenzotriazol (HOBT).

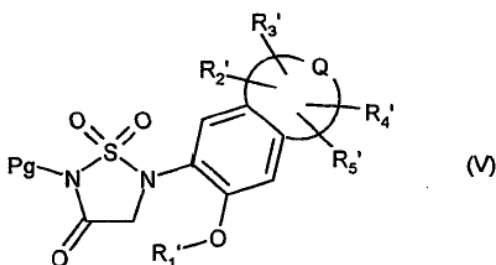
25 Los compuestos de la fórmula (II) donde R₁₂ es hidrógeno pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula (II) donde R₁₂ es un grupo alquilo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, compuestos de la fórmula (II) en la cual R₁₂ es metilo o etilo pueden tratarse con una base acuosa tal como hidróxido de sodio o potasio en un solvente orgánico tal como THF, 1,4-dioxano, metanol (MeOH) o etanol (EtOH) para producir compuestos de la fórmula (II) donde R₁₂ es hidrógeno, o compuestos de la fórmula (II) en la cual R₁₂ es t-butilo pueden tratarse con un ácido tal como ácido clorhídrico (HCl) o ácido trifluoroacético (TFA) en un solvente orgánico tal como DCM o acetato de etilo (EtOAc) para producir compuestos de la fórmula (II) donde R₁₂ es hidrógeno.

30 Compuestos de la fórmula (II) donde R₁₂ es un grupo alquilo tal como metilo, etilo o t-butilo y similares, pueden obtenerse de forma análoga a un procedimiento de la literatura descrito por Ducry et al. in Helvetica Chimica Acta, 1999, 82, 2432.

Los compuestos resultantes de la fórmula (III) donde Pg tiene un significado tal como se define aquí pueden acoplarse con una variedad de derivados de ácido borónico de la fórmula



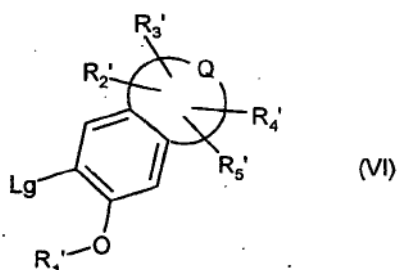
- 5 donde R₁' , R₂' , R₃' , R₄' , y R₅' tienen significados como se definió aquí para esos mismos, y los grupos R₅' son grupos convertibles a R₁ , R₂ , R₃ , R₄ y R₅ respectivamente y R y R' son hidrógeno o alquilo inferior, o R y R' combinados son alquileo los cuales junto con los átomos de boro y oxígeno forman un anillo de 5 o 6 miembros, en presencia de un catalizador de cobre tal como acetato de cobre (II) y una base tal como carbonato de cesio (II) (Cs₂CO₃) o TEA en un solvente orgánico tal como THF, 1,4-dioxano o DCM para formar compuestos de la fórmula



- 10 donde Pg, R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y R₅' tienen significados tal como se definen aquí para R₁ , R₂ , R₃ , R₄ y R₅ , o R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y R₅' son grupos convertibles a R₁ , R₂ , R₃ , R₄ y R₅ , respectivamente. Alternativamente, los compuestos de la fórmula (III) pueden ser acoplados con un derivado de boroxina correspondiente a un derivado del ácido borónico de la fórmula (IV) tal como se describe, por ejemplo, por parte de Chan et al. in Tet. Lett. 2003, 44, 3863

- 15 Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos, o si son novedosos, pueden prepararse utilizando métodos bien conocidos en la técnica, o tal como se ilustra aquí en los ejemplos, o con modificaciones de los mismos.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (v), donde R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y R₅' tienen significados como los definidos aquí para R₁ , R₂ , R₃ , R₄ y R₅ , o R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y R₅' son grupos convertibles a R₁ , R₂ , R₃ , R₄ y R₅ , respectivamente, pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (III) donde Pg tiene un significado tal como se definió aquí con compuestos de la fórmula

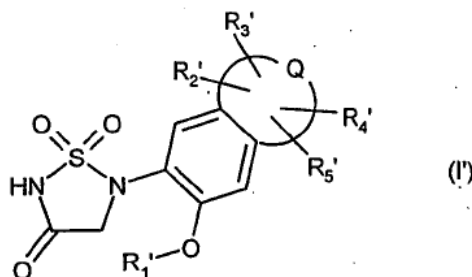


- 20 donde Lg representa un grupo saliente tal como un haluro o trifluorometanosulfonato, preferiblemente fluoruro o cloruro, y R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y R₅' tienen significados como los definidos aquí para R₁ , R₂ , R₃ , R₄ y R₅ , o R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y R₅' son grupos convertibles a R₁ , R₂ , R₃ , R₄ y R₅ , respectivamente, utilizando condiciones bien conocidas en la técnica o usando métodos descritos aquí o modificaciones de los mismos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula
- 25 (III) puede ser tratado primero con una base tal como Cs₂CO₃ , o amida de sodio, litio o potasio de bis(trimetilsililo) en un solvente orgánico inerte tal como THF o 1,4-dioxano, seguido por reversión con un compuesto de la fórmula (VI) a una temperatura que varíe desde temperatura ambiente (RT) hasta 110°C.

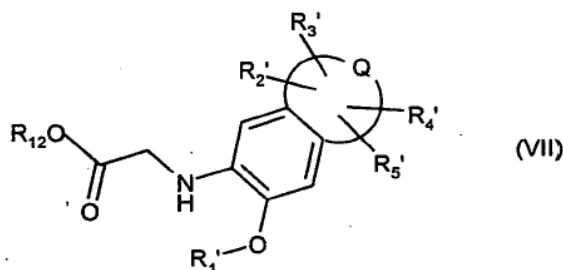
Los compuestos de la fórmula (VI) son conocidos, o si son novedosos, pueden prepararse utilizando métodos bien conocidos en la técnica, o tal como se ilustran aquí en los Ejemplos, o modificaciones de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (V) donde Pg , R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y R₅' tienen significados como los definidos aquí para R₁, R₂,

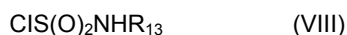
- 5 R₃, R₄ y R₅, o R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y R₅' son grupos convertibles a R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅, respectivamente, pueden convertirse en compuestos de la fórmula



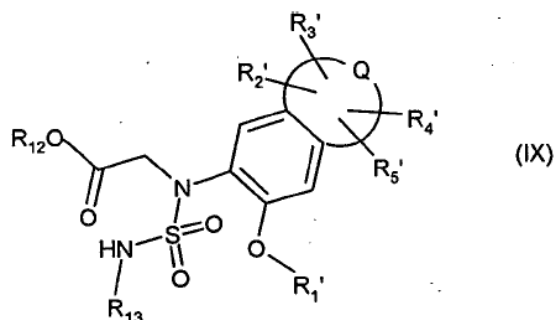
- 10 por eliminación del grupo protector de N de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, en particular cuando Pg es un grupo 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio o carbono en un solvente orgánico polar tal como MeOH o EtOAc, o por tratamiento con un ácido tal como TFA en un solvente orgánico tal como DCM, preferiblemente en la presencia de un aditivo tal como t-butildimetilsilano o trietilsilano, o en particular cuando el Pg es un grupo trimetilsililetilo que utiliza un reactivo de fluoruro tal como tetra- N-butilamoniofluoruro en un solvente orgánico tal como THF o 1,4-dioxano. Además los
- 15 compuestos de la fórmula (I') donde R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅, o R₁' , R₂' , R₃' , R₄' y R₅' son grupos convertibles a R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅, respectivamente, pueden prepararse condensando compuestos de la fórmula



donde R₁₂ tienen un significado tal como el descrito aquí anteriormente, con análogos de cloruro de sulfamilo de la fórmula



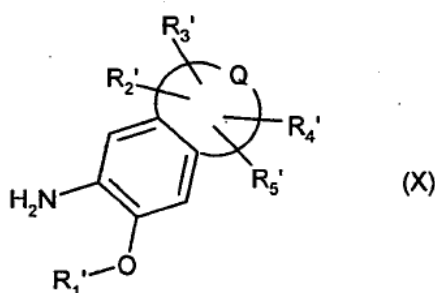
- 20 donde R₁₃ es hidrógeno o alcóxicarbonilo tal como t-butoxicarbonilo o 2-trimetilsililetoxicarbonilo en presencia de una base tal como TEA o NMM en un solvente orgánico tal como acetonitrilo (MeCN), DCM o THF para formar compuestos de la fórmula IX)



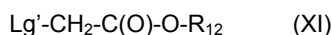
donde R_{12} y R_{13} tienen significados tal como se definieron aquí, y R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y R_5' tienen significados como los definidos aquí para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , o R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y R_5' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , respectivamente.

5 Los compuestos de la fórmula (VIII) donde R_{13} es alcocarbonilo pueden obtenerse haciendo reaccionar isocianato de clorosulfonilo con el alcohol apropiado en un solvente orgánico tal como MeCN, DCM o THF.

Los compuestos de la fórmula (VII) pueden ser preparados utilizando métodos bien conocidos en la técnica o de acuerdo con métodos descritos aquí o modificaciones de los mismos, por ejemplo, bajo condiciones de aminación reductiva, o de acuerdo con el método descrito por Tohru Fukuyama et al. in Tet. Lett., 1997, 38 (33), 5831; o haciendo reaccionar aminas de la fórmula



10 donde R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y R_5' tienen significados como los definidos aquí para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , o R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y R_5' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , respectivamente, con un acetato de la fórmula



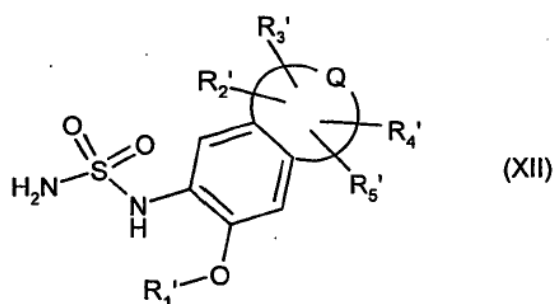
15 donde Lg' y R_{12} tienen significados tal como se definió aquí, en presencia de una base tal como TEA o NMM en un solvente inerte tal como THF o 1,4-dioxano.

Aminas de la fórmula (X) son conocidas, o si son novedosas, pueden obtenerse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, o tal como se describe aquí en los ejemplos ilustrativos o utilizando modificaciones de los mismos.

20 Los compuestos de la fórmula (IX), donde R_{12} tiene un significado tal como se define aquí, y R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y R_5' tienen significados como los definidos aquí para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , or- R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y R_5' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , respectivamente, y R_{13} es alcocarbonilo pueden convertirse en compuestos de la fórmula (IX) donde R_{13} es hidrógeno de acuerdo con métodos conocidos en la técnica o utilizando métodos descritos aquí o modificaciones de los mismos, por ejemplo, compuestos de la fórmula (IX) donde R_{13} es t-butoxicarbonilo pueden tratarse con un ácido tal como TFA, puro o en cualquier solvente orgánico extrínseco tal como DCM, o compuestos de la fórmula (IX) donde R_{13} es 2-trimetilsililetoxicarbonilo pueden ser tratados con un reactivo de fluoruro tal como tetra- N-butilamonio fluoruro en un solvente orgánico tal como THF o 1,4-dioxano para producir compuestos de la fórmula (IX) donde R_{13} es hidrógeno.

30 Los compuestos de la fórmula (IX) donde R_{12} tiene un significado tal como se define aquí, y R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y R_5' tienen significados como los definidos aquí para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , o R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y R_5' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , respectivamente, y R_{13} es hidrógeno pueden ciclizarse para formar compuestos de la fórmula (I') utilizando métodos y condiciones bien conocidos en la técnica o como se ilustra con los ejemplos aquí o modificaciones de los mismos.

35 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (IX) donde R_{12} tiene un significado tal como se define aquí; R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y R_5' tienen significados como los definidos aquí para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , o R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y R_5' son grupos convertibles a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , respectivamente; y R_{13} es hidrógeno, pueden obtenerse primero condensando aminas de la fórmula (X) con sulfamida en una solución acuosa y en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio en (NaHCO_3) a una temperatura elevada, preferiblemente en el punto de ebullición de la solución, para producir compuestos de la fórmula



5 donde R_1' , R_2' , R_3' , R_4' y R_5' tienen significados como los definidos aquí para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , o R_1' , R_2 , R_3' , R_4' y R_5' son grupos convertibles a R_1' , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , respectivamente. El compuesto de la fórmula (XII) puede ser convertido entonces en un compuesto de la fórmula (IX) en la cual R_{13} es hidrógeno por la reacción con acetatos de la fórmula (XI) en la presencia de una base tal como hidruro de sodio en un solvente orgánico tal como THF o DMF.

10 En compuestos de partida e intermediarios que van a ser convertidos en los compuestos de la invención de una forma descrita aquí, los grupos funcionales presentes, tales como los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, están protegidos opcionalmente por grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Grupos protectores amino, tiol, carboxilo e hidroxilo son aquellos que pueden convertirse bajo condiciones suaves en el amino, tiol, carboxilo o hidroxilo amino libre sin que el marco molecular sea destruido o tome lugar otras reacciones laterales no deseadas.

15 El propósito de introducir grupos protectores es proteger los grupos funcionales de reacciones no deseadas con los componentes de la reacción bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y escogencia de grupos protectores para una reacción particular es conocida para las personas experimentadas en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional para ser protegida (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual los sustituyentes es una parte y las condiciones de reacción.

20 Grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones y su introducción y eliminación se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York (1973); y Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley y Sons, Inc, New York (1999).

25 Las reacciones anteriormente mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con métodos estándar, en presencia o ausencia de un diluyente, preferente puesto que son inertes a los reactivos y solventes de los mismos, o catalizadores, condensando o dichos otros agentes respectivamente y/o atmósfera inerte, a temperaturas bajas, temperatura ambiente o temperatura elevada (preferiblemente en o cerca al punto de ebullición de los solventes usados), y a una presión atmosférica o superatmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos se definen en los Ejemplos ilustrativos anexos.

30 La invención incluye adicionalmente cualquier variante del presente proceso, en la cual un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de la misma se utiliza como material de partida y las etapas restantes son trasladadas, en las cuales se formen materiales de partida in situ bajo las condiciones de reacción, o en las cuales donde los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodos ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los intermediarios pueden convertirse también uno en otro de acuerdo con métodos generalmente conocidos per se.

35 Dependiendo de la escogencia de materiales de partida y métodos, los nuevos compuestos pueden estar en la forma de uno de los isómeros posibles o mezclas de los mismos, por ejemplo, tales como isómeros sustancialmente puros geométricos (cis o trans), isómeros ópticos (enantiómeros, antípodos), racematos o mezclas de los mismos. Los isómeros posibles antes dichos o mezclas de los mismos están dentro de la mira de esta invención.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

40 Cualquier racemato resultante de los productos finales o intermediarios puede resolverse en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo por separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. Los intermediarios de ácido carboxílico pueden resolverse así en sus antípodos ópticos por ejemplo por cristalización fraccionada de las

sales D- o L-(alfa-metilbencilamina, cinchonidina, cinchonina, quinina, quinidina, efedrina, deshidroabietilamina, brucina o estricnina). Los productos racémicos también pueden ser resueltos por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión utilizando un adsorbente quiral.

5 Finalmente, los compuestos de la invención se obtienen bien sea en la forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos si hay presentes grupos formadores de sales.

10 En particular, el grupo NH- de la unidad estructural 1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona, puede convertirse en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Las sales pueden formarse utilizando métodos convencionales, ventajosamente en presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior, A partir de las soluciones de este último, las sales pueden precipitarse con éteres, por ejemplo dietiléter. Las sales resultantes pueden convertirse en los compuestos libres por tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también pueden ser utilizadas para la purificación de los compuestos obtenidos.

15 Los compuestos de la invención que tienen grupos básicos pueden convertirse en sales de adición ácida, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o halohídrico, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos (C₁₋₄) alcanocarboxílico los cuales, por ejemplo, son no sustituidos o sustituidos por halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos (C₁₋₄)alquilsulfónicos (por ejemplo ácido metanosulfónico) o ácidos arilsulfónicos que son no sustituidos o sustituidos (por ejemplo por halógenos). Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido maleico.

25 Los derivados profármacos de cualquier compuesto de la presente invención son derivados de dichos compuestos que después de la administración liberan el compuesto original in vivo a través de algunos procesos químicos o fisiológicos, por ejemplo, un profármaco al ser llevado al pH fisiológico o a través de una acción enzimática es convertido en el compuesto original. Derivados profármacos de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de los ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, donde acilo tiene un significado tal como se definió aquí. Se prefieren los derivados de ésteres farmacéuticamente aceptables convertibles por solvolisis bajo condiciones fisiológicas al ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferiores, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferiores, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferiores mono o disustituidos, 30 tales como los ésteres de ω-(amino, mono o dialquilamino inferior, alcoxycarbonilo inferior), de alquilo inferiores, los ésteres α-(alcoholhidroxi inferior, alcoxycarbonilo inferior o dialquilaminocarbonilo inferior) alquilo inferiores, tales como el éster de pivaloiloximetilo, y similares utilizados convencionalmente en la técnica.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

35 Tal como se describe aquí anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de las PTPasas y, así, pueden ser empleados para el tratamiento de condiciones mediadas por las PTPasas. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser empleados para el tratamiento de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 incluyendo dislipidemia, por ejemplo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia y otros trastornos donde la resistencia a la insulina está indicada. Además, los compuestos de la presente invención pueden emplearse para tratar cáncer (tales como cáncer de próstata o seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune.

45 De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la fórmula (I) pueden emplearse para el tratamiento de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, insuficiencia renal (diabética y no diabética), nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular proteinuria de enfermedad renal primaria, retinopatía diabética, obesidad, todos los tipos de fallos cardíacos incluyendo fallo cardíaco o congestivo agudo y crónico, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía hipertrófica; miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial y agitaciones atriales, hipertensión, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, hipertensión vascular renal, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, angina pectoris (bien sea inestable o estable), infarto del miocardio y sus secuelas, lesión por isquemia/reperfusión, remodelación vascular con detrimento incluyendo restenosis vascular, manejo de otros trastornos vasculares incluyendo migraña, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud, síndrome de 50 intestino irritable, pancreatitis, cáncer (tal como cáncer de próstata o seno), osteoporosis, esclerosis múltiple, apoplejía, lesiones de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, Parkinson y trastornos de poliglutamina tales como Huntington y ataxia espinocerebelar, enfermedades infecciosas y

enfermedades que involucran inflamación del sistema inmune y enfermedades que involucran la degeneración muscular.

5 La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas adecuadas para administración entérica, tales como oral o rectal; la administración transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de PTPasa, en particular, la actividad de PTP-1B y TC PTP. Tales condiciones incluyen por ejemplo, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 incluyendo dislipidemia, por ejemplo hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia y otros trastornos donde esté indicada la resistencia a la insulina. Además, los compuestos de la presente invención pueden emplearse para tratar cáncer (tales como cáncer de próstata o seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran la inflamación del sistema inmune.

20 Así, los compuestos farmacológicamente activos de la invención pueden emplearse para manufactura de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de los mismos y conjunción o mezcla con excipientes o vehículos adecuados bien sea para aplicación entérica o parenteral. Se prefieren tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, sales de magnesio o calcio y/o polietilén glicol; para tabletas también

25 c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes. Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas.

30 Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Tales composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, preferiblemente de forma aproximada 1-50% del ingrediente activo.

35 Formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Vehículos ventajosos incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De forma característica, los dispositivos transdérmicos son en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una rata controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, y medios para acelerar el dispositivo a la piel.

40 De acuerdo con lo anterior, se describen aquí composiciones farmacéuticas tales como las descritas anteriormente para el tratamiento de condiciones mediadas por las PTPasas, preferiblemente, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 incluyendo dislipidemia, por ejemplo hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia y otros trastornos donde está indicada la resistencia a la insulina. Además, los compuestos de la presente invención pueden emplearse para tratar cáncer (tales como cáncer de próstata o cáncer de seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune.

50

De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee composiciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente para el tratamiento de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, insuficiencia renal (diabética y no diabética), nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, retinopatía diabética, obesidad, todos los tipos de fallos cardiacos incluyendo fallo cardiaco congestivo agudo y crónico, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardiaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial, y agitación atrial, hipertensión, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, hipertensión vascular renal, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, angina pectoris, (bien sea inestable o estable), infarto del miocardio y sus secuelas, lesión por isquemia/reperfusión, remodelación vascular con detrimento incluyendo restenosis vascular, manejo de otros trastornos vasculares incluyendo migraña, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, cáncer (tal como cáncer de próstata o seno), osteoporosis, esclerosis múltiple, infarto, lesión de la medula espinal, enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, Parkinson y trastornos de la poliglutamina tales como Huntington y ataxia espinocerebelar, enfermedades infecciosas y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune y enfermedades que involucran degeneración muscular.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención tal como se definió anteriormente, bien sea solo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno a una dosis terapéutica efectiva tal como se reporta en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen:

a) agentes antidiabéticos tales como insulina, derivados de insulina e imitadores; secretagogos de insulina tales como la sulfonilureas, por ejemplo Glipicida, gliburide y amaryl; ligandos del receptor insulínico de la sulfonilurea tales como meglitinidas, por ejemplo nateglinide o repaglinide; derivados de tiazolidona tales como glitazonas, por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona; activadores de la glucoquinasa; inhibidores de GSK3 (sintasa quinasa-3 de glicógeno) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57- 05441 y NN-57- 05445; ligandos de RXR tales como GW 0791 y AGN-194204; inhibidores cotransportadores de la glucosa dependientes de sodio tales como T-1095. Inhibidores de glicógeno fosforilasa A tales como BAY R₃401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de la alfa-glucosidasa tales como acarbosa; GLP-1 (péptido-1 similar a glucagón), análogos de GLP-1 tales como Exendin-4 e imitadores de GLP-1; moduladores de PPARs (receptores de peroxisoma activados por proliferadores), por ejemplo, agonistas de PPAR γ de tipo diferente a glitazona tales como N-(2-benzodilfenil) - N-tirosina, por ejemplo GI-262570 y JTT501; inhibidores de DPPIV (dipeptidilo peptidasa IV) tales como LAF237, MK-0431, saxagliptina y GSK 23A; inhibidores de SCD-1 (estearoilo CoA desaturasa-1); inhibidores de DGAT1 y DGAT2 (diacilglicerol acilo transferasa 1 y 2); inhibidores de ACC2 (acetilo CoA carboxilasa 2); y rompedores de AGE (productos finales de la glicación avanzadas);

b) agentes anti-dislipidémicos tales como 3-hidroxi-3-metil-glutarilo coenzima A (HMG-CoA) inhibidores de reductasa, por ejemplo lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; compuestos que incrementan el HDL tales como inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), por ejemplo, JTT705; análogos de Apo-A1 e imitadores; inhibidores de la escualeno sintasa; ligandos FXR (receptor de famesoide X) y LXR (receptor X de hígado); colestiramina, fibratos; ácido nicotínico; y aspirina;

c) agentes antiobesidad tales como fentermina, leptina, bromocriptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, pendimetracina, dietilpropión, fluoxetina, bupropion, topiramato, dietilpropión, benzfetamina, fenilpropanolamina, ecopipam, efedrina y seudiefedrina; moduladores de la absorción de colesterol tales como ZETIA® y KT6-971; y antagonistas del receptor de cannabinoides tales como rimonabant; y

d) agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos de circuito tales como ácido etacrínico, furosemida, torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotenzina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril ytrandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa tales como digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril. Antagonistas de angiotenzina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y en particular valsartan; inhibidores de renina tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor β -adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina, y milrinona; bloqueadores de los canales de calcio tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipine, nicardipine, nimodipine, nifedipine, nisoldipine y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona tales como eplerenona; e inhibidores de la aldosterona sintasa tales como anastrozol y fadrazol.

Otros compuestos específicos antidiabéticos están descritos por Patel Mona en Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12 (4), 623-633, en las figuras 1 a 7, las cuales se incorporan aquí como referencia. Un compuesto de la presente invención puede ser administrado bien sea simultáneamente, antes o después de otros ingredientes activos, bien

sea separadamente por la misma o una ruta diferente a administración o juntos en la misma formulación farmacéutica.

5 La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora aquí como referencia.

10 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico, elegido preferiblemente de antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes antiobesidad o agentes antihipertensivos, lo más preferiblemente a partir de antidiabéticos y agentes antiobesidad tal como se describió anteriormente.

La presente invención se relaciona adicionalmente con composiciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente para uso como un medicamento.

15 La presente invención se relaciona adicionalmente con el uso de composiciones o combinaciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de la PTPasa, en particular, la actividad de PTP-1B y TC PTP. Tales condiciones incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 incluyendo dislipidemia, por ejemplo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de las células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia y otros trastornos donde está indicada la resistencia a la insulina. Además, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para tratar cáncer (tales como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune. Tales condiciones también incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, insuficiencia renal (diabética y no diabética), nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, retinopatía diabética, obesidad, todos los tipos de fallos cardíacos incluyendo fallo cardíaco congestivo agudo y crónico, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía diabética cardíaca, arritmia supraventricular y ventricular, fibrilación atrial y agitación atrial, hipertensión, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, hipertensión vascular renal, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, angina pectoris (bien sea inestable o estable), infarto del miocardio y sus secuelas, lesión por isquemia/reperfusión, remodelación vascular con detrimento incluyendo restenosis vascular, manejo de otros trastornos vasculares incluyendo migraña, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, cáncer (tales como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, Parkinson y trastornos de la poliglutamina tales como Huntington y ataxia espinocerebelar, enfermedades infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune y enfermedades que involucran degeneración muscular.

40 Así, la presente invención también se relaciona con un compuesto de fórmula (I) para uso como un medicamento, con el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones mediadas por actividad de PTPasa, en particular actividad de PTP-1B y TC PTP, y con una composición farmacéutica para uso en condiciones mediadas por la actividad de PTPasa, en particular actividad de PTP-1B y TC PTP, comprendiendo un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sucesión con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kg puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, ventajosamente entre aproximadamente 5 mg a 500 mg del ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) depende de la especie de animal de sangre caliente (mamíferos), el peso corporal, edad y condición individual, de la forma de administración y del compuesto involucrado.

50 De acuerdo con lo anterior también se describe aquí una combinación terapéutica, por ejemplo, un kit, de partes, por ejemplo, para uso en cualquier método tal como se define aquí, comprendiendo un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse de forma concomitante o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprende al menos otro agente terapéutico, seleccionado preferiblemente de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes antiobesidad o agentes antihipertensivos. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

55 De la misma forma, se describe aquí un kit, kit de partes que comprende: (i) una composición farmacéutica de la invención; (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de un agente antidiabético,

hipolipidémico, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

Preferiblemente, un compuesto de la invención se administra a un mamífero que así lo requiere.

5 Preferiblemente, un compuesto de la invención se usa para el tratamiento de una enfermedad que responda a la modulación de la actividad de PTPasa, en particular la actividad de PTP-1B y TC-PTP.

Preferiblemente, la condición asociada con la actividad de PTPasa, en particular con la actividad de PTP-1B y TC-PTP, se selecciona del grupo de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 incluyendo dislipidemia, por ejemplo, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de las células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia y otros trastornos donde está indicada la resistencia a la insulina. Además, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para tratar cáncer (tales como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune. Tales condiciones también incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, insuficiencia renal (diabética y no diabética), nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, retinopatía diabética, obesidad, todos los tipos de fallos cardíacos incluyendo fallo cardíaco congestivo agudo y crónico, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía diabética cardíaca, arritmia supraventricular y ventricular, fibrilación atrial y agitación atrial, hipertensión, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, hipertensión vascular renal, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, angina pectoris (bien sea inestable o estable), infarto del miocardio y sus secuelas, lesión por isquemia/reperfusión, remodelación vascular con detrimento incluyendo restenosis vascular, manejo de otros trastornos vasculares incluyendo migraña, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, cáncer (tales como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de la medula espinal, enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, Parkinson y trastornos de la poliglutamina tales como Huntington y ataxia espinocerebelar, enfermedades infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune y enfermedades que involucran degeneración muscular.

Preferiblemente, las condición asociada con la actividad de PTPasa, en particular de PTP-1B y TC PTP, se selecciona de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2, incluyendo dislipidemia, por ejemplo hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de intestino irritable, pancreatitis, tumores de las células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, dislipidemia y otros trastornos donde está indicada la resistencia a la insulina. Además, los compuestos de la presente invención pueden emplearse para tratar cáncer (tales como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune.

Tal como se usa a lo largo de la especificación y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las formas o modos diferentes de tratamiento tal como es conocido para aquellos de la técnica pertinente en particular incluye tratamiento preventivo, curativo, de retardo de la progresión y paliativo.

Las propiedades antes citadas son demostrables en pruebas in vitro e in vivo, utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, mono u órganos, tejidos aislados y preparaciones de los mismos. Tales compuestos pueden aplicarse in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas in vitro e in vivo bien sea entéricamente, parenteralmente, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en una solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre aproximadamente concentraciones 10^{-3} molar y 10^{-11} molar o concentraciones entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-10} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1 y 500 mg/kg o entre aproximadamente 1 y 500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 5 y 100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la invención puede establecerse mediante los siguientes métodos o siguiendo métodos bien descritos en la técnica (por ejemplo, Peters G. et al. J. Biol. Chem, 2000, 275, 18201-09).

Por ejemplo, la actividad inhibidora in vitro de PTP-1B puede determinarse como sigue:

50 El establecimiento de la actividad de PTP-1B humano (hPTP-1B) en la presencia de diversos agentes se determina midiendo la cantidad de fosfato inorgánico liberado a partir de un sustrato de fosfopéptido utilizando un formato de placa de microtitulación de 96 pozos. La prueba (100 μ L) se lleva a cabo en un regulador de prueba que comprende TRIS 50 mM (pH 7.5), NaCl 50 mM, DTT 3mM a temperatura ambiente. La prueba se lleva a cabo típicamente en presencia de dimetilo sulfóxido (DMSO) al 0.4%. Sin embargo, se utilizan concentraciones tantas como 10% con ciertos compuestos pobremente solubles. Una reacción típica es iniciada mediante la adición de 0.4 pmoles de

- hPTP-1B (aminoácidos 1-411) a pozos que contienen el regulador de ensayo, 3 nmoles del sustrato fosfopéptido sintético (GNGDpYMPMSPKS), y el compuesto de prueba. Después de 10 minutos, se agregan 180 μ L del reactivo verde de malaquita (0.88 mM, molibdato de amonio 8.2 mM, HCl acuoso 1N y tritón X-100 al 0.01%) para terminar la reacción. El fosfato inorgánico, un producto de la reacción enzimática, se cuantifica después de 15 minutos como el color verde resultante del complejamiento con el reactivo de malaquita y se determina como un A_{620} utilizando un espectrofotómetro molecular Devices (Sunnyvale, CA) SpectraMAX Plus. Los compuestos de prueba se solubilizan en DMSO al 100% (Sigma, D-8779) y se diluyen en DMSO. La actividad se define como el cambio neto en absorbancia resultante de la actividad del hPTP-1B_[1-411] no inhibido menos el de un tubo con hPTP-1B_[1-411] inactivado.
- 5
- 10 El hPTP-1B_[1-411] es clonado por PCR a partir de una biblioteca de ADNc de hipocampo humano (Clontech) que se inserta en un vector pET 19-b (Novagen) en el sitio de restricción Nco1. La cepa de E. coli BL21 (DE3) se transforma con este clon y se almacena en un cultivo madre glicerol al 20% a -80°C. Para la producción de enzima, se inocula un cultivo de reserva en Lb/Ap.f. y se cultiva a 37°C. La expresión de PTP-1B se inicia mediante la inducción con IPTG 1mM después de que el cultivo haya alcanzado un $OD_{600} = 0.6$. Después de 4 horas, la pella bacteriana se recolecta por centrifugación. Las células se resuspenden en 70 mL de regulador de lisis (Tris 50 mM, NaCl 100 mM, DTT 5 mM, tritón X-100 al 0.1%, pH 7.6), se incuban sobre hielo durante 30 minutos y luego se somete a sonicación (4 x 10 explosiones por segundo a potencia total). El lisado se centrifuga a 100,000 x g durante 60 minutos y el sobrenadante se intercambia con regulador y se purifica en una columna de intercambio catiónico POROS 20SP seguida por una columna de intercambio aniónico Source 30Q (Pharmacia), utilizando eluciones con gradiente lineal de NaCl. La enzima es acumulada, ajustada a 1 mg/mL y congelada a -80°C.
- 15
- 20

Alternativamente, el establecimiento de la actividad de PTP-1B humana en la presencia de diversos agentes puede determinarse midiendo los productos de hidrólisis de sustratos competidores conocidos. Por ejemplo, la escisión del sustrato para- Nitrofenilfosfato (pNPP) da como resultado la liberación del para- Nitrogenol de color amarillo (pNP) el cual puede ser monitoreado en tiempo real utilizando un espectrofotómetro.

- 25 De la misma forma, la hidrólisis del sustrato fluorogénico sal de amonio de 6,8-difluoro-4-metilumbelliferilo fosfato (DiFMUP) da como resultado la liberación del DiFMUP fluorescente el cual puede ser seguido fácilmente en un modo continuo con un lector de fluorescencia (Anal. Biochem. 273, 41, 1999; Anal. Biochem. 338, 32, 2005).

Ensayo pNPP

- 30 Los compuestos fueron encubados con PTP-1B_[1-298] o PTP-1B_[1-322] humano recombinante 1 nM en regulador (Hepes 50 mM, pH 7.0, KCl 50 mM, EDTA 1mM, DTT 3 mM, NP-40 al 0.05% durante 40 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia mediante la adición de pNPP (concentración final 2 mM) y corre durante 120 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se detienen con NaOH 5 N. Se mide la absorbancia a 405 nm utilizando cualquier lector de placas estándar de 384 pozos.

Ensayo de DiFMUP

- 35 Los compuestos se incuban con PTP-1B_[1-298] o PTP-1B_[1-322] humano recombinante 1 nM en regulador (Hepes 50 mM, pH 7.0, KCl 50 mM, EDTA 1 mM, DTT 3 mM, NP-40 al 0.05% (o BSA al 0.001%) durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia mediante la adición de DiFMUP (concentración final 6 μ M) y se deja correr cinéticamente sobre un lector de placa de fluorescencia a longitudes de onda de 355 nm de excitación y 460 nm de emisión. Las tasas de reacción a los 15 minutos se utilizan para calcular la inhibición.
- 40 El PTP-1B_[1-298] se expresa en E. coli BL21 (DE3) contiene plásmidos construidos utilizando vectores pET19B (Novagen). La bacteria se hace crecer en medio mínimo utilizando una estrategia de alimentación por lotes "por demandas". Típicamente, una fermentación de 5.5 litros se inicia en el modo de alimentación por lotes y se cultiva durante la noche sin control a 37°C. Las densidades ópticas variaron entre 20-24 OD_{600} y los cultivos se inducen a 30°C con IPTG hasta una concentración final de 0.5 mM. Las células bacterianas se recolectan 8 horas después y producen 200-350 gramos (peso húmedo). Las células se congelan como pellas y se almacenan a -80°C hasta el uso. Todas las etapas se llevan a 4°C a menos que se anote otra cosa. Las células (aproximadamente 15 gramos) se descongelan rápidamente a 37°C y se resuspenden en 50 mL de regulador de lisis que contiene Tris-HCl 50 mM, NaCl 50 mM, DTT 5 mM, pH 8.0 que contiene una tableta de cóctel de proteasa completo (libre de EDTA) (Boehringer Mannheim), PMSF 100 μ M y DNasa I 100 μ g/mL. Las células son sometidas a lisis por sonicación (4 x 10 explosiones por segundo, potencia completa) utilizando un Virsonic 60 (Virtus). La pella se recolecta a 35,000 x g, se resuspende en 25 mL de regulador de lisis utilizando un Polytron y se recolecta como se dijo anteriormente. Los dos sobrenadantes se combinan y se centrifugan durante 30 minutos a 100,000 x g. El lisado soluble puede ser almacenado en esta etapa a -80°C o utilizado para purificación adicional. Se utiliza diafiltración utilizando una membrana 10 kD MWCO para regular el intercambio de proteína y reducir la concentración de NaCl antes de la cromatografía de intercambio catiónico. El regulador de diafiltración contenía MES 50 mM, NaCl 75 mM, DTT 5 mM, pH 6.5. El sobrenadante soluble se carga entonces sobre una columna POROS 20 SP (1 x 10 cm) equilibrada con
- 45
- 50
- 55

regulador de intercambio catiónico (MES 50 mM y NaCl 75 mM, pH 6.5) a una rata de 20 mL/minuto. Se corre una columna analítica (4.6 x 100 mM) de una forma similar excepto que la rata de flujo se produce a 10 mL/minuto. La proteína se eluye desde la columna utilizando un gradiente lineal de sal (NaCl 75-500 mM en 25 CV). Se identifican las fracciones que contienen PTP-1B_[1-298] y se reúnen de acuerdo con los análisis de SDS-PAGE. La purificación final se lleva a cabo utilizando Sephacril S-100 HR (Pharmacia). La columna (2.6 x 35 cm) se equilibra con HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, DTT 3 mM, pH 7.5 y se corre a una velocidad de flujo de 2 mL/minuto. La proteína final es reunida y concentrada hasta aproximadamente 5 mg/mL utilizando un concentrado Ultrafree- 5 (Millipore) con un 1 MWCO 10,000. La proteína concentrada se almacena a -80°C hasta su uso.

El enlazamiento competitivo al sitio activo de la enzima puede determinarse como sigue:

El enlazamiento del ligando se detecta tomando espectros ¹H-¹⁵N HSQC sobre 250 µL de PTP-1B_[1-298] 0.15 mM en presencia o ausencia del compuesto agregado (1-2 mM). El enlazamiento se determina mediante la observación de los cambios en el desplazamiento químico de ¹⁵N- o ¹H-amido en dos espectros de HSQC bidimensionales por adición de un compuesto a la proteína marcada con ¹⁵N. Debido a la edición espectral de ¹⁵N, no se observa señal de los ligandos, solamente señales de las proteínas. Así, el enlazamiento puede detectarse en concentraciones altas de los compuestos. Los compuestos que producen un patrón de cambios de desplazamiento químico similares a los cambios vistos con enlazadores en el sitio activo conocido se consideran positivos.

Todas las proteínas se expresan en E. coli BL21 (DE3) que contiene plásmidos construidos utilizando vectores pET19b (Novagen). El PTP-1B₁₋₂₉₈ marcado con ¹⁵N es producido por cultivo de bacterias sobre medios mínimos que contienen cloruro de amonio marcado con ¹⁵N. Todas las etapas de purificación se llevan a cabo a 4°C. Las células (aproximadamente 15 g) se descongelan rápidamente a 37°C y se resuspenden en 50 mL de regulador de lisis que contiene Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, DTT 5 mM, pH 8.0 que contiene una tableta de proteasa completo (libre de EDTA) (Boehringer Mannheim), PMSF 100 µM y DNasa I 100 µg/mL. Las células se someten a lisis por sonicación. Las pellas se recolectan a 35,000 x g, se resuspenden 25 mL de regulador de lisis utilizando un Polytron y se recolecta como se indicó anteriormente. Los dos sobrenadantes se combinan y se centrifugan durante 30 minutos a 100,000 x g. Se usa diafiltración utilizando una membrana 10 kD MWCO para regular el intercambio de la proteína y reducir la concentración de NaCl antes de la cromatografía de intercambio catiónico. El regulador de diafiltración contenía MES 50 mM, NaCl 75 mM, DTT 5 mM, pH 6.5. El sobrenadante soluble se localiza entonces sobre una columna POROS 20 SP (1 x 10 cm) equilibrada con regulador de intercambio catiónico (MES 50 mM y NaCl 75 mM, pH 6.5) a una velocidad de 20 mL/minuto. La proteína se eluye de la columna utilizando un gradiente lineal de sal (NaCl 75-500 mM en 25 CV). Las fracciones que contenían los PTP-1B se identifican y reúnen de acuerdo con los análisis de SDS-PAGE. La PTP-1B₁₋₂₉₈ se purifica adicionalmente por cromatografía de intercambio aniónico utilizando una columna POROS 20 HQ (1 x 10 cm). Lo reunido a partir de la cromatografía de intercambio catiónico se concentra y se intercambia el regulador en Tris-HCl 50 mM, pH 7.5 que contiene NaCl 75 mM y DTT 5 mM. La proteína se carga sobre la columna a 20 mL/minuto y se eluye utilizando un gradiente lineal de NaCl (75-500 mM en 25 CV). La purificación final se lleva a cabo utilizando Sefacril S= 100 HR (Pharmacia) (HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, DTT 3 mM, pH 7.5). Las muestras para RMN se componen de PTP-1B₁₋₂₉₈ marcado con ¹⁵N (0.15 mM) e inhibidor (1-2 mM) en un regulador de D₂O al 10%/H₂O al 90% Bis-Tris-D₁₉ (50 mM, pH = 6.5) en solución que contiene NaCl (50 mM), DL-1,4-ditiotreitol-d₁₀ (5 mM) y azida de sodio (0.02%).

Los espectros de RMN ¹H-¹⁵N HSQC se registran a 20°C, sobre espectrómetros Bruker DRX500 o DMX600 de RMN. En todos los experimentos de RMN, se aplican gradientes de campo pulsados para permitir la supresión de la señal del solvente. La detección de la cuadratura en las dimensiones indirectamente detectadas se logran utilizando el método de States-TPPI. Los datos se procesan utilizando el software Bruker y se analizan utilizando el software RMNCompass (MSI) sobre ordenadores Silicon Graphics.

La actividad de disminución de glucosa e insulina in vivo puede evaluarse como sigue: Ratones C57BL ob/ob adultos macho (Jackson Lab, Bar Harbor, ME) con edad de 11 semanas se alojan seis por jaula en un cuarto de ciclo de luz invertido (luz desde las 6:00 p.m. hasta las 6:00 am) y se les da acceso a alimento para roedores Purina y agua ad libitum. En el día 1 se toman muestras de sangre de la cola a las 8:00 am y se determinan los niveles de glucosa en plasma. Los animales se asignan aleatoriamente a los grupos de control y con compuesto. Las medias de los valores de glucosa en plasma de los grupos son comparadas. Los animales se dosifican oralmente entonces con vehículo (carboximetilcelulosa al 0.5% con Tween-80 al 0.2%) o con compuestos (a 30 mg/kg) en vehículo. Los ratones son dosificados diariamente durante un total de 3 días. En el día 4 se toman muestras de sangre basal. Las muestras de plasma se analizan en cuanto a las concentraciones de glucosa utilizando un YSI2700 Dual Channel Biochemistry Analyzer (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH) y las concentraciones de insulina utilizando una prueba de ELISA.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Las temperaturas se dan en grados Centígrados (°C). Si no se indica otra cosa, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (mp) y características

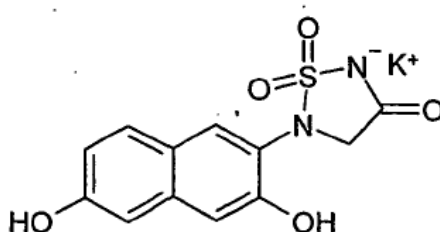
espectroscópicas (por ejemplo, MS, IR, RMN). En general, las abreviaturas utilizadas aquí son las convencionales en la técnica.

Método A: Columna en fase reversa C-8 de 4.6 mm x 5 cm, tamaño de partícula 3 µm corriendo un gradiente de 10-90% de MeCN/agua (bicarbonato de amonio 5 mM) durante un período de 2 minutos a una velocidad de flujo de 4 mL/min a 50°C (inyección de 3 µL). Detección DADUV, 220-600 nm.

Método B: C18 en fase reversa de 4.6 mm x 5 cm, tamaño de partículas de 3.5 µm corriendo un gradiente de 5-95% de MeCN/agua (formiato de amonio 5 mM) durante un período de 3 minutos seguido por 2 minutos de elución isocrática con MeCN/agua al 95% (formiato de amonio 5 mM) a una velocidad de flujo de 1 mL/min a temperatura ambiente. Detección DAD-UV, 190-400 nm.

10 Ejemplo 1

Sal de potasio de 5-(3,6-Dihidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 3-Bromonaftalen-2,7- diol

A una solución de 1,3-dibromonaftalen-2,7- diol (48.76 g, 153.34 mmol) (Helv. Chim. Acta, 78, pp. 1037- 1066, 1995) en AcOH/HCl se agrega estaño (17.48 g, 147.21 mmol) en porciones. La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción forma una pasta y se agita durante 4 horas adicionales, punto en el cual se hace móvil de nuevo. La agitación continúa durante la noche. La mezcla se vierte sobre agua (1 L) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para producir un sólido color beige viscoso. El sólido es triturado con DCM y filtrado para producir 3-bromonaftalen-2,7- diol en forma de un sólido beige esponjoso.

B. 3,6-Bis-benciloxi-2-bromonaftaleno

Se disuelve 3-Bromonaftalen-2,7- diol (1.40 g, 5.88 mmol) en 20 mL de DMF. Se agrega carbonato de potasio (2.44 g, 17.6 mmol) y la mezcla se calienta a 60°C. Se agrega bromuro de bencilo (2.10 mL, 17.64 mmol) y el calentamiento continúa durante 5 horas, tiempo después del cual la reacción se vierte sobre agua y se extrae con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se secan y se evaporan para producir 3,6-bis-benciloxi-2-bromonaftaleno en forma de un sólido color pardo, el cual es de suficiente pureza para usar en la siguiente etapa.

C. Benzhidriliden-(3,6-bis-benciloxinaftalen-2-il) -amina

3,6-Bis-benciloxi-2-bromo- Naftaleno (2.47 g, 5.89 mmol), benzofenona imina (1.19 mL, 7.07), Pd₂ (dba)₃ (0.013 g, 0.015 mmol), BINAP (0.027 g, 0.044 mmol) y metóxido de sodio (0.445 g, 8.25 mmol) se agregan a un matraz seco sobre nitrógeno. Se agrega tolueno (10 mL) a temperatura ambiente y la reacción se calienta a 110°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y evapora para producir un aceite color pardo, el cual se somete a cromatografía sobre sílica, eluyendo con un gradiente de 100:1 a 20:1 de hexanos/MTBE, para producir benzhidriliden-(3,6-bis-benciloxinaftalen-2-il) -amina

D. 3,6-Bis-benciloxinaftalen-2-ilamina

Se disuelve Benzhidriliden-(3,6-bis-benciloxinaftalen-2-il) -amina (0.628 g, 1.208 mmol) en 15 mL de THF. Se agrega una solución de HCl 1N (15 mL) y se agita durante 30 minutos.

La mezcla de reacción cruda se basifica a pH 14 con NaOH 1N y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan y se evaporan para producir un aceite de color naranja. El aceite se purifica sobre sílica, eluyendo con hexanos/EtOAc 9:1 y luego hexanos/EtOAc 1:1 para producir 3,6-bis-benciloxinaftalen-2-ilamina.

E. ácido (3,6-Bis-benciloxinaftalen-2-ilamino)-acético etil éster

5 3,6-Bis-benciloxinaftalen-2-ilamina (0.332 g, 0.934 mmol) se disuelve en DMF (5 mL). Se agregan bromoacetato de etilo (0.114 mL, 1.03 mmol) y carbonato de potasio (0.194 g, 1.40 mmol). La reacción se calienta a 60°C durante 3 horas y luego se vierte en HCl 1N y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan y se evaporan hasta una espuma de color rojo la cual se purifica sobre sílica, eluyendo con hexanos/MTBE 8:1, para producir el ácido (3,6-bis-benciloxinaftalen-2-ilamino)-acético etil éster en forma de un sólido amarillo.

F. ácido (3,6-Bis-benciloxinaftalen-2-il) - N-(t-butoxicarbonilsulfamoil) -acético etil éster

10 Se disuelve isocianato de clorosulfonilo (0.084 mL, 0.9681 mmol) en DCM (7.5 mL) y se enfría hasta 0°C. Se agrega t-butanol (0.51 mL, 0.9681 mmol) y la mezcla se agita durante 50 minutos. Se agregan ácido (3,6-Bis-benciloxinaftalen-2-ilamino)-acético etil éster (0.285 g, 0.6454 mmol) y trietilamina (0.360 mL, 2.58 mmol). La mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora y luego se somete a partición entre HCl 1N y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato de sodio saturado, se secan y se evaporan para producir una espuma blancuzca. La espuma es purificada a través de cromatografía sobre sílica, eluyendo con un gradiente de 5:1 a 1:1 de hexanos/EtOAc; para producir ácido (3,6-bis-benciloxinaftalen-2-il) - N-(t-butoxicarbonilsulfamoil) -acético etil éster.

15

G. Ácido (3,6-Bis-benciloxinaftalen-2-il) - N-sulfamoil-acético etil éster

20 A una solución de ácido (3,6-bis-benciloxinaftalen-2-il) - N-(t-butoxicarbonilsulfamoil) -acético etil éster (0.156 g, 0.251 mmol) en CH₂Cl₂ (7 mL), se agrega TFA (2 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentra para eliminar CH₂Cl₂ y el TFA se somete a formación de azeótropo con tolueno (4x). El residuo se seca bajo alto vacío durante 3 horas para producir ácido (3,6-bis-benciloxinaftalen-2-il) - N-sulfamoil-acético etil éster.

H. Sal de potasio de 5-(3,6-Bis-benciloxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

25 A una solución de ácido (3,6-bis-benciloxinaftalen-2-il) - N-sulfamoil-acético etil éster (0.131 g, 0.252 mmol) en THF (3 mL) se agrega tert-butoxido de potasio (0.252 mL, 0.252 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se juzga completa por LC/MS. La mezcla se concentra y se seca bajo alto vacío para producir sal de potasio de 5-(3,6-bis-benciloxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona . El material crudo se lleva a la siguiente etapa.

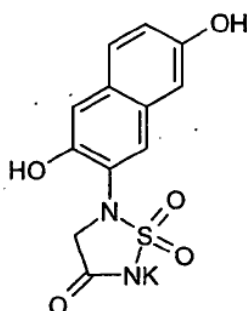
I. Sal de potasio de 5-(3,6-Dihidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

30 A una solución de sal de potasio de 5-(3,6-bis-benciloxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (0.129 g, 0.252 mmol) en H₂O (5 mL), purgada con N₂, se agrega Pd/C (0.10 g) al 10%. La mezcla se purga con N₂ de nuevo y se coloca luego bajo una atmósfera de H₂. La mezcla se agita vigorosamente durante 1.5 horas antes de que se juzgue terminada por LC/MS. La mezcla de reacción se agita sobre celite. El filtrado se lava con EtOH y la capa acuosa se liofiliza durante la noche. El sólido residual es redissuelto en H₂O y refiltrado sobre celite. El filtrado verde es liofilizado de nuevo durante la noche. El residuo se purifica a través de HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se concentran y disuelven en una cantidad mínima de EtOH. A esta solución se agrega una solución 0.5M de KHCO₃ seguida por la adición de H₂O. La mezcla de reacción se agita durante 2 minutos y se liofiliza durante la noche para producir sal de potasio de 5-(3,6-dihidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 4.43 (s, 2H).

35

Ejemplo 2

40 Sal de potasio de 5-(3,7- Dihidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. Ácido 3,7- Bis-benciloxinaftalen-2-carboxílico ácido bencil éster

5 Una mezcla de ácido 3,7- dihidroxinaftalen-2-carboxílico (2.04 g, 10 mmol), bromuro de bencilo (5.98 g, 35 mmol) y carbonato de potasio (6.9 g, 50 mmol) en 20 mL de DMF se agita a 60°C durante 18 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae en EtOAc. La fase orgánica se lava con agua (3x) y NaCl saturado (1x). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el solvente se elimina bajo presión reducida. El sólido residual se disuelve en un mínimo de DCM y se filtra a través de un lecho de sílica gel utilizando DCM para eluir el producto. El solvente es eliminado bajo presión reducida para producir ácido 3,7- bis-benciloxinaftalen-2-carboxílico bencil éster en forma de un sólido color bronce: pf = 99-102°C.

B. Ácido 3,7- Bis-benciloxinaftalen-2-carboxílico

10 A una suspensión de ácido 3,7- bis-benciloxinaftalen-2-carboxílico bencil éster (4.0 g, 8.4 mmol) en EtOH (75 mL) se agregan 10 mL de NaOH 1.0 N (1.2 equivalentes) y la mezcla se agita a 70°C durante 18 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y el sólido residual se disuelve en 250 mL de agua. La solución se lava con EtOH y la fase acuosa se acidifica con HCl 2N. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca para producir ácido 3,7- bis-benciloxinaftalen-2-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido: pf 163-165°C; C; (M-H)⁻ = 383.

15 C. Ácido (3,7- Bis-benciloxinaftalen-2-il) -carbámico tert-butil éster

20 A una suspensión de ácido 3,7- bis-benciloxinaftalen-2-carboxílico (0.768 g, 2 mmol) en t-BuOH anhidro (8 mL) y tolueno anhidro (8 mL) se agrega trietilamina (0.303 g, 3 mmol). A la solución resultante se agrega DPPA (0.715 g, 2.6 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se agita a 100°C durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y luego se vierte en agua. La mezcla se extrae en EtOAc y la fase orgánica se lava con NaCl saturado. El solvente es eliminado bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía instantánea, eluyendo con DCM para producir ácido (3,7- bis-benciloxinaftalen-2-il) -carbámico tert-butil éster en forma de un sólido blanco: pf =179-182°C.

D. 3,7- Bis-benciloxinaftalen-2-ilamina

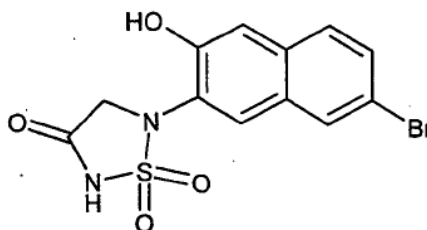
25 La desprotección de la amina se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 1, etapa G, para producir 3,7- bis-benciloxinaftalen-2-ilamina.

E. 5-(3,7- Dihidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio

5-(3,7- Dihidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 1, etapas E-I, para producir un sólido parduzco: p.f. = 220-230°C; (M-H)⁻ = 293.

30 **Ejemplo 3**

5-(7- Bromo-3-hidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. Ácido (3-Benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -carbámico tert-butil éster

35 Ácido (3-Benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -carbámico tert-butil éster se prepara de forma análoga al Ejemplo 2, etapas A-C.

B. Ácido [(3-Benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -tert-butoxicarbonil-amino]-acético metil éster

A una solución de ácido (3-benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -carbámico tert-butil éster (38.65 g, 90.2 mmol) en DMF (300 mL) a 0°C se agrega NaH (3.79 g, 99.3 mmol). A la solución se agrega bromoacetato de metilo (10.3 mL, 108.2

mmol). La mezcla se agita durante 10 minutos y luego se detiene con HCl 1N. La solución se extrae con EtOAc y se lava con HCl 1N (3x) y NaCl saturado. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra. El residuo es recristalizado desde EtOAc para producir ácido [(3-benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -tert-butoxicarbonil-amino]-acético metil éster.

5 C. Ácido (3-Benciloxi-7- bromonaftalen-2-ilamino)-acético metil éster

Ácido (3-Benciloxi-7- bromonaftalen-2-ilamino)-acético metil éster se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa G.

D. 5-(3-Benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

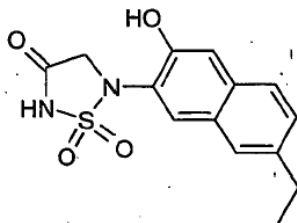
10 5-(3-Benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapas F-H.

E. 5-(7- Bromo-3-hidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

15 Una solución de 5-(3-benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (1.22 g, 2.75 mmol) en dicloroetano (300 mL) se enfría a 0°C. A la solución se agrega BBR₃ (1M en CH₂Cl₂, 3 mL), y esta se agita durante 10 minutos. La solución se somete a partición entre EtOH y HCl 1N. La capa orgánica se lava con NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra. El material crudo es purificado a través de HPLC para producir 7- bromo-3-hidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10.39 (br s, 1H), 8.05 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.59, 2.02 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.49 (s, 2H). Tiempo de retención = 0.92 min (Método A), (M-H)⁻ = 357.

Ejemplo 4

20 5-(7- Etil-3-hidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 5-(3-benciloxi-7- vinilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

25 A un vial para microondas que contiene 5-(3-benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Ejemplo 3, etapa D) (0.21 g, 0.46 mmol), ácido vinilborónico dibutil éster (0.20 mL, 0.92 mmol) y PS-tetraquisfenilfosfina paladio (0.36 mg, 0.046 mmol) en DME (4mL) se agrega Na₂CO₃ (2.0 M, 0.92 mL, 1.83 mmol). Estos se agitan en microondas a 110°C durante 10 minutos, tiempo después del cual la LC/MS revela una conversión completa del producto deseado. El paladio unido a la resina es retirado por filtración y el filtrado se concentra in vacuo, y se purifica por Biotage MPLC en fase reversa para producir 5-(3-benciloxi-7- vinilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona en forma de un aceite color pardo claro.

30 B. 5-(7- Etil-3-hidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5-(7- Etil-3-hidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa I, con la excepción de que Pd(OH)₂ se usa en lugar de Pd/C: ¹H RMN (MeOD) δ 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.46, 1.64 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.67 (q, J = 7.78 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.58 Hz, 3H). (M-H)⁻ = 305.

35 **Ejemplo 5**

Los siguientes compuestos se preparan utilizando materiales de partida apropiados y procedimientos generales descritos en el Ejemplo 4, usando bien sea Pd(PPh₃)₄ o PS-tetraquistrifenilfosfina paladio enlazada a resina. Para los Ejemplos 5-12, se usa CuCN en lugar de un éster borónico. Para el ejemplo 5-24 y 5-25, se utiliza trietilamino para reemplazar el NaCO₃ 2M. Para los Ejemplos 5-26, se utiliza Pd/C al 10% para reemplazar el (OH)₂

ES 2 381 280 T3

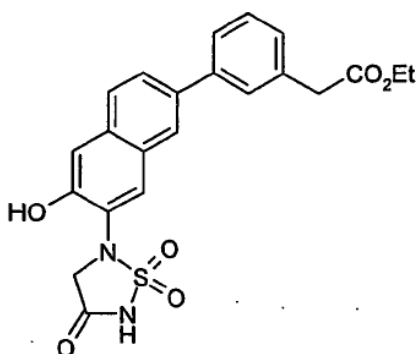
Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)	-Tiempo de retención (min) -Método
5-1	5-{3-Hidroxi-7- [2-(4-metoxifenil) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 411	1.28 A
5-2	5-{3-Hidroxi-7- [2-(4-trifluorometilfenil) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 449	1.44 A
5-3	5-{3-Hidroxi-7- [2-(3-metoxifenil) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 449	1.28 A
5-4	5-{3-Hidroxi-7- (4-metilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 361	1.55 A
5-5	Ácido {3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il)naftalen-2-il] -fenil} -acético	(M-H) ⁻ = 411	0.87 A
5-6	5-{3-Hidroxi-7- fenilnaftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 353	1.37 A
5-7	ácido 3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -benzoico	(M-H) ⁻ = 397	0.85 A
5-8	5-{3-Hidroxi-7- (3-trifluorometoxifenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 437	
5-9	{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}acetonitrilo	(M-H) ⁻ = 392	1.08 A
5-10	5-{3-Hidroxi-7- (3-hidroximetilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 383	0.93 A
5-11	Ácido 3-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2il] -fenil}-propiónico	(M-H) ⁻ = 425	0.92 A
5-12	6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-carbonitrilo	(M-H) ⁻ = 302	
5-13	3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -benzonitrilo	(M-H) ⁻ = 378	
5-14	5-[7- (3,3-Dimetilbutil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 361	1.36 A
5-15	5-{3-Hidroxi-7- (3-trifluorometilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 421	
5-16	Ácido 3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -benzoico etil éster	(M-H) ⁻ = 425	
5-17	5-{3-Hidroxi-7- (3-metanesulfonilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 431	1.13 A

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)	-Tiempo de retención (min) -Método
5-18	3-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-propionitrilo	(M-H) ⁻ = 406	
5-19	5-[3-Hidroxi-7- (3-metoximetilfenil) - Naftalen-2-il] - 1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 397	
5-20	5-(7- Furan-3-il-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 343	1.11 A
5-21	N-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-metanesulfonamida	(M-H) ⁻ = 446	0.93 A
5-22	5-[7- (2-Fluorofenil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 371	1.12 A
5-23	5-(3-Hidroxi-7- o-tolilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 367	1.20 A
5-24	5-(3-Hidroxi-7- pentilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 347	1.37 A
5-25	5-(3-Hidroxi-7 -propilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 319	1.19 A
5-26	5-[3-Hidroxi-7- (tetrahidrofuran-3-il) - Naftalen-2-il] - 1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 347	0.87 A
5-27	5-[3-Hidroxi-7- ((E)-propenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 317	1.32 A
5-28	5-(3-Hidroxi-7- vinil- Naftalen-2-il) -1,1-dioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 303	1.23 A

Ejemplo 6

Ácido {3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazotidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-acético etil éster



5

A. Ácido {3-[6-Benciloxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-acético

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 4, etapa A, usando ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il) -fenil] -acético.

B. Ácido {3-[6-Benciloxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-acético etil éster

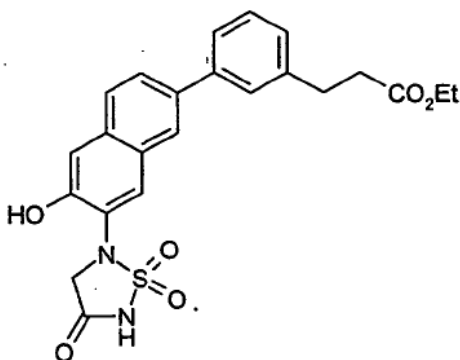
A una solución de ácido {3-[6-benciloxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-acético (600 mg, 1.2 mmol) en EtOH (50 mL) es added TFA (25 mL) y la mezcla se calienta a 40°C durante 2 h. Se eliminan EtOH y TFA mediante vacío y el residuo se purifica por HPLC para dar el compuesto del título.

5 C. Ácido {3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-acético etil éster

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 4, etapa B: (M-H)⁻ = 439.

Ejemplo 7

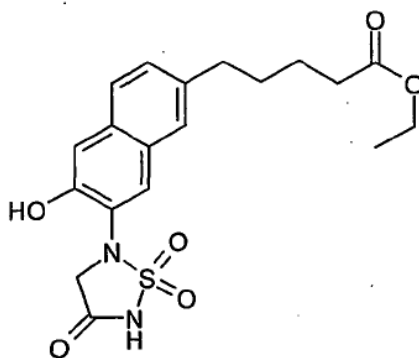
Ácido 3-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-propiónico etil éster



10 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 6: (M-H)⁻ = 453.

Ejemplo 8

Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico etil éster



A. Ácido 5-[6-Benciloxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico etil éster

15 A una solución de etil-4-pentenoato (0.25 g, 1.95 mmol) en THF (3 mL) se agregan 9-BBN (0.5M, 2.50 mL, 1.25 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se agrega directamente a un vial para microondas que contiene 5-(3-benciloxi-7- bromo- Naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Ejemplo 3, etapa D) (0.25 g, 0.56 mmol), PS-tetraquistrifilfosfina paladio (0.60 g, 0.17 mmol) y Na₂CO₃ (2.0M, 1.40 mL, 5.60 mmol). La mezcla de reacción resultante se diluye con DME (2 mL) y se calienta en el microondas a 110°C durante

20 15 minutos. El análisis por LC/MS de la reacción revela una conversión completa al producto deseado. El paladio enlazado a la resina es eliminado por filtración y el filtrado se concentra in vacuo, y se purifica por Biotage MPLC en fase reversa para producir el ácido 5-[6-benciloxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico etil éster en forma de un sólido color blanco parduzco.

B. Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico etil éster

Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico etil éster se prepara de forma análoga al Ejemplo 4, etapa B: ^1H RMN (MeOD) δ 7.93 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.46, 1.64 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.09 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7.20 Hz, 3H). Tiempo de retención = 1.31 min (Método A); (M-H) $^-$ = 405.

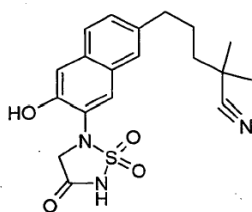
5 Ejemplo 9

Los siguientes ejemplos se preparan utilizando materiales de partida apropiados y procedimientos generales descritos en el Ejemplo 8, etapa A-B. para los Ejemplos 9-8 y 9-10 se utiliza una etapa de hidrólisis adicional como se describe en el ejemplo 11

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)	-Tiempo de retención (min) - Método
9-1	Ácido 4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetil-butírico	(M-H) $^-$ = 391	2.42 B
9-2	5-[3-Hidroxi-7- ((S)-4-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) $^-$ = 363	1.05 A
9-3	4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilbutironitrilo	(M-H) $^-$ = 358	0.97 A
9-4	ácido etil éster 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilpentanoico	(M-H) $^-$ = 419	1.18 A
9-5	5-[3-Hidroxi-7- (3-metilbutil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) $^-$ = 347	1.32 A
9-6	ácido metil éster 4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -butírico	(M-H) $^-$ = 377	0.92 A
9-7	5-[3-Hidroxi-7- [3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propil] - Naftalen-2-il]-1,1-dioxo- [1,2,5] tiadiazolidin-3-ona	(M-H) $^-$ = 417	1.25 A
9-8	ácido metil éster 4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -butírico	(M-H) $^-$ = 363	0.72 A
9-9	5-[3-Hidroxi-7- (3-fenil-propil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-3-ona	(M-H) $^-$ = 395	1.40 A
9-10	Ácido 3-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2il] -fenil}-propiónico	(M-H) $^-$ = 349	0.52 A

10 Ejemplo 10

5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanenitrilo



A. 2,2-Dimetilpent-4-en nitrilo

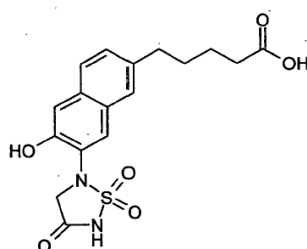
5 A una solución a -78°C de isobutilacetronitrilo (5 g, 72.4 mmol) en THF (25 mL) se agrega LHMDS (1 M, 94.1 mL, 94.1 mmol) lentamente. Después se agita durante 1 hora, se agrega bromuro de alilo (7.35 g, 86.8 mmol) lentamente. La mezcla se agita durante 18 horas. Se agrega Et_2O para extraer y se lava con HCl 1N. La capa de Et_2O se concentra suavemente para dar el compuesto del título.

B. 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanenitrilo

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 8, etapas A-B, a partir de 2,2-dimetilpent-4-en nitrilo: Tiempo de retención= 1.21 minutos (Método A); (M-H)⁻ = 386.

Ejemplo 11

10 Ácido 6-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico

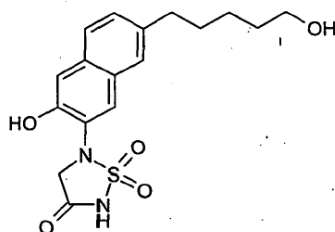


Ácido 6-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico

15 A una solución de ácido 5-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico (Ejemplo 8, 0.025 g, 0.053 mmol) en MeOH/ H_2O (3 mL) se agrega KOH (0.009 g, 0.159 mmol). Este se agita a 50°C durante 18 horas. La LC/MS revela el producto deseado, de tal manera que la solución de reacción se acidifica utilizando HCl 1N, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y concentra in vacuo para producir ácido 5-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico en forma de un sólido blanco: ^1H RMN (MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.46, 1.64 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.75 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 1.61 (m, 4H). Tiempo de retención = 0.87 min (Método A); (M-H)⁻ = 377.

Ejemplo 12

5-[3-Hidroxi-7- (5-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



25 A. Ácido 5-[6-Benciloxi-7- (1,1,4-trioxo)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il] - Naftalen-2-il] -pentanoico

Ácido 5-[6-Benciloxi-7- (1,1,4-trioxo)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il] - Naftalen-2-il] -pentanoico se prepara de forma análoga al Ejemplo 11, partiendo de ácido 5-[6-benciloxi-7- (1,1,4-trioxo)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il] - Naftalen-2-il] -pentanoico etil éster (Ejemplo 8, etapa A).

B. 5-[3-Benciloxi-7- (5-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

30 A una solución de ácido 5-[6-benciloxi-7- (1,1,4-trioxo)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il] - Naftalen-2-il] -pentanoico (0.014 g, 0.030 mmol) en THF (1 mL) se agrega complejo borano-THF (1.0M, 0.089 mL, 0.089 mmol). Hay un burbujeo

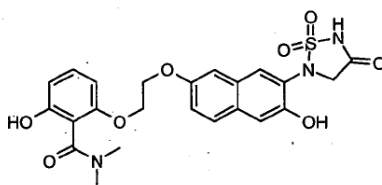
inmediato de la solución de reacción y después de 20 minutos la LC/MS revela una reducción completa. La solución se diluye con EtOAc y HCl 1N. La capa acuosa es retirada y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra in vacuo para producir 5-[3-benciloxi-7- (5-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona en forma de un sólido blanco.

- 5 C. 6-[3-Hidroxi-7- (5-hidroxi-pentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5-[3-Hidroxi-7- (5-hidroxi-pentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de forma análoga al Ejemplo 4, etapa B: ^1H RMN (MeOD) δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 4 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.69 (m, 5H), 2.20 (m, 2H), 1.67 (m, 4H). Tiempo de retención = 0.82 min (Método A); (M-H) $^-$ = 363.

10 Ejemplo 13

2-Hidroxi-6-{2-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-iloxi]-etoxi}- N,N-dimetilbenzamida



A. 2,6-Dimetoxi- N,N-dimetilbenzamida

- 15 A una solución de dimetilamina (42 mL, 84 mmol) y THF a 0°C se agrega cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo (5.58 g, 27.8 mmol) y se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. La mezcla se vierte sobre EtOAc, se lava con agua, solución de HCl 1N y salmuera. El solvente eliminado y concentrado para dar el compuesto del título y se usa en la siguiente etapa

B. 2,6-Dihidroxi- N,N-dimetilbenzamida

El compuesto del título se prepara con base en el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3, etapa E.

- 20 C. 2-Benciloxi-6-hidroxi- N,N-dimetilbenzamida

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa B.

D. ácido 3,7- Dihidroxi-naftalen-2-carboxílico metil éster

- 25 A una solución de ácido 3,7- dihidroxi-naftalen-2-carboxílico (4.0 g, 19.6 mmol) en MeOH (80 mL) se agrega cloruro de tionilo (10 mL, 136 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente es eliminado y se purifica para dar el compuesto del título.

E. Ácido 7- tert-Butoxicarbonilmetoxi-3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico metil éster

- 30 Una mezcla de ácido 3,7- dihidroxi-naftalen-2-carboxílico (3.32 g, 15.5 mmol), ácido bromoacético, tert-butil éster (2.29 mL, 15.5 mmol) y carbonato de potasio (4.28 g, 31.0 mmol) en DMF (20 mL) se agita a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre EtOAc, se lava con agua y salmuera. Se seca entonces con MgSO_4 y se concentra para dar el compuesto del título.

F. Ácido 3-Benciloxi-7- tert-butoxicarbonilmetoxinaftalen-2-carboxílico metil éster

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa B.

G. Ácido 3-Benciloxi-7- carboximetoxinaftalen-2-carboxílico metil éster

- 35 Se agita ácido 7- tert-butoxicarbonilmetoxi-3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (1.35 g, 3.2 mmol) en ácido fórmico (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vierte sobre agua, se filtra y se lava con agua. Después de que se seca al aire durante 18 horas, se disuelve en EtOAc, se seca con MgSO_4 , se concentra para dar el compuesto del título.

H. Ácido 3-Benciloxi-7- (2-hidroxietoxi)- Naftalen-2-carboxílico metil éster

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 12, etapa B.

I. Ácido 3-Benciloxi-7- [2-(3-benciloxi-2-dimetilcarbamoilfenoxi)-etoxi]- Naftalen-2-carboxílico metil éster

- 5 Una mezcla de ácido 3-benciloxi-7- (2-hidroxietoxi)- Naftalen-2-carboxílico (239 mg, 0.68 mmol), trifenilfosfina (445 mg, 1.70 mmol) y DIAD (0.334 mL, 1.70 mmol) en THF (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agrega gota a gota 2-benciloxi-6-hidroxi- N,N-dimetilbenzamida (460 mg, 1.70 mmol) en THF (8 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se elimina y el residuo se purifica para dar el compuesto del título.

10 J. Ácido {3-Benciloxi-7- [2-(3-benciloxi-2-dimetilcarbamoilfenoxi)-etoxi]-1, 2-dihidronaftalen-2-il}-carbámico tert-butil éster

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 2, etapas B-C.

K. 2-[2-(7- Amino-6-benciloxi-7, 8-dihidronaftalen-2-iloxi)-etoxi]-6-benciloxi- N,N-dimetilbenzamida

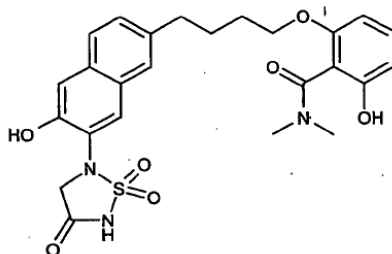
El compuesto del título se prepara de forma análoga a la etapa G.

L. 2-Hidroxi-6-{2-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-iloxi]-etoxi}- N,N-dimetilbenzamida

- 15 El compuesto del título se prepara de forma análoga a 1, etapas E-I, excepto que se usa ácido fórmico para reemplazar TFA/DCM en la etapa G: RMN (δ , DMSO-d₆): 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 7.14 (m, 5H), 7.00 (dd, 1H, J = 8.3, 3.7 Hz), 6.53 (2H, dd, J = 28.7, 8.3 Hz), 4.30 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). (M-H)⁻ = 500.

Ejemplo 14

20 2-Hidroxi-6-{4-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -butoxi}- N,N-dimetilbenzamida



A. 2-Benciloxi-6-but-3-eniloxi- N,N-dimetilbenzamida

- 25 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa B, a partir de 2-benciloxi-6-hidroxi- N,N-dimetilbenzamida (Ejemplo 13, etapa C) excepto que se usa 4-bromo-but-1-eno para reemplazar bromuro de bencilo.

B. 2-Benciloxi-6-{(E)-4-[6-benciloxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -but-3-eniloxi}- N,N-dimetilbenzamida

- 30 A un vial para microondas se agrega 5-(3-benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (36 mg, 0.082 mmol), 2-benciloxi-6-but-3-eniloxi- N,N-dimetilbenzamida (53 mg, 0.163 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.021 mmol) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (6. mg, 0.021 mmol). La mezcla se diluye con acetonitrilo (2 mL) y trietilamina (0.023 mL, 0.163 mmol). Estos se agitan en un microondas durante 30 minutos a 100°C. La mezcla de reacción se filtra, se acidifica con solución de HCl 1N y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra y se utiliza directamente en la siguiente etapa.

C. 2-Hidroxi-6-{4-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -butoxi}- N,N-dimetilbenzamida

- 35 El compuesto del título se prepara de forma análoga al ejemplo 4, etapa B: (M-H)⁻ = 512.

Ejemplo 15

Los siguientes ejemplos se preparan utilizando materiales de partida apropiados y procedimientos generales descritos en el Ejemplo 14 etapas B-C tabla

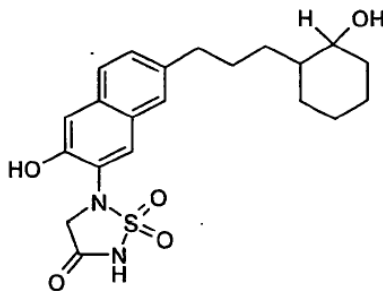
Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)	-Tiempo de retención (min) - Método
15-1	5-{3-Hidroxi-7- [3-(2-hidroxi-etoxi)-propil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 379	0.85 A
15-2	5-{3-Hidroxi-7- [2-(2-metoxifenil) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 411	1.02 A
15-3	5-[3-Hidroxi-7- (5-oxohexil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 375	0.81 A
15-4	5-{7- [3-(3,5-Dimetilpirazol-1-il) -propil] -3-hidroxi-Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 413	
15-5	5-{3-Hidroxi-7- [3-(2-oxociclohexil) -propil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 415	1.26 A
15-6	5-{3-Hidroxi-7- [4-hidroxi-4-(tetrahidrofuran-2-il) -butil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 419	1.04 A
15-7	5-{3-Hidroxi-7- [1-(2-oxopirrolidin-1-il) -etil] naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 388	0.86 A
15-8	5-[3-Hidroxi-7- (3-fenilpropil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 395	1.39 A
15-9	5-[3-Hidroxi-7- (3-pentafluorofenilpropil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 485	1.49 A
15-10	2-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -propil}benzotrilo	(M-H) ⁻ = 420	1.28 A
15-11	5-[3-Hidroxi-7- ((R)-4-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 363	0.88 A
15-12	5-[3-Hidroxi-7- (4-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 363	
15-13	5-[3-Hidroxi-7- (4-hidroxi-3-metilbutil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 363	0.95 A
15-14	5-[7- (4-Etil-4-hidroxihexil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 405	1.18 A
15-15	5-[3-Hidroxi-7- (4-hidroxiheptil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 391	1.14 A

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)	-Tiempo de retención (min) - Método
15-16	5-{3-Hidroxi-7- [3-(1-hidroxiciclohexil) -propil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 417	1.16 A
15-17	ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico	(M-H) ⁻ = 405	0.96 A
15-18	5-{3-Hidroxi-7- [2-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil) - etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona	(M-H) ⁻ = 389	1.06 A
15-19	5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanenitrilo	(M-H) ⁻ = 358	1.03 A

Ejemplo 16

5-{3-Hidroxi-7- [3-(2-hidroxiciclohexil) -propil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

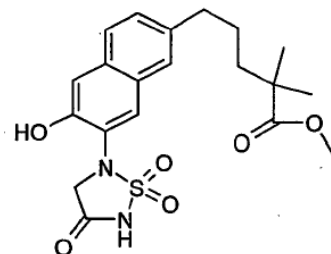


5

El compuesto del título se prepara de forma análoga al ejemplo 45, etapa A, a partir de 5-{3-hidroxi-7- [3-(2-oxociclohexil) -propil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Ejemplo 15-5): Tiempo de retención = 1.20 min (Método A); (M-H)⁻ = 417.

Ejemplo 17

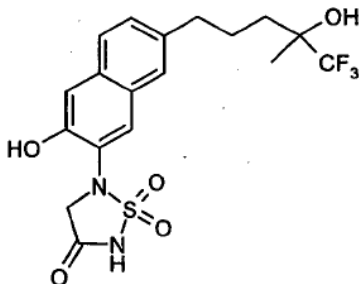
10 Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico metil éster



15 A una solución de ácido 5-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico (Ejemplo LCE840, 63 mg, 0.13 mmol) MeOH a 0°C se agrega DEIA (0.032 mL, 0.13 mmol). Después se agita durante 2 minutos, se agrega trimetilsilildiazometano (2M, 0.07mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y concentrada da el compuesto del título. Tiempo de retención 1.28 minutos (método a; (M-H)⁻ = 419.

Ejemplo 18

5-[3-Hidroxi-7- (5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-metilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 1,1,1 -Trifluoro-2-metilpent-4-en-2-ol

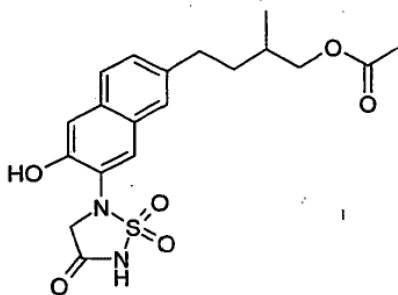
- 5 A una solución de 1,1,1-trifluoropropan-2-ona (0.5 mL, 5.36 mmol) en THF (10 mL) a -78°C se agrega bromuro de alilo magnesio (10 mL, 10 mmol, 1.0 M, en Et_2O) gota a gota y aparece un precipitado turbio. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. Se agrega solución saturada de NH_4Cl y se utiliza HCl 1N para ajustar el pH = 2. La mezcla se extrae con Et_2O , se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra para dar el compuesto del título.

- 10 B. 5-[3-Hidroxi-7- (5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-metilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 14, etapas B-C: $(\text{M}-\text{H})^- = 431$.

Ejemplo 19

Acético ácido 4-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metil butil éster



- 15 A. 2-metil-but-3-enil éster del ácido acético

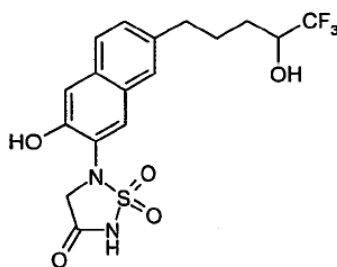
A una solución de but-3-en-2-ol (0.16 mL, 1.6 mmol) en piridina (1 mL) se agrega anhídrido acético (0.28 mL, 1.6 mmol) y la mezcla se calienta a 50°C durante 18 horas. Se elimina la piridina por lavado con Et_2O y solución de HCl 1N, seguida por solución saturada de CuSO_4 , agua y salmuera. La capa orgánica se seca con NaSO_4 y se concentra para dar el compuesto del título.

- 20 B. ácido acético 4-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metil butil éster

El compuesto del título se prepara análogamente al Ejemplo 14, etapas B-C: Tiempo de retención = 1.18 min; $(\text{M}-\text{H})^- = 405$.

Ejemplo 20

5-[3-Hidroxi-7- (5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-metilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 1,1,1-Trifluoro-pent-4-en-2-ol

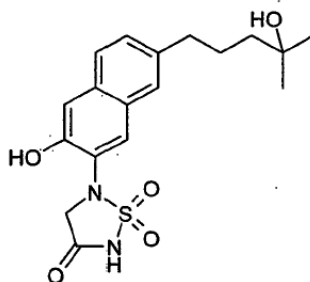
5 A una suspensión de indio en polvo (2.3 g, 20 mmol) en agua se agrega bromuro de alilo (2.5 mL, 30 mmol) seguido por trifluoroacetaldehído etilo hemiacetal (1.3 mL, 10 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas y luego se extrae con t-butilo metilo éter (50 mL). La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

B. 5-[3-Hidroxi-7- (5,5,5-trifluoro-4-hidroxipentil)-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara análogamente al Ejemplo 14, etapas B-C: Tiempo de retención = 1.12 min (Método A), (M-H)⁻ = 417.

10 **Ejemplo 21**

5-[3-Hidroxi-7- (4-hidroxi-4-metilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 2-Metilpent-4-en-2-ol

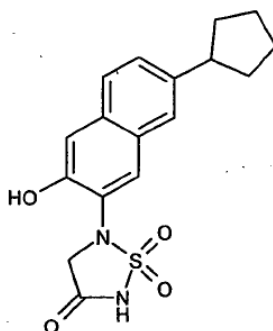
15 Acetona (0.52 mL, 7 mmol) y bromuro de magnesio etilo eterato (6.5 g, 25 mmol) se diluyen en THF (20 mL) bajo N₂. A -25°C se agrega bromuro de alilo magnesio (10 mL, 10 mmol, 1 M) y la suspensión blanca se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. Se agrega una solución 1 N de HCl hasta que el pH sea neutro. Luego se separa la capa acuosa y se lava dos veces con éter (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan con NaSO₄ y el solvente se evapora para dar el compuesto del título en forma de un aceite color amarillo pálido.

B. 5-[3-Hidroxi-7- (4-hidroxi-4-metilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

20 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 14, etapas B-C: Tiempo de retención = 1.01 min (Método A) (M-H)⁻ = 377.

Ejemplo 22

5-(7- Ciclopentil-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 5-(3-Benciloxi-7- ciclopent-1-enil- Naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

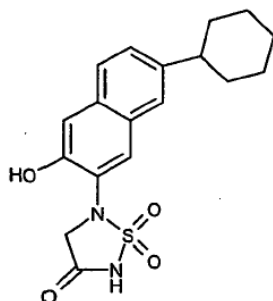
- 5 En un vial de microondas se agrega 5-(3-benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (0.100 g, 0.224 mmol), ciclopenteno (0.04 mL, 0.453 mmol), acetato de paladio (0.010 g, 0.0445 mmol), trietilamina (0.063 mL, 0.448 mmol) y acetonitrilo (2 mL). El vial se tapa y se coloca en el microondas durante 15 minutos a 110°C. La mezcla de reacción se filtra sobre celita y se lava con acetonitrilo. El filtrado se concentra y el residuo se purifica a través de Biotage Sp1, eluyendo con EtOH/H₂O al 15-60% para producir 5-(3-benciloxi-7- ciclopent-1-enil- Naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (0.0127 g): (M-H)⁻ = 433.

B. 5-(7- Ciclopentil-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

- 10 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 4, etapa B: Tiempo de retención = 1.38 min (Método A); (MH)⁻ = 345.

Ejemplo 23

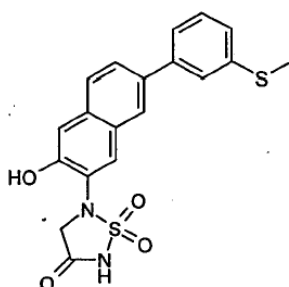
5-(7- Ciclohexil-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



- 15 5-(7- Ciclohexil-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara los procedimientos delineados en el Ejemplo 22: Tiempo de retención = 1.35 min (Método A); (M-H)⁻ = 359.

Ejemplo 24

5-[3-Hidroxi-7- (3-metilsulfanilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 5-[3-Benciloxi-7- (3-metilsulfanilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

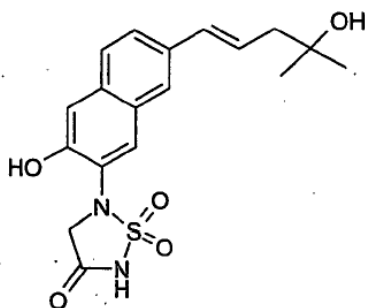
El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 4, etapa A.

B. 5-[3-Hidroxi-7- (3-metilsulfanilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 3, etapa E: Tiempo de retención = 1.22 min (Método A); (MH)⁻ = 399.

Ejemplo 25

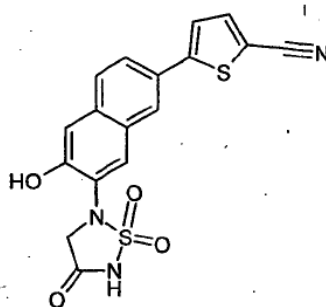
5-[3-Hidroxi-7- ((E)-4-hidroxi-4-metilpent-1-enil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



10 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 14 etapa B, usando 5-(7- bromo-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Ejemplo 3, etapa E) para reemplazar 5-(3-benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona: Tiempo de retención = 0.94 min (Método A); (M-H)⁻ = 375.

Ejemplo 26

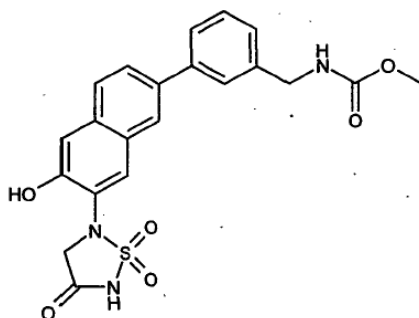
5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -tiofen-2-carbonitrilo



15 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 4, etapa A, usando 5-(7- bromo-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Ejemplo 3, etapa E) para reemplazar 5-(3-benciloxi-7- bromonaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona: Tiempo de retención = 1.08 min (Método A); (M-H)⁻ = 384.

Ejemplo 27

Ácido {3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -bencil}-carbámico metil éster



A. 5-[7- (3-Aminometilfenil) -3-benciloxinaftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5 5-[7- (3-Aminometilfenil) -3-benciloxinaftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de acuerdo con el procedimiento delineado en el Ejemplo 4, etapa A, partiendo de ácido (3-aminometilfenil)borónico y 5-(3-benciloxi-7-bromonaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona: (M-H)⁻ = 472.

B. Ácido {3-[6-Benciloxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -bencil}-carbámico metil éster

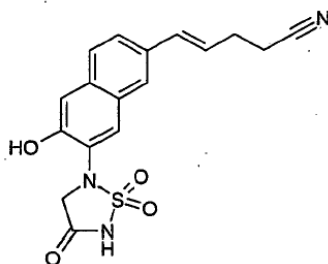
10 A una solución en agitación de 5-[7- (3-aminometilfenil) -3-benciloxinaftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (0.046 g, 0.097 mmol) y trietilamina (0.014 mL, 0.098 mmol) en THF (3 mL) a 0°C se agrega cloroformiato de metilo (0.008 mL, 0.104 mmol). La reacción se agita durante 30 minutos y luego se enfría en agua y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinan y concentran. El residuo se purifica a través de Biotage Sp1 eluyendo con CH₃CN/H₂O al 5-60% para producir ácido {3-[6-benciloxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -bencil}-carbámico metil éster: (M-H)⁻ = 530.

C. Ácido {3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -bencil}-carbámico metil éster

15 Ácido {3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -bencil}-carbámico metil éster se prepara de acuerdo con el procedimiento delineado en el Ejemplo 4, etapa B: Tiempo de retención = 0.98 min (Método A); (MH)⁻ = 440.

Ejemplo 28

(E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pent-4-en nitrilo

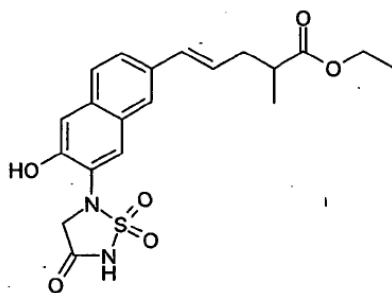


20 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 8, etapa A, comenzando con pent-4-inenitrilo y 5-(7-bromo-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (Ejemplo 3, etapa E): Tiempo de retención = 0.91 min

(Método A); (M-H)⁻ = 356.

Ejemplo 29

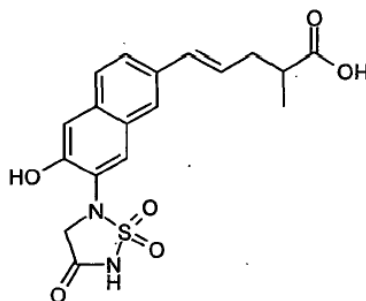
25 Ácido (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2metilpent-4-enoico etil éster



El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 25 usando ácido 2-metilpent-4-enoico etil éster: (MH)⁻ = 417.

Ejemplo 30

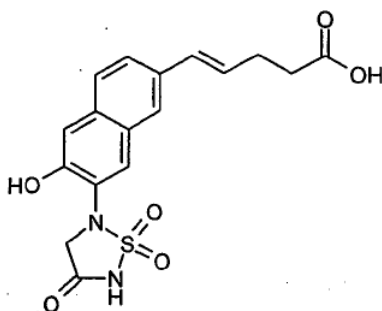
- 5 Ácido (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il)naftalen-2-il] -2-metilpent-4-enoico



El compuesto del título se prepara de forma análoga a 11 a partir de ácido (E)-5-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilpent-4-enoico etil éster (Ejemplo 29): (M-H)⁻ = 389.

Ejemplo 31

- 10 Ácido (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pent-4-enoico



A. Ácido (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] - pent-4-enoico etil éster

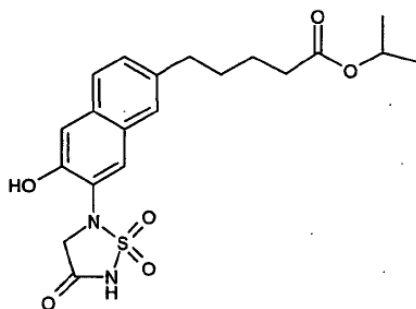
El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 25 usando ácido pent-4-enoico etil éster.

B. Ácido (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,6-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pent-4-enoico

- 15 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 11: Tiempo de retención = 1.35 min (Método A); (M-H)⁻ = 375.

Ejemplo 32

Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] - pentanoico isopropil éster



A. Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] - pentanoico etil éster

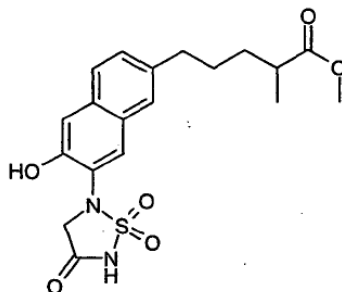
Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] - pentanoico etil éster se prepara de forma análoga a 8, etapas A-B partiendo de ácido pent-4-enoico etil éster.

5 B. Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] - pentanoico isopropil éster

A una solución en agitación de ácido 5-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] - pentanoico etil éster (0.003 g, 0.007 mmol) en iPrOH (1 mL) se agrega t-BuOK (1M en THF, 0.044 mL). La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene con HCl 1N (1.5 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se secan y concentran. El residuo se pasa a través de una columna corta de sílica gel en fase reversa eluyendo con MeOH/H₂O al 40% para producir con ácido pentanoico 5-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] - isopropil éster: Tiempo de retención = 1.17 min (Método A); (M-H)⁻ = 419.

Ejemplo 33

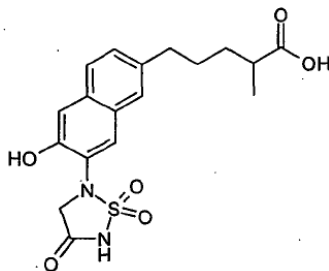
Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] - 2-metilpentanoico metil éster



15 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 32, etapa B, partiendo de ácido 5-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] - 2-metilpentanoico etil éster (Ejemplo 9-4) y la reacción se lleva a cabo en solvente MeOH en vez de i-PrOH: Tiempo de retención = 1.17 min (Método A); (M-H)⁻ = 405.

Ejemplo 34

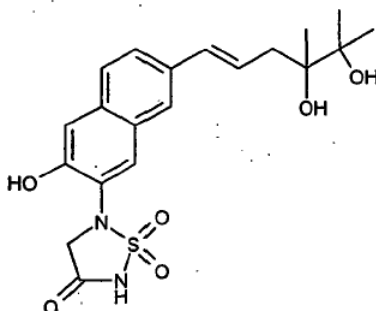
Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilpentanoico



El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 11, a partir de ácido 5-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] - 2-metilpentanoico etil éster (Ejemplo 9-4): Tiempo de retención = 0.80 min (Método A); (M-H)⁻ = 391.

Ejemplo 35

5 5-[7- (4,5-Dihidroxi-4,5-dimetilhex-1-enil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. Ácido 2-Hidroxi-2-metilpent-4-enoico metil éster

10 A una solución en agitación de metil éster del ácido 2-oxopropiónico (1.0 g, 0.903 mmol), bromuro de alilo (1.8 mL, 21.32 mmol) en MeOH/HCl (1:4, 10 mL), se añade indio en polvo (1.12 g, 9.76 mmoles). La mezcla se agita durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se detiene con NaHCO₃ y se extrae con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se lavan con agua (2 x 50 mL) y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secan con MgSO₄ y se concentran para producir ácido 2-hidroxi-2-metilpent-4-enoico metil éster: (M+H)⁺ = 145.

B. 2,3-Dimetilhex-5-eno-2,3-diol

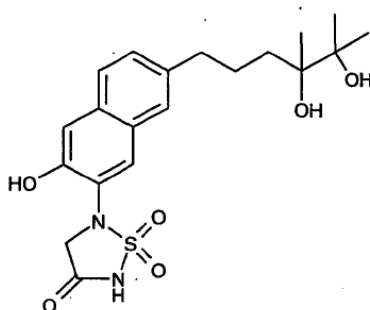
15 A una solución en agitación de ácido 2-hidroxi-2-metilpent-4-enoico metil éster (1.12 g, 7.77 mmol) en THF (8 mL) a 0°C se agrega MeMgBr (10 mL, 30 mmol) gota a gota. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se detiene con NH₄Cl. Luego se extrae con Et₂O (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan y concentran para producir 2,3-dimetilhex-5-eno-2,3-diol.

C. 5-[7- (4,5-Dihidroxi-4,5-dimetilhex-1-enil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

20 5-[7- (4,5-Dihidroxi-4,5-dimetilhex-1-enil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de forma análoga al Ejemplo 25, (M-H)⁻ = 419.

Ejemplo 36

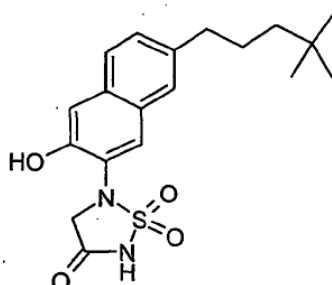
5-[7- (4,5-Dihidroxi-4,5-dimetilhexil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



25 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 8 partiendo de 2,3-dimetil-hex-5-eno-2,3-diol: Tiempo de retención = 0.94 min (Método A); (M-H)⁻ = 421.

Ejemplo 37

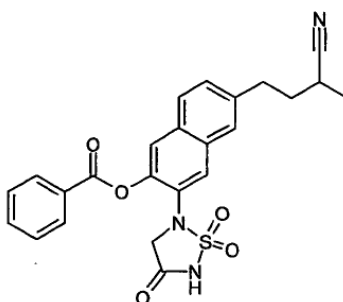
5-[7- (4,4-Dimetilpentil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 28: Tiempo de retención = 1.37 min (Método A); (M-H)⁻ = 375.

Ejemplo 38

Ácido Benzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster



- 10 A una solución de 4-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilbutironitrilo (Ejemplo 9-3, 29 mg, 0.08 mmol) en DMF (0.6 mL) se agrega t-butóxido de potasio (0.097 mL, 0.097 mmol) seguido por cloruro de benzoilo. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. La mezcla de reacción se purifica entonces por HPLC para dar el compuesto del título: Tiempo de retención = 1.23 min (Método A); (M+H)⁺ = 462.

15 Ejemplo 39

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga al Ejemplo 38 utilizando 4-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilbutironitrilo (Ejemplo 9-3) y reactivos apropiados.

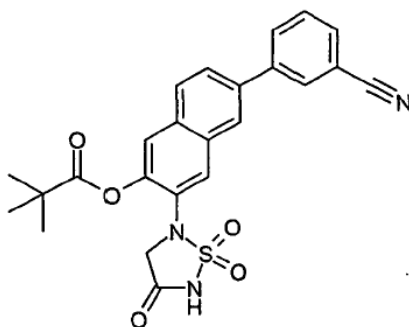
Ejemplo	Nombre químico	MS (m/z)	-Tiempo de retención (min) - Método
39-1	ácido 2,2-Dimetilpropiónico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 442	
39-2	ácido Propiónico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 414	
39-3	ácido 2-Etilbutírico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 456	1.28 A

(continuación)

Ejemplo	Nombre químico	MS (m/z)	-Tiempo de retención (min) - Método
39-4	ácido Hexanoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 456	1.29 A
39-5	ácido 2-Acetoxi-benzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 520	1.11 A
39-6	ácido Pentanoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 442	0.38 A
39-7	ácido Acético 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 400	
39-8	ácido 3-Metilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 476	1.29 A
39-9	ácido 2-Metilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 476	0.74 A
39-10	ácido 4-Butilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 518	
39-11	ácido Ciclohexanecarboxílico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 468	1.30 A
39-12	ácido 4-tert-Butilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 518	1.45 A

Ejemplo 40

ácido 2,2-Dimetilpropiónico 6-(3-cianofenil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster



El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 38 a partir de 3-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -benzonitrilo (Ejemplo 5-13), usando anhídrido pivalico para reemplazar cloruro de benzoilo (M-H)⁻ = 462.

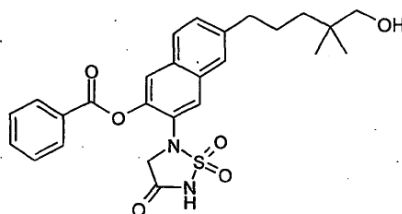
Ejemplo 41

- 5 Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga al Ejemplo 38 a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo	Nombre químico	MS (m/z)	-Tiempo de retención (min) -Método
41-1	ácido Benzoico 6-(4-etoxicarbonylbutil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 509	1.27 A
41-2	ácido Benzoico 6-(3-metilbutil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 451	
41-3	ácido Benzoico 6-((E)-4-hidroxi-4-metilpent-1-enil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 479	1.19
41-4	ácido Benzoico 6-metil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster	(M-H) ⁻ = 395	1.17

Ejemplo 42

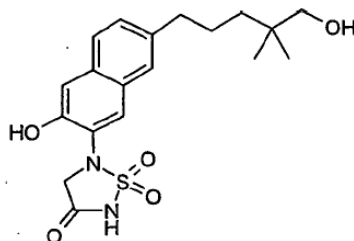
Ácido benzoico 6-(5-hidroxi-4,4-dimetilpentil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-ilo éster



- 10 A. Ácido benzoico 6-bromo-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-ilo éster
- A una solución de 5-(7- bromo-3-hidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tia diazolidin-3-ona (3) (0.998 g, 2.8 mmol) en MeOH se agrega KHCO₃ (5.6 mL, 0.5M). A esta sal en DMF (25 mL) a 0°C se agrega t-butoxido de potasio (2.94 mL, 1M). La mezcla de reacción se agita durante 1 minuto antes de agregar cloruro de benzoilo (0.357 mL, 3.08 mmol) y la mezcla se agita durante 1 minuto. Se agrega solución saturada de NaHCO₃ y se acidifica con solución de HCl 1N. La mezcla se extrae con EtOAc, se lava con salmuera y se seca con Na₂SO₄. La capa orgánica se concentra para dar el compuesto del título.
- 15 B. 2,2-Dimetilpent-4-en-1-ol
- A una solución de LAH (17.6 mL, 17.6 mmol, 1M) en THF (2 mL) se agrega ácido 2,2-dimetil-4-pentenoico (1.61 mL, 11.7 mmol) a 0°C. La mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría entonces a 0°C y se detiene con hielo. La mezcla se extrae con éter. La capa de éter se seca con NaSO₄ y se concentra para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.
- 20 C. ácido benzoico 6-(5-hidroxi-4,4-dimetilpentil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster
- El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 8, etapa A, a partir de ácido benzoico 6-bromo-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-ilo éster y 2,2-dimetilpent-4-en-1-ol: Tiempo de retención = 1.30 min (Método A); (M-H)⁻ = 495.
- 25

Ejemplo 43

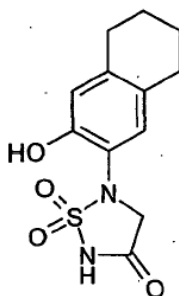
5-[3-Hidroxi-7- (5-hidroxi-4,4-dimetilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 11 a partir de ácido benzoico 6-(5-hidroxi-4,4-dimetilpentil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-ilo éster y solución de NaOH 1 N para reemplazar KOH: Tiempo de retención = 1.05 min (Método A); (M-H)⁻ = 391.

Ejemplo 44

5-(3-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



- 10 A. 1-Bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

A una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-2- Naftol (2.50 g, 16.9 mmol) en DMF (5 mL), se agrega gota a gota NBS (3.0 g, 16.9 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lava con agua, se extrae con CH₂Cl₂, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El material crudo es purificado a través de Biotage, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5-40% para producir 1-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol.

- 15 B. 1-Bromo-3- Nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

El compuesto del título se prepara a partir de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol con base en el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 46, 1962-1979 (2003).

- C. 6-Benciloxi-5-bromo-7- Nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

6-Benciloxi-5-bromo-7- Nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa B.

- 20 D. 3-Benciloxi-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamina

A una solución de 6-benciloxi-5-bromo-7- Nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (0.50 g, 1.38 mmol) en AcOH/EtOH (3:1, 20 mL), se agrega hierro en polvo (0.50 g, 9.25 mmol). La mezcla se calienta a 100°C durante 2 horas. El precipitado se filtra a través de celite. El filtrado es concentrado, extraído con agua y CH₂Cl₂, y filtrado. El material crudo es purificado a través de Biotage, eluyendo con EtOAc/hexanos al 0-20%, para producir 3-benciloxi-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamina: (M + H) = 333, 334.

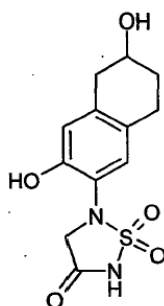
25

E. 5-(3-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5-(3-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de acuerdo con los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 1, etapas E-I: ^1H RMN (MeOD) δ 7.18 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.79-2.82 (m, 4H), 1.88-1.91 (m, 4H).

Ejemplo 45

5-(3,6-Dihidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 7- Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

10 Una solución de 7- metoxi-3,4-dihidro-1H- Naftaleno (5.00 g, 28.4 mmol) en MeOH (5 mL) se agrega a una suspensión de NaBH_4 (2.8 g, 74 mmol) en MeOH (40 mL) a -20°C . La mezcla se agita a -20°C durante 10 minutos. Se agrega NH_4Cl sólido y la mezcla se concentra para eliminar la mayor parte del MeOH. El residuo se somete a partición entre EtOAc y secuencialmente, NH_4Cl acuoso y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra para producir 7- metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de un sólido rojo.

15 B. Ácido acético 7- metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo éster

Se toma 7- Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro- Naftalen-2-ol (4.48 g, de la etapa A) en AcOH (15 mL) y se enfría hasta 0°C . Se agrega ácido sulfúrico concentrado (10 gotas). La mezcla se agita a 0°C durante 20 minutos y luego se calienta hasta temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se somete a partición entre NaOH 1N enfriado con hielo y EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra para producir ácido acético 7- metoxi-1,2,3,4-tetrahidro- Naftalen-2-il éster en forma de un sólido rojo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.05-1.88 (m, 2H).

25 C. ácido acético 7- hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo éster

BCl₃ (1 M in DCM, 56 mL) se agrega a una mezcla de ácido acético 7- metoxi-1,2,3,4-tetrahidro- Naftalen-2-il éster (4.94 g, 22.5 mmol) y Bu_4NI (10.8 g, 29.2 mmol) in DCM (112 mL) a -78°C . La mezcla se agita a -78°C y luego se calienta a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y salmuera enfriada con hielo. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se concentra y se somete a cromatografía para producir ácido acético 7- hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo éster en forma de un aceite amarillo, el cual por reposo a temperatura ambiente se convierte en un sólido: ^1H RMN (CDCl_3) δ 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.06-1.89 (m, 2H).

30 D. ácido acético 7- benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo éster

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa B.

E. Ácido acético 7- benciloxi-6- Nitro-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-2-ilo éster

35 A una solución de ácido acético 7- benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-2-ilo éster (5.77 g, 19.5 mmol) en AcOH (30 mL) se agrega una solución de HNO_3 al 90% (3.0 mL, ca. 64 mmol) en AcOH (5 mL), nitrato de cobre (II) hemipentahidrato (3.71 g, 19.8 mmol) y H_2SO_4 concentrado (3 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se somete a partición entre EtOAc y KOH acuoso. La capa orgánica se

seca sobre MgSO_4 , se concentra y se somete a cromatografía para producir ácido acético 7- benciloxi-6- Nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo éster con algunas impurezas. La cristalización desde DCM-hexanos produce un precipitado, el cual se enjuaga rápidamente con Et_2O -hexanos para producir el ácido acético 7- benciloxi-6- Nitro-1,2,3,4-tetrahidro- Naftalen-2-ilo éster puro: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.10 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.95-2.72 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H).

F. Ácido acético 6-amino-7- benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il éster

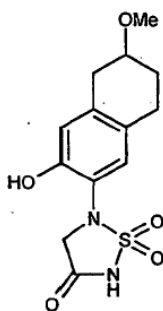
Una mezcla de ácido acético 7- benciloxi-6- Nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo éster (1.01 g, 2.96 mmol) y Pt/C al 5% (150 mg) en EtOAc (20 mL) se hidrogena a una atmósfera y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtra a través de celite y el filtrado se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite, el cual se utiliza directamente en la siguiente etapa.

G. 5-(3,6-Dihidroxi-5,6,7,8-tetrahidro- Naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5-(3,6-Dihidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapas E a I: MS (M-H^-) = 297, ($\text{M}+\text{NH}_4^+$) = 316; ^1H RMN. (DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 2.85-2.42 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (m, 1H).

15 Ejemplo 46

5-(3-Hidroxi-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 5-(3-Benciloxi-6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -2-benciloximetil-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Una mezcla de 5-(3-benciloxi-6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (158 mg, 0.40 mmol), intermedio del Ejemplo 45, clorometoximetilbenceno (0.068 mL, 0.49 mmol) y carbonato de potasio (110 mg, 0.80 mmol) en DMF (4 mL) se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y solución 1N de HCl. El extracto orgánico se seca con MgSO_4 y se concentra. El residuo es purificado por cromatografía para dar el compuesto del título en forma de un aceite: ($\text{M}+\text{NH}_4^+$) = 526.

B. 2-Benciloximetil-5-(3-benciloxi-6-oxo- 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

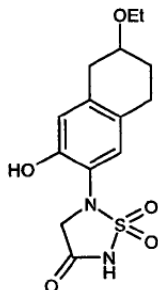
Una solución de 5-(3-benciloxi-6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -2-benciloximetil-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (87.6 mg, 0.17 mmol) en DCM (3 mL) se agrega a una suspensión del reactivo de Dess-Martin (80 mg, 0.19 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtra a través de celite. El filtrado se concentra y purifica por cromatografía para dar el compuesto del título en forma de un aceite: ^1H RMN (CDCl_3) δ 2.54 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.8 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 11H); ($\text{M}+\text{NH}_4^+$) = 524.

C. 5-(3-Hidroxi-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

Una mezcla de 2-benciloximetil-5-(3-benciloxi-6-oxo- 5,6,7,8-tetrahidro- Naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (65.7 mg, 0.130 mmol) y Pd/C al 10% (15 mg) en MeOH se hidrogena a temperatura ambiente y a 1 atmósfera durante 18 horas. La mezcla se filtra a través de celite y se concentra y purifica a través de RP-HPLC para dar el compuesto del título, el cual se convierte entonces en una sal de potasio con la adición de KHCO_3 0.5 N (0.075 mL, 0.038 mmol): ^1H RMN (CD_3OD) δ 1.74-1.79 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 1H), 2.97-3.01 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.12 (s, 1H); (M-H) = 311.

Ejemplo 47

5-(6-Etoxi-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 2-Bencil-5-(3-benciloxi-6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

- 5 Una mezcla de 5-(3-benciloxi-6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (90 mg, 0.23 mmol) de la preparación del Ejemplo 45, bromuro de bencilo (0.033 mL, 0.28 mmol) y carbonato de potasio (63 mg, 0.46 mmol) en DMF (2 mL) Se someten a agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y solución 1N de HCl. El extracto orgánico se seca con MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica para dar el compuesto del título en forma de un aceite: (M+NH₄)⁺ = 478.

10 B. 2-Bencil-5-(3-benciloxi-6-oxo- 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

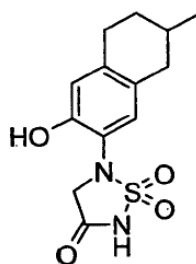
El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 46, etapa B.

C. 5-(6-Etoxi-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

- 15 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 46, etapa C, usando EtOH como solvente para reemplazar MeOH: ¹H RMN (CD₃OD δ 1.16-1.22 (m, 3H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 2H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.72-3.79 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.08 (s, 1H): (M-H)⁻ = 325.

Ejemplo 48

5-(3-Hidroxi-7- metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



20 A. 6-Metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H- Naftalen-1-ona

- 25 Una mezcla de 6-metoxi-1-tetralone (5.0 g, 28.4 mmol), yoduro de metilo (20 mL, 262 mmol) e hidruro de sodio (60%, 5.5 g, 138 mmol, prelavado dos veces con hexanos) en tolueno se calienta a 80°C durante 3 días. La mezcla se detiene cuidadosamente con agua y se somete a partición entre EtOAc y salmuera. El extracto orgánico se seca con MgSO₄, se concentra y purifica a través de cromatografía de columna para dar el compuesto del título en forma de un aceite color amarillo claro: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.27 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

B. 6-Metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

- 5 A una solución enfriada con hielo de 6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H- Naftalen-1-ona (7.0 g, 36.8 mmol) en MeOH (120 mL) se agrega NaBH₄ (2.78 g, 73.6 mmol) porción a porción y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego la reacción se vierte en 120 mL de agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca con MgSO₄, se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro y se utiliza en la siguiente etapa sin purificación

C. 6-Metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

- 10 A una solución de 6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (8.24 g) y trietilsilano (9.2 mL, 74 mmol) en DCM (100 mL) a 0°C se agregan dietilo eterato trifluoruro de boro (17.6 mL, 110 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Se agrega solución de K₂CO₃ al 10% y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, el cual se utiliza en la etapa siguiente sin purificación.

D. 6-Metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

- 15 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 45, etapa C.

E. 1-Bromo-6-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 44, etapa A.

F. 1-Bromo-6-metil-3- Nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 44, etapa B.

- 20 G. 6-Benciloxi-5-bromo-2-metil-7- Nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa B.

H. 3-Benciloxi-4-bromo-7- metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamina

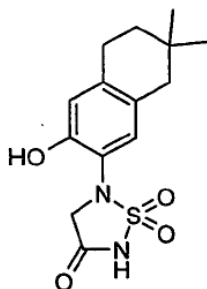
El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 45, etapa F.

I. 5-(3-Hidroxi-7- metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

- 25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general delineado en el Ejemplo 1, etapas E-I, excepto que se usa HCl 4M en dioxano para reemplazar el TFA para la eliminación del grupo protector Boc en la etapa de G: ¹H RMN (CD₃OD) δ 1.04 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.70-1.93 (m, 2H), 2.16-2.31 (m, 1H), 2.68-2.71 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.04 (s, 1H); (M-H)⁻ = 295.

Ejemplo 49

- 30 5-(3-Hidroxi-7,7- dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 6-Metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H- Naftalen-1-ona

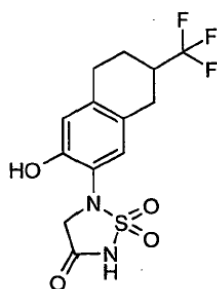
Una mezcla de 6-metoxi-1-tetralona (5.0 g, 28.4 mmol), yoduro de metilo (20 mL, 262 mmol) e hidruro de sodio (60%, 5.5 g, 138 mmol, prelavado dos veces con hexanos) en tolueno se calienta a 80°C durante 3 días. La mezcla se detiene cuidadosamente con agua y se somete a partición entre EtOAc y salmuera. El extracto orgánico se seca con MgSO₄, se concentra y se purifica a través de cromatografía de columna para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.26 (s, 6H), 1.96 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

B. 5-(3-Hidroxi-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 48, etapas B-I: ¹H RMN (CD₃OD) δ 0.85 (s, 6H), 1.42 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.62 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.91 (s, 1H); (M-H)⁻ = 309.

10 Ejemplo 50

5-(3-Hidroxi-7- trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. (6-Metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-iloxi)-trimetilsilano

A una solución de diisopropilamina (2.42 mL, 17.1 mmol) en THF (50 mL) a 0°C se agregan n-BuLi (6.84 mL, 17.1 mmol, 2.5 M en hexano) gota a gota. Después de 40 minutos, se agrega el 6-metoxi-1-tetralona (3.0 g, 17.1 mmol) en THF (15 mL) a -78°C. Se agita entonces a -78°C durante 2.5 horas antes de agregar cloro trimetilsilano (3.2 mL, 25.7 mmol). Se calienta entonces hasta temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. Se agrega agua y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc, se lava con NH₄Cl saturado en solución, se seca con MgSO₄ y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. Se usa en la siguiente etapa sin purificación.

B. 6-Metoxi-2-trifluorometil-3,4-dihidro-2H- Naftalen-1-ona

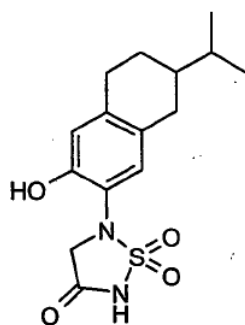
A una solución de (6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-iloxi)-trimetilsilano (3.00 g, de la etapa A) y tetrafluoroborato de 5-trifluorometildibenzotiofenio (5.6 g, 16.5 mmol) en DMF (20 mL) se agrega lentamente difluorotriphenilestannato de tetrabutilamonio (7.0 g, 11.1 mmol) en DMF (40 mL) mediante un embudo de adición. Después de que se termina la adición, la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. Se retira entonces el DMF bajo vacío. Se agregan agua y EtOAc. La capa orgánica se seca con MgSO₄, se concentra y purifica para dar el compuesto del título en forma un aceite amarillo claro: ¹H RMN (CDCl₃) δ 2.24-2.31 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.52, 9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9 Hz, 1H).

C. 5-(3-Hidroxi-7- trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 48, etapas B-I: ¹H RMN (CD₃OD) δ 1.62-1.68 (m, 1H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.53-2.54 (m, 1H), 2.68-3.90 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.19 (s, 1H); (M-H)⁻ = 349.

Ejemplo 51

5-(3-Hidroxi-7- isopropil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. Ácido 6-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico etil éster

5 El compuesto del título se prepara como un sólido blanco a partir de ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico etil éster (JP 09255625) de forma análoga al Ejemplos 45, etapa C: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.78-1.86 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.78 (br, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H); (M-H) $^-$ = 219.

B. 6-Benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico ácido etil éster

10 El compuesto del título se prepara como un sólido blanco a partir de ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico etil éster de forma análoga al Ejemplo 1, etapa B: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.78-1.86 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H) 6.76 (dd, J = 2.5, 8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H); (M+H) $^+$ = 311.

C. 2-(6-Benzytoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) -propan-2-ol

15 A una solución de ácido 6-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico etil éster (3.50 g, 11.3 mmol) in THF (30 mL) a -78°C se agrega bromuro de metilmagnesio (3M en dietilo éter, 11 mL, 33 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción no es completa y se agrega MeLi (1.6 M en dietilo éter, 16 mL, 10 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se muestra completa por análisis de TLC. La mezcla se detiene cuidadosamente con agua y se somete a partición entre EtOAc y NH_4Cl acuoso. El extracto orgánico se seca con MgSO_4 y se concentra para dar el compuesto del título, el cual se utiliza directamente en la etapa siguiente.

20 D. 6-Benciloxi-2-isopropenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y 6-Benciloxi-2-isopropiliden-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

25 A una solución de 2-(6-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) -propan-2-ol de la etapa C en piridina (20 mL) se agrega cloruro de tionilo (1.5 mL, 20.5 mmol) a 0°C y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vierte entonces lentamente en hielo y se somete a partición entre EtOAc y solución 3M de HCl. El extracto orgánico se seca con MgSO_4 , se concentra y purifica por cromatografía para dar una mezcla del compuesto del título en forma de un aceite; (M+H) $^+$ = 279.

E. 6-Isopropil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

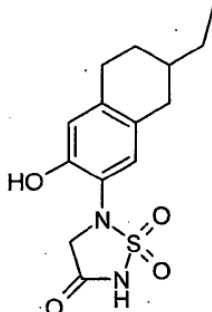
30 A la mezcla de 6-benciloxi-2-isopropenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y 6-benciloxi-2-isopropiliden-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (2.37 g, crudo) en EtOH (30 mL) se agrega Pd/C al 10% (550 mg) y se hidrogena a temperatura ambiente y a una atmósfera durante 24 horas. La mezcla se filtra a través de Celite, y el filtrado se concentra y purifica para dar el compuesto del título: ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.95 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.31-1.41 (m, 1H), 1.42-1.46 (m, 1H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.87- 1.92 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.5, 8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H); (M-H) $^-$ = 189.

F. 5-(3-Hidroxi-7- isopropil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

35 El compuesto del título como una sal de potasio se prepara como un sólido blanco de forma análoga al Ejemplo 48, etapas E-I a partir de 6-isopropil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.92 (dd, J = 1.8, 6.8 Hz, 6H), 1.24-1.30 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 1H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.85-2.33 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 3H), 3.99 (q, J = 13 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); (M-H) $^-$ = 323.

Ejemplo 52

5-(7-Etil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 2-Etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H- Naftalen-1-ona

- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 48, etapa A usando yoduro de etilo para reemplazar yoduro de metilo: $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 0.92 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.47- 1.52 (m, 1H), 1.77- 1.92 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz).

B. 3-Etil-7- metoxi-1,2-dihidronaftaleno

- 10 A una solución de 2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H- Naftalen-1-ona (6.10 g, 29.9 mmol) en MeOH (70 mL) at 0°C se agrega NaBH_4 lentamente y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agrega solución 2M de HCl (200 mL) y la mezcla se agita durante 10 minutos antes de ser extraída con EtOAc y concentrada. El residuo es purificado para dar el compuesto del título en forma de un aceite claro: $(\text{M}+\text{H})^+ = 189$.

C. 2-Etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

- 15 A una solución de 3-etil-7- metoxi-1,2-dihidronaftaleno (2.6 g, 13.8 mmol) en MeOH (20 mL) se agrega Pd/C al 10% (200 mg) y la mezcla se agita a 1 atmósfera durante 18 horas. La mezcla se filtra a través de Celite, y el filtrado se concentra para dar el compuesto del título: $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 0.87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.19-1.32 (m, 3H), 1.49-1.50 (m, 1H), 1.80-1.82 (m, 1H), 2.19-2.23 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 6.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.5, 8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H).

- 20 D. 6-Etil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 45, etapa C a partir de 2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno: $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 0.89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.24-1.34 (m, 3 H), 1.49-1.53 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 3H), 6.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 2.5, 8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1H).

- 25 E. 6-Etil-3- Nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

A una solución de HNO_3 (65%, 1.05 mL, 23.0 mmol) en AcOH (10 mL) a 0°C se agrega 6-etil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (2.02 g, 11.5 mmol) en AcOH (33 mL) gota a gota. Se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 1.5 horas y luego a 40°C hasta que el material de partida se haya consumido completamente. Se agrega agua, seguida por EtOAc. La capa orgánica se concentra y purifica por cromatografía de columna para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 0.91 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.28-1.36 (m, 3 H), 1.51-1.56(m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

- 30 F. 6-Benciloxi-2-etil-7- Nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa B.

- 35 G. 3-Benciloxi-7- etil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamina

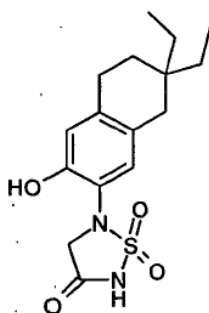
A una solución de 6-benciloxi-2-etil-7- Nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (490 mg, 1.57 mmol) se agrega Pt/C al 5% (680 mg) y se agita bajo atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante 18 horas. Se filtra entonces a través de Celite y el filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna para dar el compuesto del título en forma de un sólido color pardo.

5 H. 5-(7- Etil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara como un sólido blanco de forma análoga al Ejemplo 1, etapas E-I, a partir de 3-benciloxi-7- etil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamina: ^1H RMN (CD_3OD) δ 0.96 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.28-1.41 (m, 3H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.92-1.97 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.07 (s, 1H); $(\text{M}-\text{H})^- = 309$.

10 **Ejemplo 53**

5-(7,7- Dietil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 2,2-Dietil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H- Naftalen-1-ona

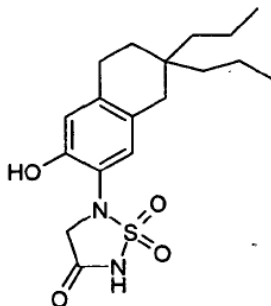
15 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 49, etapa A, usando yoduro de etilo para reemplazar yoduro de metilo.

B. 5-(7,7- Dietil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1 -dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara como una sal de potasio de forma análoga al Ejemplo 48, etapas B-I: ^1H RMN (CD_3OD) δ 0.83-0.86 (t, J = 7 Hz, 6H), 1.26-1.39 (m, 4H), 1.54-1.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.07 (s, 1H); $(\text{M}-\text{H})^- = 337$.

20 **Ejemplo 54**

5-(3-Hidroxi-7,7- dipropil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 2,2-Dialil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H- Naftalen-1-ona

25 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 49, etapa A usando bromuro de alilo para reemplazar el yoduro de metilo.

B. 2,2-Dialil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

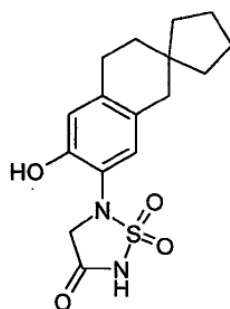
El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 48, etapas B-C.

C. 5-(3-Hidroxi-7,7-dipropil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 52, etapas C-H: ^1H RMN (CD_3OD) δ 0.85-0.88 (m, 6H), 1.15-1.32 (m, 8H), 1.52 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.62-2.65 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.05 (s, 1H); $(\text{M-H})^- = 365$.

Ejemplo 55

5-(6'-Hidroxi-3',4'-dihidro-1'H-spiro[ciclopentane-1,2'-Naftalen]-7'-il)1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido



A. 3',4'-Dihidro-1'H-spiro[ciclopent-3-eno-1,2'-Naftalen]-6'-ol

10 A una solución de 2,2-dialil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (4.00 g, 16.5 mmol) obtenida durante la preparación del ejemplo 54 en DCM (20 mL) se agrega catalizador de Grubbs (primera generación, 1.4 g, 1.7 mmol) y la mezcla de color púrpura se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentra y purifica para dar el compuesto del título en forma de un aceite color pardo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.78 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.85 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.65 (s, 2H), 6.63 (d, J = 2.5, 1H), 6.66 (dd, J = 2.5, 8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8 Hz, 1H).

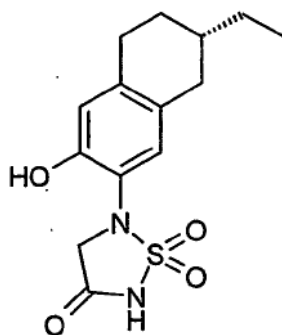
B. 5-(6'-Hidroxi-3',4'-dihidro-1'H-spiro[ciclopentane-1,2'-Naftalen]-7'-il)1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 52, etapas C-H: ^1H RMN (CD_3OD) δ 1.43-1.46 (m, 4H),

1.66-1.71 (m, 6H), 2.53 (s, 2H), 2.73-2.76 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.07 (s, 1H); $(\text{M-H})^- = 335$.

20 Ejemplo 56

5-((S)-7-Etil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. (4-Metoxi-2-vinilfenil)-metanol

25 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 45, etapa A, a partir de 4-metoxi-2-vinilbenzaldehído (J. Org. Chem, 1997, 62, page 7850-7857): ^1H RMN (CDCl_3) δ 3.83 (s, 3H), 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 2H),

5.36 (dd, J = 1, 11 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 1, 17 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 3, 8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11, 17 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 1H).

B. 1-Bromometil-4-metoxi-2-vinilbenceno

5 A una solución de (4-metoxi-2-vinilfenil) -metanol (7.90 g, 48.2 mmol) en dietilo éter (100 mL) a 0°C se agrega PBR₃ (5.0 mL, 53 mmol) durante 1 minuto. Se agrega agua cuidadosamente para destruir el exceso de PBR₃. La mezcla se somete a partición cuidadosamente entre EtOAc y NaHCO₃ (más una pequeña cantidad de KOH para ajustar el pH a 7- 8). El extracto orgánico se seca con MgSO₄ y se concentra para dar el compuesto del título y se usa directamente en la siguiente etapa: ¹H RMN (CDCl₃) δ 3.83 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 5.44 (dd, J = 1, 11 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 1, 17 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 3, 8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11, 17 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 1H).

C. (4S,5R)-3-[(R)-2-(4-Metoxi-2-vinilbencil) -butiril] -4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona

15 Se agrega n-BuLi (21.3 mL, 53.3 mmol, 2.5 en hexanos) a una solución de diisopropilamina (8.2 mL, 58.1 mmol) en THF (150 mL) a -78°C y la mezcla se agita a -78°C durante 10 minutos. Se agrega una solución de (4S,5R)-3-butiril-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (11.99 g, 48.5 mmol), preparada a partir de (4S,5R)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona con base en el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters 1986, 27, page 3311-3314) en THF (50 mL). La mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos. Finalmente, se agrega una solución de 1-bromometil-4-metoxi-2-vinilbenceno (11.1 g, crudo) en THF (30 mL). La mezcla se agita a -78°C durante 10 minutos y se calienta hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se continúa en agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y solución saturada de NH₄Cl. El extracto orgánico se seca con MgSO₄, se concentra y purifica por cromatografía para dar el compuesto del título en forma de un aceite: ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.68 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 1.3, 11 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 1.3, 17 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.5, 8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11, 17 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 3H).

25 D. (R)-2-(4-Metoxi-2-vinilbencil) -butan-1-ol

30 Se agrega LiBH₄ (1.66 g, 76.1 mmol) a una solución de (4S,5R)-3-[(R)-2-(4-metoxi-2-vinilbencil) -butiril] -4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (13.1 g, 33.3 mol) en THF/MeOH (132 mL, 10:1 v/v) a 0°C. Después de 5 minutos a 0°C, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega cuidadosamente agua seguida por la adición de solución acuosa de NH₄Cl. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y una capa de agua. El extracto orgánico se seca con MgSO₄, se concentra y purifica por cromatografía para dar el compuesto del título en forma de un aceite: ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.36-1.43 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.30 (dd, J = 1, 11 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 1, 17 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 3.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11, 17 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8 Hz, 1H).

E. (R)-2-(4-Metoxi-2-vinilbencil) -butiraldehído

35 Se agrega DMSO (4.9 mL, 68.8 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (4.5 mL, 51.6 mmol) en DCM seco (100 mL) a -78°C y la mezcla se agita a -78°C durante 10 minutos. Se agrega una solución de (R)-2-(4-metoxi-2-vinilbencil) -butan-1-ol (5.70, 25.9 mmol) en DCM (30 mL). La mezcla se agita a -78°C durante 15 minutos y luego a -40 hasta aproximadamente -30°C durante 1 hora. Se agrega lentamente trietilamina (18 mL, 129 mmol). La mezcla se agita a -10 hasta aproximadamente 0°C durante 15 minutos. La mezcla se somete a partición entre DCM y NH₄Cl acuoso. El extracto orgánico se seca con MgSO₄ y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite color naranja.

F. 1-((R)-2-Etil-but-3-enil) -4-metoxi-2-vinilbenceno

45 Se agrega MeLi (32 mL, 51 mmol, 1.6 M en dietilo éter) a una suspensión de bromuro de metilo trifenilfosfonio (27.8 g, 77.8 mmol) en THF (100 mL) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos. Luego se agrega una solución de (R)-2-(4-Metoxi-2-vinilbencil) -butiraldehído (6.12 g) en THF (50 mL). La mezcla se agita a 0°C durante 1 hora. La mezcla se somete a partición entre EtOAc y NH₄Cl acuoso. El extracto orgánico se seca con MgSO₄, se concentra y purifica para dar el compuesto del título en forma de un aceite: ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.23-1.28 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.85 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 2, 10 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 1, 11 Hz, 1H), 5.50-5.65 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 3, 8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 11, 17 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3 Hz, 1H).

G. (R)-2-Etil-6-metoxi-1,2-dihidronaftaleno

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 55, etapa A a partir de 1-((R)-2-Etil-but-3-enil) -4-metoxi- 2-vinilbenceno: ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.41-1.54 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.49-2.55 (m, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.94 (dd, J = 3.5, 10 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2, 10 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 3, 8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H).

5 H. (S)-2-Etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

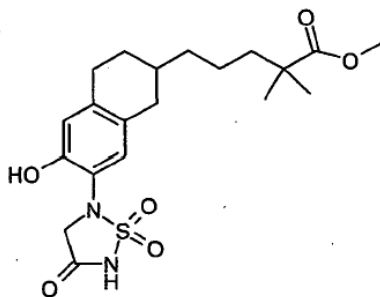
El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 55, etapa B, a partir de (R)-2-Etil-6-metoxi-1,2-dihidronaftaleno: ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.35-1.42 (m, 3H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.89-1.94 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.77- 2.82 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.61 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 3, 8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8 Hz, 1H).

10 I. 5-((S)-7- Etil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1 -dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título como una sal de potasio se prepara de forma análoga al Ejemplo 48, etapas D a I: ^1H RMN (CD_3OD) δ 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.29-1.42 (m, 3H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.69-2.79 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.09 (s, 1H); (M-H) $^-$ = 309.

Ejemplo 57

15 Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico metil éster



A. Ácido (E)-5-(6-Metoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il) -2,2-dimetilpent-4-enoico metil éster

20 A una solución de ácido 2,2-dimetil-4-pentenoico (3.0 g, 23 mmol) en DCM/MeOH (4:1 v/v, 40 mL) se agrega (trimetilsilil)diazometano (2.0 M en hexano, 17.6 mL) lentamente. Después de que se agita durante 0.5 horas, el solvente se elimina bajo vacío suavemente para dar 2,2-dimetil-4-pentenoato en forma de un aceite amarillo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.16 (s, 6H), 2.25 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 5.00-5.04 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.66-5.77 (m, 1H).

25 A una solución de ácido 6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2-ilo trifluorometanosulfónico éster (5.6 g, 18.2 mmol), Archiv der Pharmazie, 332, 23-30 1999), y metilo 2,2-dimetil-4-pentenoato (2.0 g, 14 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agrega $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (81 mg, 0.364 mmol), tri-*o*-toluilo fosfina (443 mg, 1.46 mmol) y trietilo amina (3.8 mL, 27.3 mmol) y la mezcla se calienta a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de celite, se concentra y extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución 1N de HCl, se seca con MgSO_4 y se concentra. El residuo es purificado por cromatografía para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.19 (s, 6H), 2.35-2.42 (m, 4H), 2.79-2.81 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.61 -5.69 (m, 1H), 6.21 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.65-6.67 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H).

30 B. ácido 5-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) -2,2-dimetilpentanoico metil éster

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 52, etapa C.

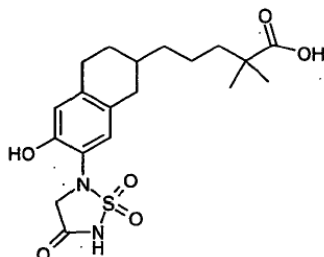
35 C. ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico metil éster

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 48, etapas E-I excepto que se usa metóxido de sodio para reemplazar el *t*-butóxido de potasio para la formación del anillo: ^1H RMN (CD_3OD) δ 1.17 (s, 6H), 1.29-

1.32 (m, 5H), 1.39-1.41 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.69-2.71 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.07 (s, 1H); (M-H)⁻ = 423.

Ejemplo 58

Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico



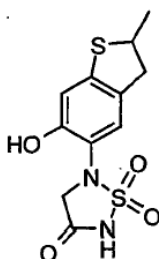
5

A una solución de ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico metil éster (50 mg, 0.12 mmol) en THF/MeOH/H₂O (3:3:1 v/v/v, 1 mL) se agrega NaOH (50 mg) y se calienta a 80°C en microondas durante 10 minutos. La solución se concentra, se disuelve en H₂O y se neutraliza con solución 1N de HCl. Se purifica entonces por RP-HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro: ¹H RMN (CD₃OD) δ 1.17 (s, 6H), 1.29-1.35 (m, 5H), 1.39-1.41 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.90-1.94 (m 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.09 (s, 1H); (M-H)⁻ = 409.

10

Ejemplo 59

5-(6-Hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5'-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



15 A. 6-Metoxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno

El compuesto del título se prepara a partir de 6-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno (WO03/106462) con base en el procedimiento descrito en Tetrahedron Vol 31, 1975, page 311-315.

B. 5-Bromo-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-6-ol

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 48, etapas D-E.

20 C. 6-Benciloxi-5-bromo-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapas B.

D. Ácido 6-Benciloxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il-borónico

A una solución de 6-benciloxi-5-bromo-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (1.0 g, 3.0 mmol) en THF a 0°C se agregan n-BuLi (1.8 mL, 4.5 mmol, 2.5 M en hexano) y la mezcla se agita durante 1.5 horas a 0°C. Se agrega gota a gota B(OMe)₃ (1.67 mL, 15 mmol) y se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 1.5 horas. Se pega lentamente una solución 3M de HCl a 0°C y se agrega EtOAc para extraer el producto. La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco: (M+H)⁺ = 301.

25

E. 5-(6-Benciloxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il) -2-(2,4-dimetoxibencil) -1,1-dioxo- 1,2,6 tiadiazolidin-3-ona

5 Ácido 6-Benciloxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il-borónico (163 mg, 0.54 mmol), 2-(2,4-mimetoxibencil) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (296 mg, 1.1 mmol, WO 2003082841) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (198 mg, 1.1 mmol), piridina (0.09 mL, 1.1 mmol) y una cucharada de tamiz molecular en DCM se agita a temperatura ambiente durante 70 horas. La mezcla se filtra a través de celite y el filtrado se lava con salmuera, se seca con MgSO_4 y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía para dar el compuesto del título: $(\text{M}+\text{H})^+ = 541$.

F. 5-(6-Benciloxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

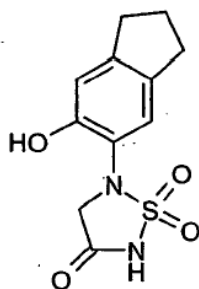
10 A una solución de 5-(6-benciloxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il) -2-(2,4-dimetoxibencil) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (71 mg, 0.13 mmol) en DCM (8 mL) se agrega TFA (10 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminan el TFA y el DCM bajo vacío para dar el compuesto del título y este se utiliza en la siguiente etapa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 301$.

G. 5-(6-Hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa I: $(\text{M}-\text{H})^- = 409$.

Ejemplo 60

15 5-(6-Hidroxiindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 6-Benciloxi-indan-5-ilamina

6-Benciloxiindan-5-ilamina se prepara de forma análoga al Ejemplo 45, etapa F, partiendo de 5-benciloxi-6-Nitroindan.

20 B. Ácido (6-Benciloxiindan-5-ilamino)-acético metil éster

25 A una solución en agitación de 6-benciloxiindan-5-ilamina (2.00 g, 8.37 mmol) en MeCN (50 mL) se agrega AcOH (25 mL), seguido gloxilato de etilo (50% en tolueno, 2.49 mL, 12.6 mmol). Se agita durante 2 horas, luego se enfría a 0°C. Se agrega una pasta de triacetoxiborohidruro de sodio (3.55 g, 16.7 mmol) y se agita durante 10 minutos, tiempo después del cual la LCMS revela un consumo completo del material de partida. La reacción se diluye con NaHCO_3 saturado y DCM, y se separa la capa orgánica, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se concentra in vacuo para producir el ácido (6-benciloxiindan-5-ilamino)-acético metil éster en forma de un sólido gomoso color pardo.

C. 5-(6-Benciloxiindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

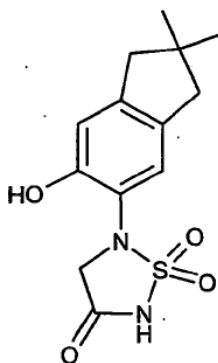
5-(6-Benciloxiindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapas F-H.

30 D. 5-(6-Hidroxiindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

5-(6-Hidroxiindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de forma análoga al Ejemplo,4, etapa B: ^1H RMN (MeOD) δ 7.23 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.82 (q, J = 7.49 Hz, 4H), 2.05 (m, 2H).

Ejemplo 61

6-(6-Hidroxi-2,2-dimetilindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. 6-Bromo-2,2-dimetilindan-5-ol

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 48, etapas A-E, a partir de 5-metoxi-indan-1-ona.

B. 5-Benciloxi-6-bromo-2,2-dimetilindan

- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa B: ^1RMN (CDCl_3) δ 1.13 (s, 6H), 2.63 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.33-7.49 (m, 6H).

C. 5-(6-Benciloxi-2,2-dimetilindan-5-il) -2-(2,4-dimetoxibencil) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

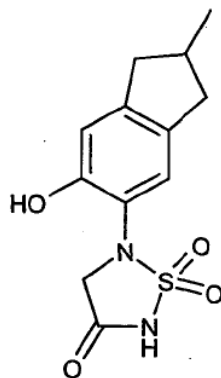
El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 59, etapas D-E: $(\text{M}+\text{H})^+ = 537$.

D. 6-(6-Hidroxi-2,2-dimetilindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

- 10 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa I: $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 1.12 (s, 6H), 2.61 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.17 (s, 1H); $(\text{M}-\text{H})^- = 295$.

Ejemplo 62

5-(6-Hidroxi-2-metilindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



15 A. 5-Metoxi-2-metilindan-1-ona

A una solución de diisopropilamina (5.2 mL, 36.9 mmol), en THF (20 mL) se agrega n-BuLi (14.8 mL, 36.9 mmol, 2.5 M en hexano) a -78°C . Después de 30 minutos, se agrega 5-metoxiindan-1-ona (5.0 g, 30.8 mmol) en THF (35 mL). Después de agitar a -78°C durante 1 hora, la mezcla se calienta a 10°C durante 30 minutos. La mezcla se enfría de nuevo a -78°C y se agrega yoduro de metilo (2.3 mL, 36.9 mmol). La mezcla se calienta entonces hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se agrega solución de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. El extracto orgánico se seca con MgSO_4 , se concentra y purifica por cromatografía para dar el compuesto del título (2.38 g): $(\text{M}+\text{H})^+ = 177$.

20

B. 6-Bromo-2-metilindan-5-ol

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 48, etapas B-E.

C. 5-Benciloxi-6-bromo-2-dimetilindan

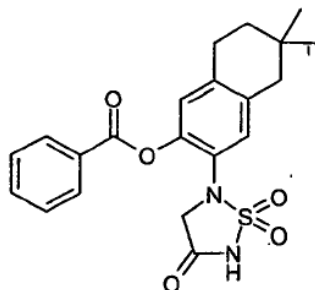
El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, etapa B.

5 D. 5-(6-Hidroxi-2-metilindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 61, etapas B-C: $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 1.07 (m, 3H), 2.36-2.48 (m, 3H), 2.89-2.93 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.15 (s, 1H); $(\text{M-H})^- = 281$.

Ejemplo 63

ácido benzoico 6,6-dimetil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo éster



10 A una solución de 5-(3-hidroxi-7,7- dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio (47 mg, 0.14 mmol; preparado a partir del compuesto del título del Ejemplo 49 en forma análoga al procedimiento tal como se describe en el Ejemplo 1, etapa I) en DMF (3 mL) a 0°C se agrega t-butoxido de potasio (1 M en THF, 0.13 mL,). Después de 5 minutos, se agrega cloruro de benzoilo (0.016 mL, 0.14 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 5 minutos. La mezcla se somete a partición entre Et_2O y K_2CO_3 acuoso. Se retira la capa etérea.

15 La capa acuosa se acidifica agregando solución de HCl 3M y se agrega Et_2O para extraer el producto. El residuo orgánico se purifica por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido: $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 1.02 (s, 6H), 1.62 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 2H); $(\text{M+H})^+ = 413$.

20 **Ejemplo 64**

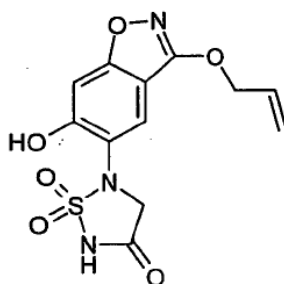
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando materiales de partida apropiados y procedimientos generales descritos en el Ejemplo 63

Ejemplo	Nombre Químico	MS (m/z)
64-1	Ácido benzoico (S)-6-etil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo éster	$(\text{M-H})^- = 413$
64-2	Ácido benzoico 6-etil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo éster	$(\text{M-H})^- = 413$
64-3	Ácido Benzoico 6,6-dietil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo éster	$(\text{M-H})^- = 441$
64-4	Ácido benzoico 2,2-dimetil-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -indan-5-ilo éster	$(\text{M-H})^- = 399$

Ejemplo	RMN	
64-1	^1H RMN (CD_3OD) δ 8.08 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.89-2.65 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 16, 12 Hz, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.49-1.25 (m, 3 H), 0.92 (t, J = 8 Hz, 3H)	
64-2	^1H RMN (CD_3OD) δ 8.08 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.89-2.65 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 16, 12 Hz, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.49-1.25 (m, 3 H), 0.92 (t, J = 8 Hz, 3H)	

Ejemplo 65

5-(3-Aliloxi-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



5

A. Ácido 2,4-Dihidroxi-5- Nitrobenzoico

10 A una solución en agitación enfriada con hielo de ácido nítrico (70%, 28 mL) y AcOH (30 mL), se agrega porción a porción ácido 2,4-dihidroxi-5-nitrobenzoico (7.7 g, 49.9 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 15 minutos y luego se calienta lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se hace muy exotérmica y se enfría de nuevo en un baño de hielo para mantener la mezcla a aproximadamente temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua, se seca con aire, luego se lava con DCM y se seca bajo presión reducida para producir ácido 2,4-dihidroxi-5- Nitrobenzoico en forma de un sólido: (M-H) = 198.1.

B. Cloruro de 2,4-Dihidroxi-5- Nitrobenzoyl

15 Una mezcla de ácido 2,4-dihidroxi-5- Nitrobenzoico (14.2 g, 92.1 mmol), cloruro de tionilo (100 mL, 1.15 mol) y dimetilformamida 4 gotas) se somete a reflujo durante 4 horas.. Los solventes se eliminan bajo presión reducida y la goma resultante se purifica una vez con tolueno y se seca bajo presión reducida para producir cloruro de 2,4-dihidroxi-5- Nitrobenzoilo en forma de una goma, la cual se utiliza sin purificación adicional.

C. 2,4, N-Trihidroxi-5- Nitrobenzamida

20 Una solución de cloruro de 2,4-dihidroxi-5- Nitrobenzoilo (17.0 g, 78.1 mmol) en dioxano (70 mL) se agrega a una solución enfriada con hielo de hidroxilamina acuosa al 50% (35 mL) y agua (35 mL). Después de que se completa la adición, el baño de hielo se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado espeso resultante se filtra, se lava una vez con agua/dioxano 1:1 y se seca para obtener 2,4, N-trihidroxi-5- Nitrobenzamida. Después de dejar en reposo en el refrigerador durante 18 horas, la solución en agua/dioxano 1:1 produce 2,4,N-trihidroxi-5- Nitrobenzamida adicional: (M+H)⁺ = 215.1.

25

D. 5- Nitrobenzo[d]isoxazol-3,6-diol

Se agrega cloruro de tionilo (20 mL) gota a gota a una mezcla de 2,4, N-trihidroxi-5- Nitrobenzamida (6.7 g, 31.3 mmol) en THF (500 mL). La mezcla se deja llegar a reflujo durante la adición y luego se calienta a 55° C durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado insoluble se filtra y el filtrado es concentrado y purificado dos veces con tolueno para dar 4- Nitro-6-(2-oxo- [1,3,2,4]dioxatiazol-5-il) -benceno-1,3-diol en forma de un sólido gomoso. A una suspensión del sólido en dioxano (100 mL) se agrega gota a gota trietilamina (16.9 mL, 121 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, se agregan hielo y agua y la mezcla se acidifica con HCl 1N. La mezcla se extrae dos veces con EtOAc y las capas orgánicas se lavan con HCl 1N y salmuera, y se secan sobre MgSO₄, se filtran y concentran. El material crudo es purificado utilizando cromatografía instantánea, sobre sílica gel eluyendo con EtOAc/hexanos 1:1 para producir 5- Nitrobenzo[d]isoxazol-3,6-diol en forma de un sólido amarillo: (M-H)⁻ = 195.1.

E. 3,6-Bis-aliloxi-5- Nitrobenzo[d]isoxazol

A una suspensión de 5- Nitrobenzo[d]isoxazol-3,6-diol (1.1 g, 5.61 mmol) y carbonato de potasio (3.9 g, 28.2 mmol) en DMF (10 mL) se agrega gota a gota bromuro de alilo (1.42 mL, 8.30 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluye con EtOAc, se agregan hielo y agua. La fase orgánica se separa y se lava con agua y salmuera, y se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra para producir 3,6-bis-aliloxi-5- Nitrobenzo[d]isoxazol en forma de un sólido.

F. 3,6-Bis-aliloxibenzo[d]isoxazol-5-ilamina

A una solución de 3,6-bis-aliloxi-5- Nitrobenzo[d]isoxazol (0.60 g, 2.17 mmol) en EtOAc (12 mL) se agrega porción a porción cloruro de estaño (II) dihidrato (2.2 g, 9.75 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego a 60°C durante 1.5 horas. La mezcla se diluye con EtOAc y se agrega gota a gota NaHCO₃ saturado, dando como resultado la formación de un precipitado. Se agrega carbonato de sodio (2N) y el precipitado insoluble se filtra. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y concentran. El material crudo es purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel, eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc para producir 3,6-bis-aliloxibenzo[d]isoxazol-5-ilamina en forma de un sólido ceroso: (M+H)⁺ = 247.2.

G. 5-(3,6-Bis-aliloxibenzo[d]isoxazol-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

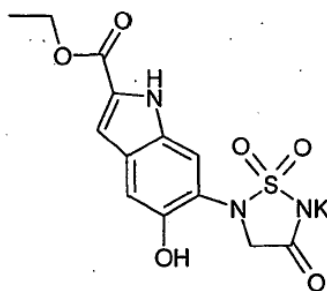
El anillo 1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona se prepara de forma análoga al Ejemplo 1, Etapas EH, con la excepción de que se utiliza bromoacetato de metilo en lugar de bromoacetato de etilo en la etapa E, para producir 5-(3,6-bis-aliloxibenzo[d] isoxazol-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona: (M-H)⁻ = 364.0.

H. 5-(3-Aliloxi-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

A una solución de 5-(3,6-bis-aliloxibenzo[d]isoxazol-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona (0.055 g, 0.15 mmol) en EtOH (4 mL) se agrega tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.005 g, 0.004 mmol). La mezcla se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente, punto en el cual se agrega carbonato de potasio (0.056 g, 0.405 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5.5 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y el producto crudo se purifica por cromatografía en un sistema de purificación Biotage eluyendo con un gradiente de agua/CH₃CN para producir 5-(3-aliloxi-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona en forma de un sólido: (MH)⁻ = 324.0.

Ejemplo 66

Ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1H-indol-2-carboxílico etil éster sal de potasio



40

A. N-(2-Hidroxi-5- Nitrofenil) -formamida

5 A una mezcla en agitación de ácido fórmico (20.7 g, 0.449 moles), anhídrido acético (32.0 g, 0.313 mol) y piridina (37 g, 0.468 moles) se agrega a temperatura ambiente 2-amino-4- Nitrofenol (24.0 g, 0.156 mol) en 15 mL de ácido fórmico. La agitación se continúa durante 18 horas. El sólido formado se separa por filtración por succión, se lava con bicarbonato de sodio acuoso, agua, DCM y hexanos. Después de secar al aire durante 18 horas, se obtiene N-(2-hidroxi-5- Nitrofenil) -formamida en forma de un sólido verde claro: (MH)⁻ = 181,1.

B. N-(2-Benciloxi-5- Nitrofenil) -formamida

10 A una solución de N-(2-hidroxi-5- Nitrofenil) -formamida (26 g, 0.143 mol) en DMF (180 mL) se agrega carbonato de potasio (22 g, 0.159 moles), seguido por bromuro de bencilo (27 g, 0.158 mol) a 60°C. La mezcla se agita durante 1.25 horas. La mezcla se diluye con agua. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con HCl 1N, agua y hexanos y se seca con aire durante 18 horas para producir N-(2-benciloxi-5- Nitrofenil) -formamida en forma de un sólido blanco: (M-H)⁻ = 271.1.

C. N-(5-Amino-2-benciloxifenil) -formamida

15 Una mezcla de N-(2-benciloxi-5- Nitrofenil) -formamida (9.0 g, 33 mmol), Pt/C al 5% (3.1 g) y EtOH a 65°C se agita bajo una atmósfera de H₂ durante 19 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de Celite, se lava con EtOH y el filtrado se concentra a presión reducida. El sólido resultante se lava con MTBE varias veces para producir N-(5-amino-2-benciloxifenil) -formamida en forma de un sólido blanco: (MH)⁻ = 241.1.

D. Ácido 5-Benciloxi-6-formilamino-1H-indol-2-carboxílico etil éster

20 A una a solución de N-(5-amino-2-benciloxifenil) -formamida (3.35g, 13.8 mmol) en 0.3N HCl (91 mL) se agrega nitrato de sodio (0.285 g, 4.13 mmol) a 0°C. La mezcla se agita durante 0.5 horas. Esta mezcla se agrega a una solución preparada mezclando etil-2-metilacetoacetato (0.72 g, 4.99 mmol) con hidróxido de potasio (0.28 g, 4.99 mmol) a 0°C. La mezcla combinada se agita durante aproximadamente 1 hora. A la mezcla de reacción se agrega solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y concentran para producir una mezcla de ácido 2-[(4-benciloxi-3-formilaminofenil) -hidrazono]-propiónico etil éster y ácido 2-(4-benciloxi-3-formilaminofenilazo)-2-metil-3-oxo- butírico etil éster en forma de un aceite oscuro. La mezcla de 2-[(4-benciloxi-3-formilaminofenil) -hidrazono]-propiónico etil éster y ácido 2-(4-benciloxi-3-formilaminofenilazo)-2-metil-3-oxo- butírico etil éster, se disuelve en ácido fórmico (10 mL) y se agita a 80°C durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla resultante se extrae con EtOAc y se lava con salmuera y agua. La fase orgánica se separa y se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir ácido 5-benciloxi-6-formilamino-1H-indol-2-carboxílico etil éster en forma de un sólido gris: (MH)⁻ = 337.1.

E. Ácido 6-Amino-5-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster

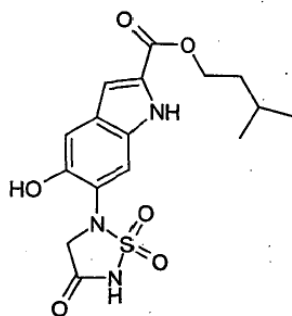
35 El ácido 5-Benciloxi-6-formilamino-1H-indol-2-carboxílico etil éster (0.2 g, 0.591 mmol) se suspende en una mezcla 9:1 de acetona/agua (10 mL). La suspensión se trata con HCl 1N (1.8 mL) y se lleva a reflujo durante 1 hora. El sólido separado se filtra, se lava con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y agua y se seca con aire durante 2 horas para producir el ácido 6-amino-5-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster en forma de un sólido gris: (M-H)⁻ = 311.

F. Ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1H-indol-2-carboxílico etil éster

40 El ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1H-indol-2-carboxílico etil éster se prepara siguiendo los procedimientos generales delineados en el Ejemplo 1, etapas E-I, con la excepción de que en la etapa I, el éster es disuelto en una mezcla de agua/etanol (1:1): (MH)⁻ = 338.

Ejemplo 67

Ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1H-indol-2-carboxílico 3-metil-butil éster



A. Ácido 6-Amino-5-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico

5 Ácido 6-Amino-5-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster (65, etapa E) (500 mg) es suspendido en etanol (15 mL). Se agrega agua (10 mL), seguida por KOH (1 M, 5 mL). La suspensión se agita a 75°C durante 2.5 horas. Se evapora el solvente para producir el ácido 6-amino-5-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico.

B. Ácido 6-Amino-5-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico 3-metil-butil éster

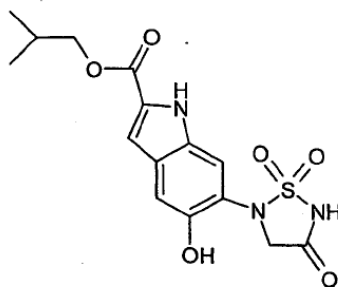
10 El ácido 6-Amino-5-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico se suspende en isopentanol (10 mL) y se agrega ácido sulfúrico concentrado (10 gotas). La mezcla se agita a 115°C durante 10 minutos y luego se agita a 90°C durante 3 horas. Se agrega acetato de etilo y la mezcla se neutraliza con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se lava entonces con NaCl saturado (3x) y agua (1x), se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra para producir el ácido 6-amino-5-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico 3-metil-butil éster.

C. Ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1H-indol-2-caboxilic 3-metil-butil éster

The 1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona ring se prepara de forma análoga al Ejemplo 65 etapa F para producir ácido 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1H-indol-2-caboxilic 3-metil-butil éster: (M-H)⁻ = 380.0.

15 **Ejemplo 68**

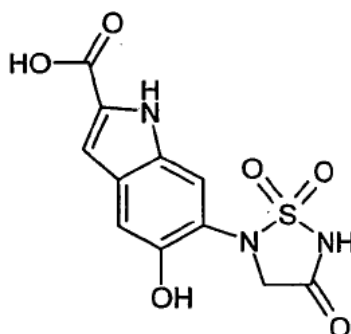
Ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1H-indol-2-carboxílico isobutil éster



Ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1H-indol-2-carboxílico isobutil éster se prepara de forma análoga al Ejemplo 66, usando 2-metil-propan-1-ol y calentando a 95°C para la etapa B: (M-H)⁻ = 366.

20 **Ejemplo 69**

Ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1H-indol-2-carboxílico



A. Ácido 5-benciloxi-6-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico

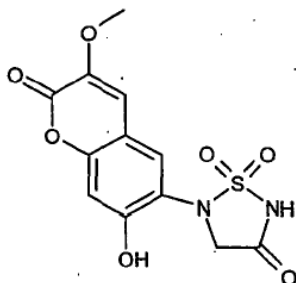
5 A una solución de ácido 5-benciloxi-6-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico etil éster (del Ejemplo 65) (0.135 g, 0.398 mmol) en agua (8 mL) se agrega KOH 1M (0.29 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto de reacción es liofilizado para producir ácido 5-benciloxi-6-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico.

B. ácido 5-Hidroxí-6-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico

Ácido 5-Hidroxí-6-(1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico se prepara de forma análoga al Ejemplo 1 etapa I: (M-H)⁻ = 310.1.

10 **Ejemplo 70**

5-(7-Hidroxí-3-metoxi-2-oxo-2H-cromen-6-il)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona



A. ácido 4-Benciloxi-2-hidroxibenzoico metil éster

15 A una solución de metil-2,4-dihidroxibenzoato (10 g, 59.5 mmol) en acetona (200 mL) a 0°C se agrega K₂CO₃ (30 g, 217 mmol), seguido por bromuro de bencilo (7.72 mL, 65 mmol). La solución se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 48 horas. La mezcla se filtra y el solvente se retira bajo presión reducida. El aceite crudo es disuelto en EtOAc y se lava con agua, NaHCO₃ saturado y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se retira bajo presión reducida y el sólido es purificado por cromatografía instantánea utilizando hexano/EtOAc (10:1) para producir el ácido 4-benciloxi-2-hidroxibenzoico metil éster en forma de un polvo blanco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.93 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 6.53-6.49 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); (M+H)⁺ = 259.

B. 5-Benciloxi-2-hidroximetilfenol

25 A una solución 1.0M de LiAlH₄ (22 mL) en THF a 0°C se agrega gota a gota una solución de ácido 4-(benciloxi)-2-hidroxibenzoico metil éster (2.84 g, 11 mmol) en THF (15 mL). La mezcla se agita durante 2 horas, luego se detiene mediante la adición cuidadosa de 1 mL de solución saturada de Na₂SO₄. La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se extrae con Et₂O. La capa orgánica se lava con agua, NaCl saturado y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente es eliminado bajo presión reducida para producir 5-benciloxi-2-hidroximetilfenol en forma de un sólido blanco: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 5H), 7.11 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 6.44 - 6.40 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.75 - 4.72 (m, 1H), 4.38 (d, J = 5.56 Hz, 2H); (MH) = 229.

C. 4-Benciloxi-2-hidroxibenzaldehído

A una solución de 5-benciloxi-2-hidroximetilfenol (2.39 g, 10.4 mmol) en CH₂Cl₂ (52 mL) y MeOH (5 mL) se agrega MnO₂ (9.05 g, 104 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtra y el solvente se elimina bajo presión reducida. El material crudo se purifica por cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂ para producir 4-benciloxi-2-hidroxibenzaldehído en forma de un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (CDCl₃) δ 11.45 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 6H), 6.59 (dd, J = 2.28 Hz), 6.50 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H); (M+H)⁺ = 229.

D. 4-Benciloxi-2-hidroxi-5- Nitrobenzaldehído

A una solución de 4-benciloxi-2-hidroxibenzaldehído (0.5 g, 2.2 mmol) en 4.4 mL de ácido acético, a 0°C, se agrega ácido nítrico (0.28 mL, 4.4 mmol) gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, NaCl saturado y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina bajo presión reducida y el material crudo es purificado por cromatografía instantánea utilizando hexano/EtOAc (6:1) para producir 4-benciloxi-2-hidroxi-5- Nitrobenzaldehído en forma de un sólido amarillo: ¹H RMN (acetone-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.64 - 7.45 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 5.54 (s, 2H); (M-H)⁻ = 272.

E. 7- Benciloxi-3-metoxi-6- Nitrocromen-2-ona

Se disuelve metoxiacetato de sodio (0.739 g, 6.6 mmol), preparado a partir de ácido metoxiacético y NaOH en EtOH, en 3.3 mL de DMF y se enfría hasta 0°C. Se agrega gota a gota cloruro de metoxiacetilo (0.39 mL, 4.0 mmol). La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agrega 4-Benciloxi-2-hidroxi-5- Nitrobenzaldehído (0.360 g, 1.32 mmol) y la solución se somete a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega EtOAc y la mezcla se lava con solución HCl acuoso al 10%, agua, y NaCl saturado, luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente es eliminado bajo presión reducida y el residuo purificado por recristalización desde EtOAc para producir 7- benciloxi-3-metoxi-6- Nitrocromen-2-ona en forma de un sólido amarillo: p.f. = 226-228°C; ¹H RMN (DMSC)-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 7H), 5.36 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); (MH)⁺ = 326.

F. 6-Amino-7- benciloxi-3-metoxicromen-2-ona

A una solución de 7- benciloxi-3-metoxi-6- Nitrocromen-2-ona (0.20 g, 0.61 mmol) en 20 mL de THF se agrega una solución de Na₂S₂O₄ (1.0 g) en agua (6 mL). La mezcla se calienta a 80°C durante 18 horas. Se agrega Na₂S₂O₄ adicional hasta que la reacción sea completa. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega EtOAc y la mezcla se lava con agua y NaCl saturado, luego se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina bajo presión reducida para producir 6-amino-7- benciloxi-3-metoxicromen-2-ona en forma de un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.44 - 7.34 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); (M+H)⁺ = 298.

G. Ácido (7- Benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-ilamino)-acético metil éster

A una suspensión de 6-amino-7- benciloxi-3-metoxicromen-2-ona (0.880 g, 2.96 mmol) y K₂CO₃ (0.820 g, 5.92 mmol) en DMF (50 mL) se agrega bromoacetato de metilo (0.36 mL, 3.85 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 3 horas. Se agrega bromoacetato de metilo adicional (0.14 mL), y después de 3 horas, la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua (3x), NaCl saturado, y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente es eliminado bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea utilizando hexanos/EtOAc (7:1) para producir ácido (7- benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-ilamino)-acético metil éster en forma de un sólido amarillo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.44 - 7.33 (m, 5H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); (M+H)⁺ = 370.

H. N-(t-Butoxicarbonilsulfamoil) - N-(7- benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-il)glicina metil éster

A una solución de isocianato de clorosulfonilo (0.15 mL, 1.75 mmol) en 4 mL de CH₂Cl₂, enfriada en un baño de hielo, se agrega t-butanol (0.17 mL, 1.75 mmol). La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 15 minutos. La solución se enfría en un baño de hielo y se agrega gota a gota una solución de ácido (7- benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-ilamino)-acético metil éster (0.430 g, 1.17 mmol) y trietilamina (0.35 mL, 2 mmol). Después de que se ha terminado la adición, la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 1.5 horas. A esto se agrega agua (1 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, NaCl saturado y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina bajo presión reducida para producir N-(t-butoxicarbonilsulfamoil) - N-(7- benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-il)glicina metil éster en forma de un sólido blanco: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 6.82, (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); 3.66 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); (M+H)⁺ = 549.

I. N-Sulfamoil- N-(7- benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-il)glicina metil éster

5 Una solución de N-(t-butoxicarbonilsulfamoil) - N-(7- benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-il)glicina metil éster (0.550 g, 1 mmol) en 40 mL de CH₂Cl₂/TFA (3:1) se agita durante 40 minutos a temperatura ambiente. El solvente es eliminado bajo presión reducida. Se agrega cloruro de metileno al residuo y el solvente se elimina bajo presión reducida (4x). El residuo se purifica por cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂/EtOAc (4:1) para producir N-sulfamoil- N-(7- benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-il)glicina metil éster en forma de un sólido blanco: p.f. =178-179°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.52-7.32 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 3H); (M-H)⁺ = 447.

J. 5-(7- Benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio

10 A una solución de N-sulfamoil- N-(7- benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-il)glicina metil éster (0.10 g, 0.22 mmol) en THF (20 mL) se agrega una solución 1M de t-butóxido de potasio (0.44 mL, 0.44 mmol) en THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida para producir 5-(7- benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio en forma de un sólido blanco. Este material se utiliza directamente en la etapa siguiente.

15 K. 5-(7- Hidroxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona

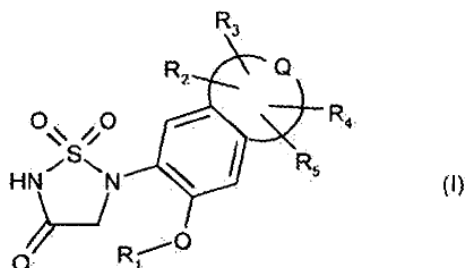
20 A una solución de 5-(7- benciloxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio en agua (10 mL), se agrega Pd/C al 10% (0.014 g). La suspensión se agita bajo una atmósfera de H₂ durante 18 horas. La solución acuosa se filtra a través de Celite y el agua se elimina por liofilización. El sólido crudo se purifica por HPLC preparativa para producir 5-(7- hidroxi-3-metoxi-2-oxo- 2H-cromen-6-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona en forma de un polvo amarillo pálido: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.66 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.77 (d, J = 3.54 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); (M-H)⁺ = 325.

La tabla a continuación muestra la actividad inhibidora (valores IC₅₀) de compuestos representativos de la invención para PTP-1B humana.

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo No. 22	85 nM
Ejemplo No. 23	113 nM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en donde

Q en combinación con los átomos de carbono a los cuales está enlazado forma un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 8 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado;

R₁ es hidrógeno, -C(O)R₆, -C(O)NR₇R₈ o -C(O)OR₉ en los cuales

10 R₆ y R₇ son independientemente uno de otro, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono;

15 R₈ y R₉ independientemente uno de otro son, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

20 R₂, R₃, R₄ y R₅ independientemente uno de otro son, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, alqueno, alquino o (C₁₋₃)alquilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueno, alquino, aralcoxi, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquil-O-, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado enlazado a través de un puente de oxígeno, en donde dicho grupo monocíclico de 4 a 7 miembros tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono o

25 R₂ y R₃ combinados son alqueno los cuales junto con los átomos de anillo al cual están enlazados forman un anillo fusionado de 3 a 7 miembros; o

R₂ y R₃ combinados son un alqueno los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo espirocíclico de 3 a 7 miembros;

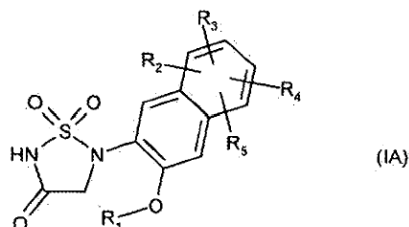
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 40 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

Q en combinación con los átomos de carbono a los cuales está enlazado forma un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros aromático, o parcial o completamente saturado;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de la fórmula



5

en donde

R₁ es hidrógeno, -C(O)R₆, -C(O)NR₇R₈ o -C(O)OR₉ en los cuales

10 R₆ y R₇ independientemente uno de otro son, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de Halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

15 R₈ y R₉ independientemente uno de otro son, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

25 R₂, R₃, R₄ y R₅ independientemente uno de otro son, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltionio, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, alquenoilo, alquinoilo o (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltionio, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alquenoilo, alquinoilo, aralcoxi, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquil-O-, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado enlazado a través de un puente de oxígeno, en donde dicho grupo monocíclico de 4 a 7 miembros tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono ; o

35 R₂ y R₃ son alquilenos los cuales junto con los átomos de anillo a los cuales están enlazados forman un anillo fusionado de 5 a 7 miembros; o

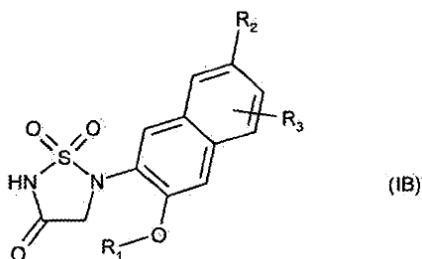
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde

R₄ y R₅ son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 de la fórmula



en donde

R_1 es hidrógeno, $-C(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$ o $-C(O)OR_9$ en los cuales

5 R_6 y R_7 independientemente uno de otro son, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acrilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

10 R_8 y R_9 independientemente uno de otro son, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

15 R_2 y R_3 independientemente uno de otro son, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltionio, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, alquenilo, alquinilo o (C_{1-8}) alquilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltionio sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alquenilo, alquinilo, aralcoxi, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquil-O-, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado enlazado a través de un puente de oxígeno, en donde dicho grupo monocíclico de 4 a 7 miembros tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono ;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde

R_2 es $-Y-(CH_2)_n-CR_{10}R_{11}-(CH_2)_m-X$ en los cuales

Y es oxígeno o $S(O)_q$ en los cuales q es cero o un entero de 1 o 2; o

Y es trans $CH=CH$; o

25 Y está ausente;

n es un entero de 1 a 6;

R_{10} y R_{11} independientemente uno de otro son, hidrógeno o alquilo inferior; o

R_{10} y R_{11} combinados son un alquileo los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo de 3 a 7 miembros;

m es cero o un entero de 1 o 2;

X es hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, carbamoilo, ciano, trifluorometilo, carboxi libre o esterificado, arilo monocíclico o un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 5, en donde

R₃ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5 a 7, en donde

10 n es un entero de 2 o 3;

R₁₀ y R₁₁ independientemente uno de otro son, hidrógeno o alquilo inferior;

m es cero o 1;

15 X es hidroxilo, carbamoilo, ciano, trifluorometilo, libre de carboxi esterificado, arilo monocíclico o un grupo monocíclico de 4- a 7 miembros aromático, o parcial o completamente no aromático saturado que tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5 a 8, en donde

Y está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5 a 9, en donde

n es 3;

R₁₀ y R₁₁ son alquilo inferior;

m es cero o 1;

X es hidroxilo, ciano o carboxi libre o esterificado;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5 a 10, en donde

R₁₀ y R₁₁ son metilo;

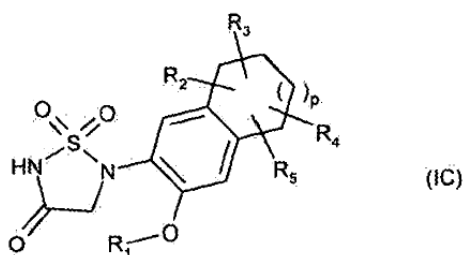
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5 a 11, en donde

30 R₁ es hidrógeno o -C(O)R₆ en los cuales R₆ es arilo monocíclico

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de la fórmula



en donde

R₁ es hidrógeno o -C(O)R₆, -C(O)NR₇R₈ o -C(O)OR₉ en los cuales

5 R₆ y R₇ independientemente uno de otro son, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

10 R₈ y R₉ independientemente uno de otro son, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

15 R₂, R₃, R₄ y R₅ independientemente uno de otro son, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltionio, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, alqueno, alquino o (C₁₋₈)alquilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltionio, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alqueno, alquino, aralcoxi, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquil-O-, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado enlazado a través de un puente de oxígeno, en donde dicho grupo monocíclico de 4 a 7 miembros tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono ; o

20 R₂ y R₃ combinados son alqueno los cuales junto con los átomos de anillo al cual están enlazados forman un anillo fusionado de 3 a 7 miembros: o

R₂ y R₃ combinados son un alqueno los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo espirocíclico de 3 a 7 miembros;

p es cero o 1;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde

R₄ y R₅ son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde

R_2 y R_3 independientemente uno de otro son, hidrógeno, halógeno o (C_{1-4})alquilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

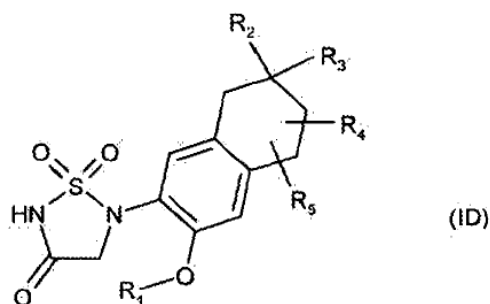
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 15, en donde

5 p es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 de la fórmula



en donde

10 R_1 es hidrógeno o $-C(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$ o $-C(O)OR_9$ en los cuales

R_6 y R_7 independientemente uno de otro son, hidrógeno, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

20 R_8 y R_9 independientemente uno de otro son, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, aralquilo, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquilo o alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, ariloxi y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

25 R_2 , R_3 , R_4 y R_5 independientemente uno de otro son, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, carboxi libre o esterificado, carbamoilo, sulfamoilo, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono, alquenoilo, alquinoilo o (C_{1-6})alquilo opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, alcoxi, alquiloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carbamoilo, tiol, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, nitro, ciano, carboxi libre o esterificado, arilo, ariloxi, ariltio, alquenoilo, alquinoilo, aralcoxi, un heterociclo monocíclico aromático enlazado a través de un grupo alquil-O-, un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono y un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado enlazado a través de un puente de oxígeno, en donde dicho grupo monocíclico de 4 a 7 miembros tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene átomos de carbono ; o

R_2 y R_3 combinados son un alqueno los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo espirocíclico de 3 a 7 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde
 R_4 y R_5 son hidrógeno;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde
- 5 R_2 y R_3 independientemente uno de otro son, hidrógeno, halógeno o (C_{1-4}) alquilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde
 R_1 es hidrógeno o $-C(O)R_6$ en los cuales R_6 es arilo monocíclico
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde
 R_2 y R_3 combinados son un alquileo los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo espirocíclico de 3 a 5 miembros;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde
 R_1 es hidrógeno o $-C(O)R_6$ en los cuales R_6 es arilo monocíclico
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde
 R_2 es $-Y-(CH_2)_n-CR_{10}R_{11}-(CH_2)_m-X$ en los cuales
- 20 Y es oxígeno o $S(O)_q$ en los cuales q es cero o un entero de 1 o 2; o
 Y es trans $CH=CH$; o
 Y está ausente;
 n es un entero de 1 a 6;
 R_{10} y R_{11} son independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo inferior; o
- 25 R_{10} y R_{11} combinados son alquileo los cuales junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo de 3 a 7 miembros;
 m es cero o un entero de 1 o 2;
- 30 X es hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, acilo, aciloxi, carbamoilo, ciano, trifluorometilo, carboxi libre o esterificado, arilo monocíclico o un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde
 R_3 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 23 a 24, en donde

n es un entero de 2 o 3;

R₁₀ y R₁₁ independientemente uno de otro son, hidrógeno o alquilo inferior;

5 m es cero o 1;

X es hidroxilo, carbamilo, ciano, trifluorometilo, carboxi libre o esterificado, arilo monocíclico o un grupo monocíclico de 4 a 7 miembros, aromático, o no aromático parcial o completamente saturado el cual tiene al menos un heteroátomo en el anillo que contiene carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 26. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 23 a 25, en donde

Y está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

27. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 23 a 26, en donde

n es 3;

15 R₁₀ y R₁₁ son alquilo inferior;

m es cero o 1;

X es hidroxilo, ciano o carboxi libre o esterificado;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

28. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 23 a 27, en donde

20 R₁₀ y R₁₁ son metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

29. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 23 a 28, en donde

R₁ es hidrógeno o -C(O)R₆ en los cuales R₆ es arilo monocíclico

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo consistente de:

5-{3,6-Dihidroxi-naftalen-2-il} -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(3,7- Dihidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona sal de potasio;

5-(7- Bromo-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-(7- Etil-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

30 5-{3-Hidroxi-7- [2-(4-metoxifenil) -etil]- Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-{3-Hidroxi-7- [2-(4-trifluorometilfenil) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

5-{3-Hidroxi-7- [2-(3-metoxifenil) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

- 5-[3-Hidroxi-7- (4-metilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 Ácido {3-[6-Hidroxi-1-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il)naftalen-2-il] -fenil}-acético;
 5-(3-Hidroxi-7- fenilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 Ácido 3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -benzoico;
- 5 5-[3-Hidroxi-7- (3-trifluorometoxifenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 {3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}acetonitrilo;
 5-[3-Hidroxi-7- (3-hidroximetilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 Ácido 3-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-propiónico;
 6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-carbonitrilo;
- 10 3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -benzonitrilo;
 5-[7- (3,3-Dimetilbutil) -3-hidroxinaftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[3-Hidroxi-7- (3-trifluorometilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 Ácido 3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -benzoico etil éster;
 5-[3-Hidroxi-7- (3-metanesulfonilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 3-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-propionitrilo;
 5-[3-Hidroxi-7- (3-metoximetilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-(7- Furan-3-il-3-hidroxinaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 N-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-metanesulfonamida;
 5-[7- (2-Fluorofenil) -3-hidroxinaftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 20 5-(3-Hidroxi-7- o-tolilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-(3-Hidroxi-7- pentilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-(3-Hidroxi-7- propilnaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 5-[3-Hidroxi-7- (tetrahidrofuran-3-il) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 Ácido {3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-acético etil éster;
- 25 Ácido 3-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -fenil}-propiónico etil éster;
 Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxi-1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico etil éster;
 Ácido 4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetil-butírico;
 5-[3-Hidroxi-7- ((S)-4-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
 4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilbutironitrilo;
- 30 Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilpentanoico etil éster;

- 5-[3-Hidroxi-7- (3-metilbutil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanonitrilo;
- Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico;
- 5-[3-Hidroxi-7- (5-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 2-Hidroxi-6-{2-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il]oxi}-etoxi}- N,N-dimetilbenzamida;
- 2-Hidroxi-6- {4-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -butoxi}- N,N-dimetilbenzamida;
- 5-{3-Hidroxi-7- [3-(2-hidroxietoxi)-propil]naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- [2-(2-metoxifenil) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[3-Hidroxi-7- (5-oxohexil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 10 5-{7- [3-(3,5-Dimetilpirazol-1-il) -propil] -3-hidroxi- Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- [3-(2-oxocicluhexil) -propil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- [4-hidroxi-4-(tetrahidrofuran-2-il) -butil] - Naftalen-2-il}- 1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin- 3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- [1-(2-oxopirrolidin-1-il) -etil]naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[3-Hidroxi-7- (3-fenilpropil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 5-[3-Hidroxi-7- (3-pentafluorofenilpropil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 2-{3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -propil}benzonitrilo;
- 5-[3-Hidroxi-7- ((R)-4-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[3-Hidroxi-7- (4-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[3-Hidroxi-7- (4-hidroxi-3-metilbutil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 20 5-[7- (4-Etil-4-hidroxi-hexil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[3-Hidroxi-7- (4-hidroxi-heptil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-{3-Hidroxi-7- [3-(1-hidroxiciclohexil) -propil] - Naftalen-2-il}-1,1-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico;
- 5- {3-Hidroxi-7- [2-((1 S,2 R)- 2-hidroxiciclopentil) -etil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5- tiadiazolidin- 3-ona;
- 25 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanenitrilo;
- 5-{3-Hidroxi-7- [3-(2-hidroxiciclohexil) -propil] - Naftalen-2-il}-1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico metil éster;
- 5-[3-Hidroxi-7- (5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-metilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Ácido Acético 4-[6-hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilo butil éster;
- 30 5-[3-Hidroxi-7- (5,5,5-trifluoro-4-hidroxipentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;

- 5-[3-Hidroxi-7- (4-hidroxi-4-metilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(7- Ciclopentil-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(7- Ciclohexil-3-hidroxi-naftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[3-Hidroxi-7- (3-metilsulfanilfenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5 5-[3-Hidroxi-7- ((E)-4-hidroxi-4-metilpent-1-enil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -tiofeno-2-carbonitrilo;
- Ácido {3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -bencil}-carbámico metil éster;
- (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pent-4-en nitrilo;
- Ácido (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2metilpent-4-enoico etil éster;
- 10 Ácido (E)-5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il)naftalen-2-il] -2-metilpent-4-enoico;
- Ácido (E)-5-[5-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pent-4-enoico;
- Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -pentanoico isopropil éster;
- Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilpentanoico metil éster;
- Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -2-metilpentanoico;
- 15 5-[7- (4,5-Dihidroxi-4,5-dimetilhex-1-enil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[7- (4,5-Dihidroxi-4,5-dimetilhexil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-[7- (4,4-Dimetilpentil) -3-hidroxi-naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Benzoico ácido 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido 2,2-Dimetilpropiónico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2- il éster;
- 20 Ácido Propiónico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido 2-Etilbutírico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido Hexanoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido 2-Acetoxi-benzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido Pentanoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- 25 Ácido Acético 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido 3-Metilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido 2-Metilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido 4-Butilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido Ciclohexanecarboxílico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- 30 Ácido 4-tert-Butilbenzoico 6-(3-ciano-3-metilpropil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;

- Ácido 2,2-Dimetilpropiónico 6-(3-cianofenil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido Benzoico 6-(4-etoxicarbobybutil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido Benzoico 6-(3-metilbutil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido Benzoico 6-((E)-4-hidroxi-4-metilpent-1-enil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- 5 Ácido Benzoico 6-metil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- Ácido Benzoico 6-(5-hidroxi-4,4-dimetilpentil) -3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il éster;
- 5-[3-Hidroxi-7- (5-hidroxi-4,4-dimetilpentil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hydroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3,6-Dihidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 10 5-(3-Hidroxi-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(6-Etoxi-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-7- metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-7,7- dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-7- trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 15 5-(3-Hidroxi-7- isopropil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(7- Etil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(7,7- Dietil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-7,7- dipropil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(6-Hidroxi-3',4'-dihidro-1'H-spiro[ciclopentane-1,2'- Naftalen]-7'-il)1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido;
- 20 5-((S)-7- Etil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico metil éster;
- Ácido 5-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il] -2,2-dimetilpentanoico;
- 5-(6-Hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tíofen-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 25 5-(6-Hidroxiindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(6-Hidroxi-2,2-dimetilindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(6-Hidroxi-2-metilindan-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- ácido Benzoico 6,6-dimetil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster;
- Ácido Benzoico (S)-6-etil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster;
- 30 Ácido Benzoico 6-etil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster;
- Ácido Benzoico 6,6-dietil-3-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster;

- Ácido Benzoico 2,2-dimetil-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -indan-5-il éster;
- 5-(3 Aliloxi-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-5-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona;
- Ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1 H-indol-2-carboxílico etil éster sal de potasio;
- Ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1 H-indol-2-carboxílico 3-metil-butil éster;
- 5 Ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1 H-indol-2-carboxílico isobutil éster;
- Ácido 5-Hidroxi-6-(1,1,4-trioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-2-il) -1 H-indol-2-carboxílico; y
- 5-(7- Hidroxi-3-metoxi-2-oxo- 2 H-cromen-6-il) -1,1-dioxo- 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona ;
- 5-[3-Hidroxi-7- ((E)-propenil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-3-ona;
- 5-(3-Hidroxi-7- vinil- Naftalen-2-il) -1,1-dioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-3-ona;
- 10 Ácido 4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -butírico metilo, éster;
- 5-[3-Hidroxi-7- [3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propil] - Naftalen-2-il]-1,1-dioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-3-ona;
- Ácido 4-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2-il] -butírico;
- 5-[3-Hidroxi-7- (3-fenil-propil) - Naftalen-2-il] -1,1-dioxo- [1,2,5]tiadiazolidin-3-ona;
- Ácido 3-[3-[6-Hidroxi-7- (1,1,4-trioxo- tiadiazolidin-2-il) - Naftalen-2il] -fenil]-propiónico;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
31. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 20 32. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 para uso en el tratamiento de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo II, insuficiencia renal (diabética y no diabética), nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, retinopatía diabética, obesidad, y todos los tipos de fallos cardíacos incluyendo fallo cardíaco congestivo agudo y crónico, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial y fluctuación atrial, hipertensión, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, hipertensión vascular renal,
- 25 dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, angina pectoris (bien sea inestable o estable), infarto del miocardio y sus secuelas, lesiones por isquemia/reperusión, remodelación por detrimento vascular incluyendo restenosis vascular, manejo de otros trastornos vasculares incluyendo migraña, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud, síndrome de intestinos irritables, pancreatitis, cáncer (tales como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de
- 30 la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas como las de Alzheimer y Parkinson y trastornos de la poliglutamina tales como la enfermedad de Huntington y ataxia espinocerebelar, enfermedades infecciosas y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune y enfermedades que involucran la degeneración muscular.
33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad conjuntamente efectiva desde el punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en combinación con un agente antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente antiobesidad o un agente anti-hipertensivo.
- 35 34. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33 para uso en el tratamiento de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo II, insuficiencia renal (diabética y no diabética), nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, retinopatía diabética, obesidad, y todos los tipos de fallos cardíacos incluyendo fallo cardíaco congestivo agudo y crónico, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial y fluctuación atrial, hipertensión, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, hipertensión vascular renal,
- 40 dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, angina pectoris (bien sea inestable o estable), infarto del miocardio y sus secuelas, lesiones por isquemia/reperusión,

- remodelación por detrimento vascular incluyendo restenosis vascular, manejo de otros trastornos vasculares incluyendo migraña, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud, síndrome de intestinos irritables, pancreatitis, cáncer (tales como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas como las de Alzheimer y Parkinson y trastornos de la poliglutamina tales como la enfermedad de Huntington y ataxia espinocerebelar, enfermedades infecciosas y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune y enfermedades que involucran la degeneración muscular.
- 5
35. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 o 33, para uso como medicamento.
- 10
36. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 o 33, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de PTPasa.
37. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de PTPasa
- 15
38. Uso de acuerdo con la reivindicación 36 o 37, donde la condición mediada por la actividad de PTPasa se selecciona de tratamiento de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo II, insuficiencia renal (diabética y no diabética), nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, retinopatía diabética, obesidad, y todos los tipos de fallos cardiacos incluyendo fallo cardiaco congestivo agudo y crónico, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardiaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial y fluctuación atrial, hipertensión, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, hipertensión vascular renal, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, angina pectoris (bien sea inestable o estable), infarto del miocardio y sus secuelas, lesiones por isquemia/reperfusión, remodelación por detrimento vascular incluyendo restenosis vascular, manejo de otros trastornos vasculares incluyendo migraña, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud, síndrome de intestinos irritables, pancreatitis, cáncer (tales como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas como las de Alzheimer y Parkinson y trastornos de la poliglutamina tales como la enfermedad de Huntington y ataxia espinocerebelar, enfermedades infecciosas y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune y enfermedades que involucran la degeneración muscular.
- 20
- 25
39. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, para uso como medicamento.
- 30
40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, para uso en el tratamiento de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo II, insuficiencia renal (diabética y no diabética), nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, retinopatía diabética, obesidad, y todos los tipos de fallos cardiacos incluyendo fallo cardiaco congestivo agudo y crónico, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardiaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación atrial y fluctuación atrial, hipertensión, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, hipertensión vascular renal, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades isquémicas de los vasos sanguíneos grandes y pequeños, angina pectoris (bien sea inestable o estable), infarto del miocardio y sus secuelas, lesiones por isquemia/reperfusión, remodelación por detrimento vascular incluyendo restenosis vascular, manejo de otros trastornos vasculares incluyendo migraña, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud, síndrome de intestinos irritables, pancreatitis, cáncer (tales como cáncer de próstata o de seno), osteoporosis, esclerosis múltiple, apoplejía, lesión de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas como las de Alzheimer y Parkinson y trastornos de la poliglutamina tales como la enfermedad de Huntington y ataxia espinocerebelar, enfermedades infecciosas y enfermedades que involucran inflamación y el sistema inmune y enfermedades que involucran la degeneración muscular.
- 35
- 40