

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 913**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07863677 .6**
96 Fecha de presentación: **31.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2078015**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.07.2009**

54 Título: **Moduladores de la actividad de receptor de glucocorticoides, AP-1 y/o NF-kappaB y uso de los mismos**

30 Prioridad:
01.11.2006 US 855952 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2012

73 Titular/es:
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:
**YANG, Bingwei Vera y
DOWEYKO, Lidia M.**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 382 913 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

Moduladores de la actividad de receptor de glucocorticoides, AP-1 y/o NF-kappaB y uso de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos no esteroideos que son moduladores eficaces de la actividad de receptor de glucocorticoides, AP-1 y/o NF-κB y que por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos incluyendo enfermedades o trastornos metabólicos e inflamatorios o asociados con el sistema inmunitario. La presente invención proporciona también composiciones y combinaciones de las mismas y procedimientos para el uso de tales compuestos y composiciones para tratar estas enfermedades o trastornos y enfermedades o trastornos relacionados.

Antecedentes de la invención

10 Los factores de transcripción NF-κB y AP-1 están implicados en la regulación de la expresión de varios genes implicados en la mediación de respuestas inflamatorias e inmunitarias. NF-κB regula la transcripción de genes incluyendo TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6, moléculas de adhesión (tales como E-selectina) y quimiocinas (tales como Rantes), entre otros. AP-1 regula la producción de las citocinas TNF-α, IL-1, IL-2, así como, metaloproteasas de matriz. Se ha
15 demostrado que las terapias farmacológicas que seleccionan como diana TNF-α, un gen cuya expresión está regulada tanto por NF-κB como por AP-1 son sumamente eficaces en varias enfermedades humanas inflamatorias incluyendo artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Por consiguiente, NF-κB y AP-1 desempeñan papeles clave en la iniciación y perpetuación de trastornos inflamatorios e inmunológicos. Véase Baldwin, A.S., *Journal of Clin. Investigation*, 107, 3 (2001); Firestein, G.S., y Manning, A.M., *Arthritis and Rheumatism*, 42, 609 (1999); y Peltz, G., *Curr. Opin. in Biotech.*
20 8, 467 (1997).

Existen muchas moléculas de señalización (quinasas y fosfatasa) corriente arriba de 5' de AP-1 y NF-κB que son posibles dianas farmacológicas. La cinasa JNK desempeña un papel esencial en la regulación de la fosforilación y posterior activación de c-jun, una de las subunidades que constituyen el complejo AP-1 (fos/c-jun). Los compuestos que inhiben JNK han demostrado ser eficaces en modelos animales de enfermedad inflamatoria. Véase Manning, A.M. y Davis, R.J., *Nature Rev. Drug Disc.*, V. 2, 554 (2003). Una cinasa crítica para la activación de NF-κB es la IκB cinasa (IKK). Esta cinasa desempeña un papel clave en la fosforilación de IκB. Una vez IκB se fosforila experimenta degradación Icadina para la liberación de NF-κB que puede translocarse en el núcleo y activar la transcripción de los genes descritos anteriormente. Se ha mostrado que un inhibidor de IKK es eficaz en modelos animales de enfermedad inflamatoria. Véase Burke, J.R., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, Sep; 6(5), 720-8, (2003).

30 Además de inhibir cascadas de señalización implicadas en la activación de NF-κB y AP-1, se ha mostrado que el receptor de glucocorticoides inhibe la actividad de NF-κB y AP-1 a través de interacciones físicas directas. El receptor de glucocorticoides (GR) es un miembro de la familia de receptores de hormonas nucleares de factores de transcripción, y un miembro de la familia de hormonas esteroideas de factores de transcripción. El marcaje por afinidad de la proteína de receptor de glucocorticoides permitía la producción de anticuerpos frente al receptor que facilitaba la clonación de los receptores de glucocorticoides. Para resultados en seres humanos véase Weinberger y col., *Science*, 228, 740-742 (1985); Weinberger y col., *Nature*, 318, 670-672 (1986) y para resultados en ratas véase Miesfeld, R., *Nature*, 312, 779-781 (1985).

40 Los glucocorticoides que interactúan con GR se han usado durante más de 50 años para tratar enfermedades inflamatorias. Se ha mostrado claramente que los glucocorticoides ejercen su actividad anti-inflamatoria a través de la inhibición mediante GR de los factores de transcripción NF-κB y AP-1. Esta inhibición se denomina transrepresión. Se ha mostrado que el mecanismo primario para la inhibición de estos factores de transcripción mediante GR es a través de una interacción física directa. Esta interacción altera el complejo de factor de transcripción e inhibe la capacidad de NF-κB y AP-1 para estimular la transcripción. Véase Jonat, C. y col., *Cell*, 62, 1189 (1990); Yang-Yen, H.F. y col., *Cell*, 62, 1205 (1990); Diamond, M.I. y col., *Science* 249, 1266 (1990); y Caldenhoven, E. y col., *Mol. Endocrinol.*, 9, 401 (1995). Asimismo se han propuesto otros mecanismos tales como el secuestro de co-activadores mediante GR. Véase Kamei, Y. y col., *Cell*, 85, 403 (1996); y Chakravarti, D. y col., *Nature*, 383, 99 (1996).

Además de provocar transrepresión, la interacción de un glucocorticoide con GR puede provocar que GR induzca la transcripción de ciertos genes. Esta inducción de la transcripción se denomina transactivación. La transactivación requiere la dimerización de GR y la unión a un elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE).

50 Estudios recientes que usan un ratón defectuoso en la dimerización de GR transgénico que no puede unir ADN han mostrado que las actividades de transactivación (unión a ADN) de GR podrían separarse del efecto transrepressor (no unión a ADN) de GR. Estos estudios indican también que muchos de los efectos secundarios de la terapia con glucocorticoides se deben a la capacidad de GR para inducir la transcripción de varios genes implicados en el metabolismo, mientras que la transrepresión, que no requiere la unión a ADN conduce a la supresión de la inflamación. Véase Reichardt, H.M. y col., *Cell*, 93, 531 (1998) y Reichardt, H.M., *EMBO J.*, 20, 7168 (2001).

Los compuestos que modulan la actividad de AP-1 y NF-κB estarían en el tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunitarios tales como artrosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante y enfermedad de injerto contra huésped.

5 Asimismo, con respecto a la ruta de receptor de glucocorticoides, se sabe que los glucocorticoides son potentes agentes anti-inflamatorios, sin embargo su uso sistémico está limitado por los efectos secundarios. Los compuestos que conservan la eficacia anti-inflamatoria de los glucocorticoides mientras que minimizan los efectos secundarios tales como diabetes, osteoporosis y glaucoma serían muy beneficiosos para un número muy grande de pacientes con enfermedades inflamatorias.

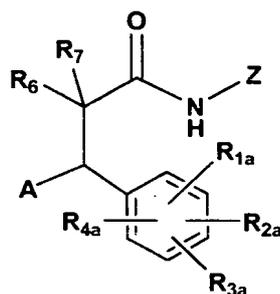
10 Adicionalmente con respecto a GR, la técnica necesita compuestos que antagonicen la transactivación. Tales compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas asociadas con niveles aumentados de de glucocorticoide, tales como diabetes, osteoporosis y glaucoma.

Adicionalmente con respecto a GR, la técnica necesita compuestos que provocan la transactivación. Tales compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas asociadas con una deficiencia en glucocorticoide. Tales enfermedades incluyen la enfermedad de Addison.

15 **Descripción de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos no esteroideos que son moduladores eficaces de la actividad de receptor de glucocorticoides, AP-1 y/o NF-κB y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos incluyendo enfermedades o trastornos metabólicos e inflamatorios o asociados con el sistema inmunitario. La presente invención proporciona también composiciones de los mismos y procedimientos para el uso de tales compuestos y composiciones para tratar estas enfermedades o trastornos y enfermedades o trastornos relacionados.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de fórmula (Ia):

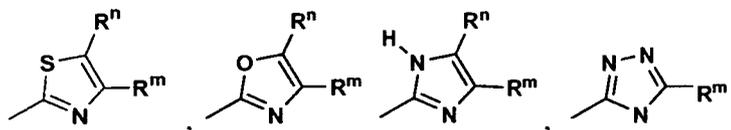


(Ia)

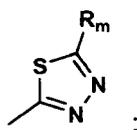
o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente de los mismos, en la que:

25 A es tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo o pirimidinilo, cada grupo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos, R₁, R₂, R₃ y/o R₄;

Z se selecciona entre



y



30 R^m y Rⁿ, en cada aparición, se seleccionan independientemente entre (i) hidrógeno, halógeno, cicloalquilo, ciano, haloalquilo, tioalquilo, -CO₂R₂₃, -NR₂₃R₂₄, -C(=O)R₂₃, -C(O)N(R₂₃)(R₂₄), OR₂₃, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido,

arilo, heteroarilo y heterociclo; o (ii) R^m y R^n , junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, condensado de 5 a 7 miembros;

5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{1a}, R_{2a}, R_{3a}$ y R_{4a} se seleccionan independientemente entre (i) hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , CN, alqueno C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , SR_{10} , SO_2R_{12} , OR_{10} , $SO_pNR_{10}R_{11}$ y $NR_{10}R_{11}$; y/o (ii) alqueno C_{0-3} sustituido con un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo y un heterociclo o heteroarilo de 5 a 7 miembros;

R_6 se selecciona entre alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido, ciano y cicloalquilo C_{3-7} ;

R_7 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , y cicloalquilo C_{3-7} ;

o R_6 y R_7 se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-7} , grupo;

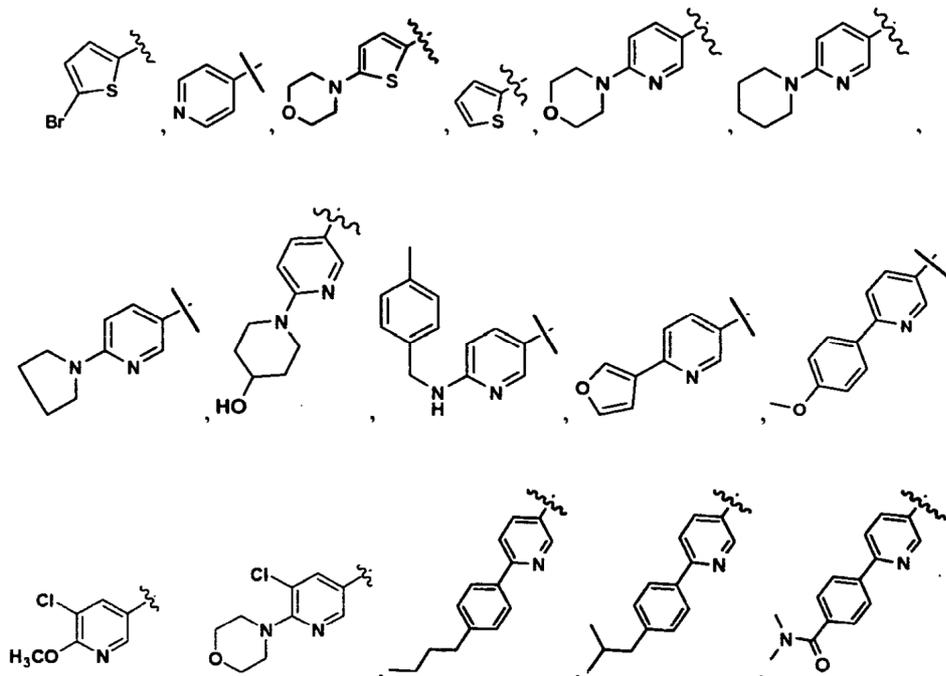
10 R_{10} y R_{11} , en cada aparición, se seleccionan independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido y $-SO_2$ (alquilo C_{1-4}); y/o (ii) cicloalquilo C_{3-7} , heterociclo, arilo y heteroarilo, cada uno es un grupo opcionalmente sustituido; y/o (iii) R_{10} se toma junto con R_{11} y el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos para formar un heteroarilo o heterociclo de 4 a 6 miembros, cada grupo está opcionalmente sustituido;

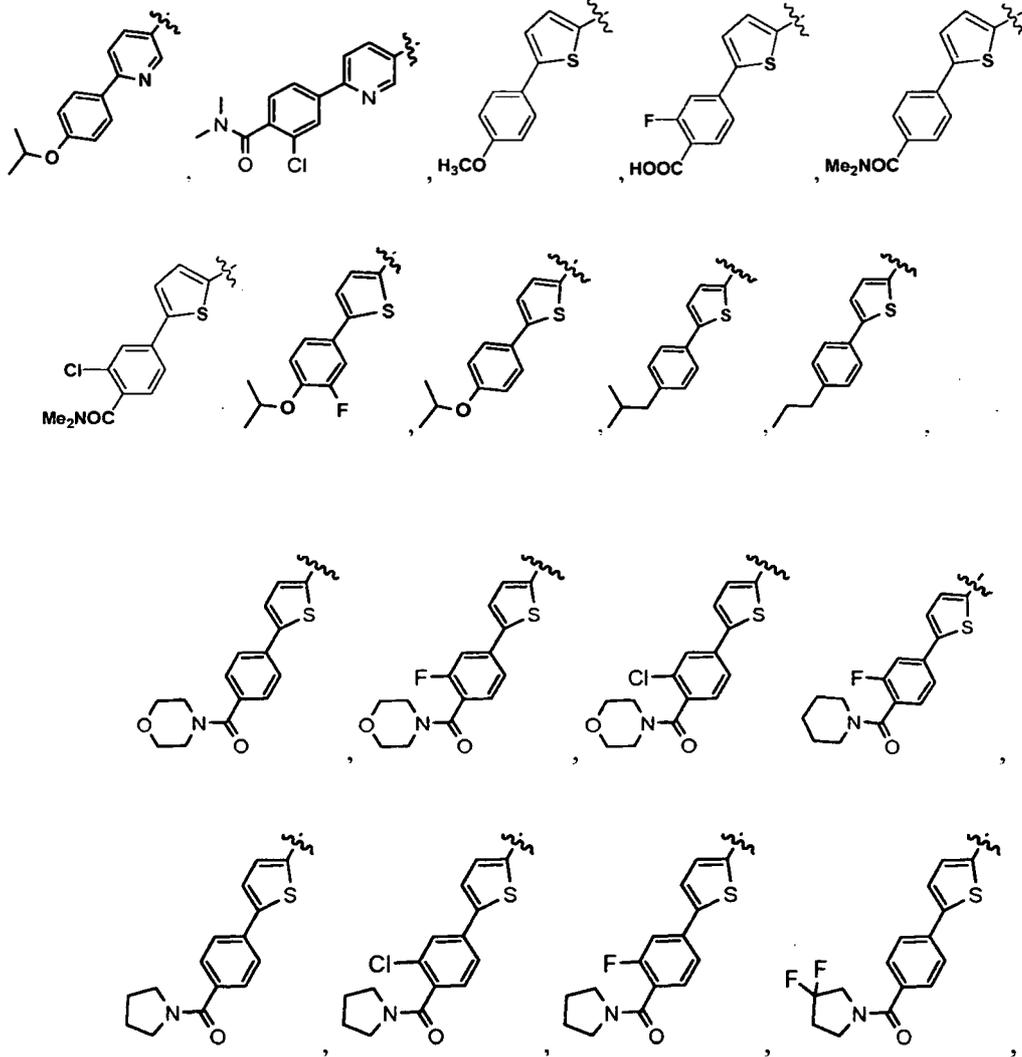
15 R_{12} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclo, arilo y heteroarilo;

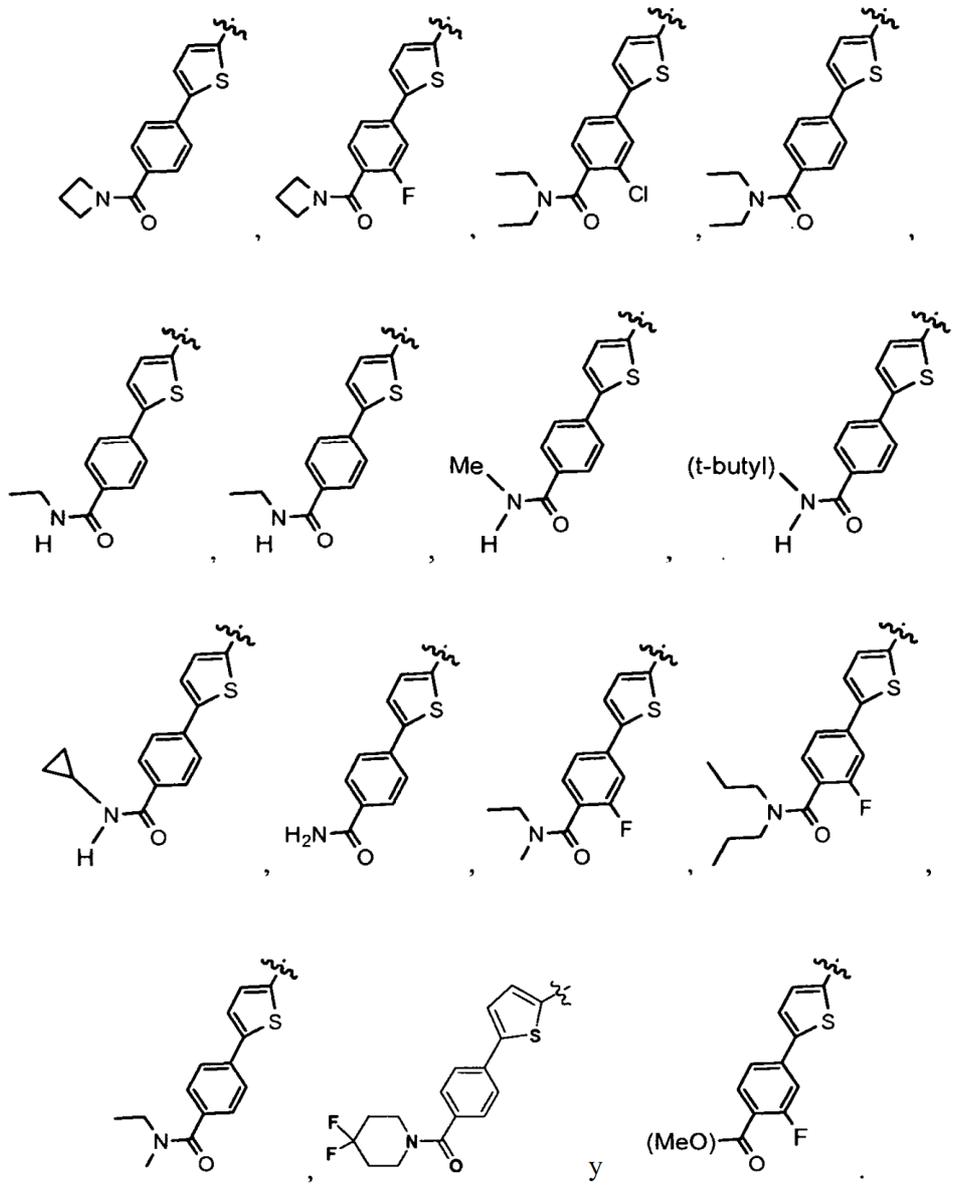
R_{23} y R_{24} , en cada aparición, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $C(=O)$ alquilo, CO_2 (alquilo), SO_2 alquilo, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, amino, arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo; y p es 1 ó 2.

20 Son compuestos preferidos dentro del alcance de fórmula (Ia) aquellos en los que en los que A es tienilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre halógeno, alcoxi, morfolinilo, piperidinilo, $-NH(CH_2)_n$ (fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}), pirrolidinilo, furilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre halógeno, alcoxi, alquilo C_{1-6} , CO_2R_{10} o $C(O)NR_{10}R_{11}$; y n es 0, 1 ó 2.

Otros compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula (Ia) son aquellos en los que A se selecciona entre:

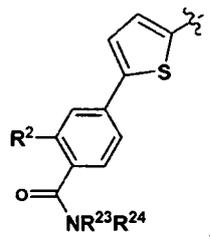






Son compuestos más preferidos del alcance de fórmula (Ia) aquellos en los que:

A tiene la fórmula



5

R^2 es hidrógeno o halógeno; y

R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-4} ; o

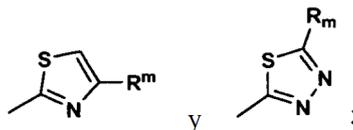
R^{23} y R^{24} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un heterociclo de

opcionalmente sustituido (los sustituyentes preferidos son halógeno) de 4 a 7 miembros (más preferentemente morfolinilo).

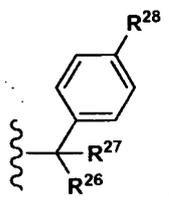
- 5 Otros compuestos aún más preferidos dentro del alcance de la fórmula (Ia) son aquellos en los que R_{1a} , R_{2a} , R_{3a} R_{4a} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo (más preferentemente R_{3a} y R_{4a} , son los dos hidrógenos; y R_{10} y R_{2a} son independientemente hidrógeno, metilo, flúor o morfolinilo).

Otros compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula (Ia) son aquellos en los que:

Z se selecciona entre



- 10 R^m es hidrógeno, $-CO_2R_{23}$ -, $-C(O)N(R_{23})(R_{24})$ o



R_{23} y R_{24} , en cada aparición, se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; o R_{23} y R_{24} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros;

R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo; o R^{26} y R^{27} se combinan para formar $=O$; y

- 15 R^{28} es alcoxi C_{1-4} ; halógeno, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo o piridinilo, cada grupo opcionalmente sustituido con hidrógeno, morfolinilo, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} .

Otros compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula (Ia) son aquellos en los que R_6 se selecciona de alquilo C_{1-4} ; y R_7 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} (especialmente metilo).

- 20 En lo sucesivo la fórmula (Ia) se denomina también fórmula (I). La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, o una sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma.

- 25 Otras realizaciones de la presente invención son un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o un trastorno que comprende administrar a paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, y el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un trastorno, seleccionándose la enfermedad o el trastorno de un trastorno endocrino, trastorno reumático, enfermedad del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad inmunitaria, enfermedad neoplásica y enfermedad metabólica.

- 30 En otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de trastorno endocrino, trastorno reumático, enfermedad del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad inmunitaria, enfermedad neoplásica y enfermedad metabólica, una enfermedad asociada con el producto de expresión de un gen cuya transcripción se estimula o reprime mediante receptores de glucocorticoides, o una enfermedad asociada con la transcripción inducida por AP-1 y/o por NF κ B, o una enfermedad asociada con la expresión génica dependiente de AP-1 y/o NF κ B, estando asociada la enfermedad con la expresión de un gen bajo el control regulatorio de AP-1 y/o NF- κ B (particularmente AP-1), incluyendo enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunitarios tal como se describe a continuación en el presente documento, que incluye la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) de la invención a un paciente.

- 40 Otras realizaciones de la presente invención proporcionan un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o un trastorno que comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva

de un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, y el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un trastorno seleccionándose la enfermedad o el trastorno de una enfermedad metabólica o una enfermedad inflamatoria o inmunitaria que comprende la administración a un paciente que necesita tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Una realización más preferida de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o un trastorno que comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, y el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un trastorno seleccionándose la enfermedad o el trastorno de una enfermedad metabólica siendo la enfermedad una enfermedad metabólica seleccionada de diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes juvenil, y obesidad.

Otras realizaciones preferidas de la presente invención son un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o un trastorno que comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, y el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un trastorno, siendo la enfermedad o el trastorno una enfermedad inflamatoria o inmunitaria seleccionada de rechazo de trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, xenoinjerto de válvula de corazón, enfermedad de suero, y enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pioderma gangrenoso, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis, eczema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Behcet o de Sjorgen, anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, liquen plano, vitíligo, alopecia areata, alopecia autoinmunitaria, hipopituitarismo autoinmunitario, Síndrome de Guillain-Barre, alveolitis, hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, urticaria, alergias de la piel, alergias respiratorias, fiebre del heno, enteropatía sensible al gluten, artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de Sezary, reestenosis, estenosis, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis no específica aguda, artritis gotosa aguda, artrosis post-traumática, sinovitis de artrosis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis ampollosa herpetiforme, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia de la tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmunitaria), leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda de la infancia, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, septicemia, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Realizaciones especialmente preferidas son un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o un trastorno que comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, y el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un trastorno seleccionándose la enfermedad o el trastorno de rechazo de trasplante, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico y psoriasis.

Otra realización de la presente invención implica un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con el producto de expresión de un gen cuya transcripción se estimula o reprime mediante receptores de glucocorticoides, o un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con la transcripción inducida por AP-1 y/o NF- κ B (particularmente AP-1), o un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la expresión génica dependiente de AP-1 y/o NF- κ B (particularmente AP-1), estando asociada la enfermedad con la expresión de un gen bajo el control regulatorio de AP-1 y/o NF- κ B (particularmente AP-1), tal como trastornos inflamatorios e inmunitarios, cáncer y trastornos tumorales, tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia, e infecciones fúngicas tales como micosis fungoide.

Aún en otra realización, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) y un inmunosupresor, un agente anticancerígeno, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-fúngico, un antibiótico, un agente anti-hiperproliferación vascular, un agente antidepressivo, un agente hipolipemiente, un agente modulador de lípidos, un agente antidiabético, un agente anti-obesidad, un agente anti-hipertensivo, un inhibidor de la agregación plaquetaria, y/o un agente antiosteoporosis, siendo el agente antidiabético 1, 2, 3 o más de una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista de PPAR γ , un agonista doble de PPAR α/γ , un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DP4, un inhibidor de aP2, un agente sensibilizador a la insulina, un péptido-1 similar a glucacón (GLP-1), insulina y/o una meglitinida, siendo el agente anti-obesidad un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de

serotonina (y dopamina) , un agonista de receptor tiroideo, un inhibidor de α 2 y/o un agente anoréxico, siendo el agente hipolipemiante un inhibidor de MTP, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un derivado del ácido fibrótico, un regulador por incremento de la actividad de receptor de LDL, un inhibidor de lipoxigenasa, o un inhibidor de ACAT, siendo el agente anti-hipertensivo un inhibidor de ACE, antagonista de receptor de angiotensina II, inhibidor de NEP/ACE, bloqueantes de los canales de calcio y/o bloqueante β -adrenérgico.

Combinaciones incluso más preferidas son aquéllas en las que el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de metformina, gluburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, GI-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-H039242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, P32/98 y/o NVP-DPP-728A, siendo el agente anti-obesidad orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axokine, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, y/o mazindol, siendo el agente hipolipemiante pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, itavastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, avasimiba, TS-962, MD-700, colestagel, niacina y/o LY295427, siendo el agente anti-hipertensivo un inhibidor de ACE que es captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril o moexipril; un inhibidor de NEP/ACE que es omapatrilato, ácido [S[(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético (gemopatrilato) o CGS 30440;

un antagonista de receptor de angiotensina II que es irbesartán, losartán o valsartán; besilato de amlodipina, prazosina HCl; verapamilo, nifedipina, nadolol, propranolol, carvedilol, o clonidina HCl, siendo el inhibidor de la agregación plaquetaria aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol o ifetrobán; el inmunosupresor es una ciclosporina, micofenolato, interferón-beta, desoxiespergolina, FK-506 o Ant.-IL-2; el agente anticancerígeno es azatipirina, 5-fluorouracel, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa, o carboplatino; el agente antiviral es abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidancina o vidarabina; y el fármaco anti-inflamatorio es ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxicam, prednisona, dexametasona, hidrocortisona, o diacetato de triamcinolona.

La expresión "enfermedad asociada con la transactivación de GR", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de transcripción de un gen cuya transcripción se transactiva por un GR. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a: osteoporosis, diabetes, glaucoma, pérdida muscular, hinchamiento facial, cambios de personalidad, hipertensión, obesidad, depresión, y SIDA, el estado de cicatrización, insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria, y enfermedad de Addison.

El término "tratar", "tratando" o "tratamiento," en todas las formas gramaticales, tal como se usa en el presente documento se refiere a la prevención, reducción, o mejora, alivio parcial o completo, o cura de una enfermedad, trastorno, o estado, indicando al prevención el tratamiento de una persona que corre el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o estado de este tipo.

La expresión "receptor de glucocorticoides" y el término "GR," tal como se usan en el presente documento, se refieren o bien a un miembro de la familia de receptor de hormona nuclear ("NHR") de factores de transcripción que se unen a glucocorticoides y que o bien estimulan o bien reprimen la transcripción, o a GR-beta.

Estos términos, tal como se usan en el presente documento, se refieren a receptor de glucocorticoides de cualquier fuente, incluyendo, pero sin limitarse a: receptor de glucocorticoides humano tal como se da a conocer en Weinberger, y col., Science, 228:740-742 (1985), y en Weinberger, y col., Nature, 318:670-672 (1986); receptor de glucocorticoides de rata tal como se da a conocer en Miesfeld, R., Nature, 312:779-781 (1985); receptor de glucocorticoides de ratón tal como se da a conocer en Danielson, M. y col., EMBO J., 5:2513; receptor de glucocorticoides de oveja tal como se da a conocer en Yang, K. y col., J. Mol. Endocrinol.; 8:173-180 (1992), receptor de glucocorticoides de tití tal como se da a conocer en Brandon, D.D. y col., J. Mol. Endocrinol. 7:89-96 (1991); y GR-beta humano tal como se da a conocer en Hollenberg, S.M. y col., Nature, 318:635 (1985); Bamberger, C.M. y col., J. Clin Invest., 95:2435 (1995).

La expresión, "enfermedad o trastorno asociado con AP-1 y/o NF- κ B" tal como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad asociada con el producto de expresión de un gen bajo el control regulatorio de AP-1 y/o NF- κ B. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a: enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunitarios; cáncer y trastornos tumorales, tales como tumores sólidos, linfomas y leucemia; y infecciones fúngicas tales como micosis fungoide.

La expresión "enfermedades o trastornos inflamatorios o asociados con el sistema inmunitario" se usa en el presente documento para abarcar cualquier estado, enfermedad o trastorno que tiene un componente inflamatorio o inmunitario, incluyendo, pero sin limitarse a, cada uno de los siguientes estados: rechazo de trasplante (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de islote), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel (tal como se emplean en el tratamiento de quemaduras), xenoinjerto de válvulas de corazón, enfermedad de suero, y enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y de tipo II, diabetes juvenil, obesidad, asma, enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pioderma gangrenoso, lupus

(lupus eritematoso sistémico), miastenia grave, psoriasis, dermatitis, dermatomiositis; eczema, seborrea, inflamación pulmonar, uveítis ocular, hepatitis, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Behcet o de Sjorgen (sequedad ocular/bucal), anemia perniciosa o inmunohemolítica, aterosclerosis, enfermedad de Addison (enfermedad autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales), insuficiencia suprarrenal idiopática, enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario), glomerulonefritis, esclerodermia, morfea, liquen plano, viteligo (despigmentación de la piel), alopecia areata, alopecia autoinmunitaria, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, y alveolitis; enfermedades de hipersensibilidad mediada por células T, incluyendo hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto (incluyendo aquélla debida a hiedra venenosa), urticaria, alergias de la piel, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celiaca); enfermedades inflamatorias tales como artrosis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de Sezary y enfermedades vasculares que tienen un componente inflamatorio y/o un componente de proliferación tales como reestenosis, estenosis y arterosclerosis. Las enfermedades o los trastornos inflamatorios o asociados con el sistema inmunitario incluyen también, pero no se limitan a: trastornos endocrino, trastornos reumático, enfermedades del colágeno, enfermedad dermatológica, enfermedad alérgica, enfermedad oftálmica, enfermedad respiratoria, enfermedad hematológica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis no específica aguda, artritis gotosa aguda, artrosis post-traumática, sinovitis de artrosis, epicondilitis, carditis reumática aguda, pénfigo, dermatitis ampollosa herpetiforme, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis e iridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos bien conocidos para un experto en materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos que se describen a continuación junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica, o variaciones de la misma, como apreciarán los expertos en la materia.

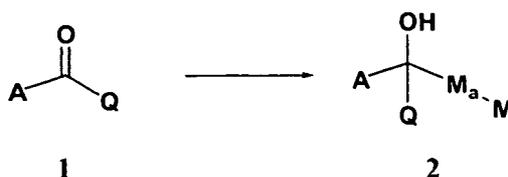
Las reacciones presentadas en los siguientes Esquemas se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se están efectuando. También, en la descripción de los procedimientos sintéticos que se describe más adelante, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se realizan condiciones de reacción convencionales, que se reconocerán fácilmente por un experto en la materia. Un experto en la materia también comprenderá que la los reactivos y reacciones seleccionadas deben ser compatibles con la funcionalidad presente en las diversas porciones de la molécula.

En algunas circunstancias, pueden realizarse diversas etapas en la síntesis en un orden secuencial alternativo para dar el compuesto o compuestos deseados. Se proporcionan Ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los procedimientos descritos en los esquemas generales, en la sección de preparaciones y ejemplos que se expone más adelante en el presente documento. Típicamente, se prepararon compuestos de Ejemplo en forma de mezclas racémicas. La preparación de ejemplos homocirales puede realizarse de acuerdo técnicas conocidas para un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homocirales mediante la separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, pueden prepararse compuestos de ejemplo por procedimientos conocidos para dar productos enriquecidos enantioméricamente. Éstos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de transformaciones, proporcionando productos enriquecidos enantioméricamente después de escisión del auxiliar quiral.

En los siguientes esquemas, los diversos grupos A, R₆, R₇ y Z se corresponden a los que se han descrito para la fórmula (1a), y Za y Ma son enlaces, R₂₂ y Q son H, y M es fenilo sustituido con R_{1a}, R_{2a}, R_{3a} y R_{4a}.

50

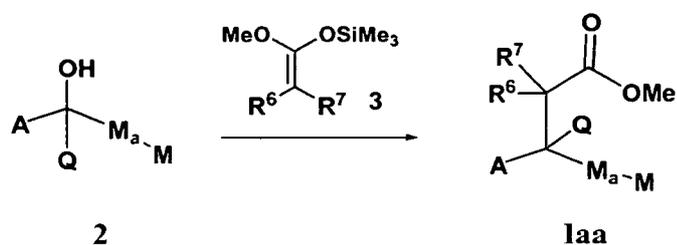
Esquema A



Los compuestos de fórmula 2 se construyen mediante la adición de un compuesto organometálico M-M_a- "metal" al compuesto de fórmula 1 por uno de los procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. El término

"metal" es MgBr, MgCl o Li, en el que cada metal se prepara a partir del bromuro o cloruro correspondiente. Como alternativa, pueden construirse compuestos de fórmula 2 mediante la adición de un compuesto organometálico A-"metal" a un compuesto, MM_aCOQ , de una manera similar a la que se ha descrito anteriormente.

Esquema B

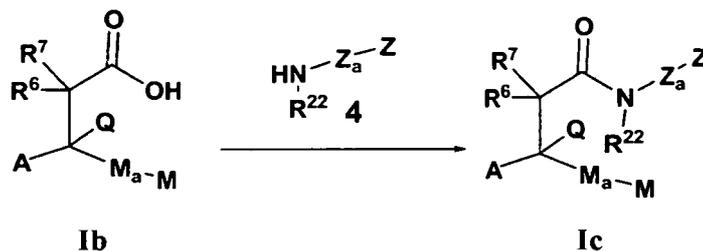


5

Un compuesto de fórmula 2 puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula 3 en presencia de un ácido de Lewis, tal como $TiCl_4$ o $SnCl_4$, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o THF, a temperaturas que varían de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente, para formar el compuesto de fórmula (1aa). El grupo A en (1a) también puede elaborarse adicionalmente mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia.

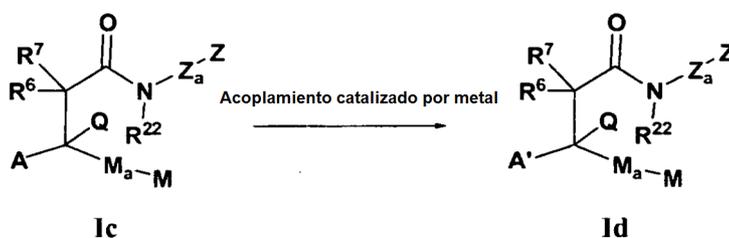
10

Esquema C



Un compuesto de fórmula (Ib), preparado a partir de un compuesto de fórmula (Iaa) por hidrólisis básica, puede hacerse reaccionar con una amina de fórmula 4 por uno de los muchos procedimientos de amidación bien conocidos para los expertos en la materia para proporcionar compuesto de fórmula (Ic) de la invención. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ib), en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo puede tratarse con clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilearbondiimida (EDC), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, trietilamina y amina 4 para formar un compuesto de la fórmula (Ic). El grupo A en fórmula (Ic) también puede elaborarse adicionalmente mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia.

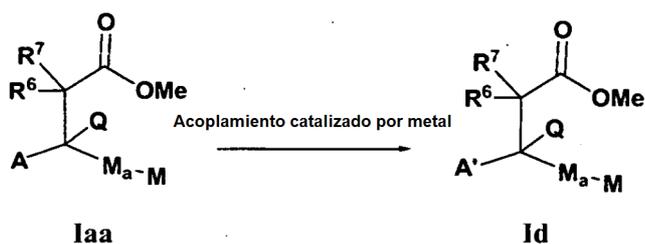
Esquema D



A' = A-arilo o A-alquilo

Un compuesto de fórmula (Ic) que contiene al menos un átomo de halógeno (I, Br y/o Cl) o un grupo OTf (triflato) localizado en el grupo A se somete a una reacción de acoplamiento catalizada por metal (tal como paladio) con un compuesto organometálico (tal como un compuesto organoboro u organoestánico) usando uno de los procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia para proporcionar un compuesto de fórmula (Id), en la que el grupo A está sustituido con un grupo arilo o alquilo.

Esquema E



A' = A-NR'R'' o A-O-Arilo

Un compuesto de fórmula (Iaa) que contiene al menos un átomo de halógeno (I, Br y Cl) o un grupo OTf (triflato) localizado en el grupo A puede someterse a una reacción de acoplamiento catalizado por metal (tal como paladio) con una amina (NHR'R'') o Aril-OH para proporcionar un compuesto de fórmula (Id), la que el grupo A está conectado con un NR'R'' u O-Arilo. Véase, por ejemplo, S. Buchwald, y col., Acc. Chem. Res. 31, pp. 805 (1998) y J. Org. Chem. 65, pp. 1158 (2000).

Debe entenderse que pueden utilizarse grupos protectores según sea adecuado a lo largo de los esquemas sintéticos que se han descrito anteriormente. Son grupos protectores comunes para heterociclos que contienen amina, ureas, sulfonamidas, carbamatos y grupos alquilo (tal como bencilo). El uso sensato de grupos protectores es conocido para un experto en la materia y se describe en Greene y Wuts "Protecting Groups in Organic Synthesis 3ª Ed. ©1999.

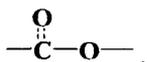
Definiciones

Lo siguiente son definiciones de términos usados en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un o término se aplica en el presente documento a dicho grupo o término a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los más preferidos son grupos alquilo inferior, es decir, grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando aparecen número en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define más específicamente el número de átomos de carbono que puede contener ese grupo en particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con uno a seis átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, y así sucesivamente. El subíndice "0" se refiere a un enlace. Por lo tanto, el término hidroxi-alquilo (C₀₋₂) o hidroxialquilo (C₀₋₂) incluye hidroxi, hidroximetilo e hidroxietilo.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo (por ejemplo, trifluorometilo), alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquil)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c-SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -OC(O)R_a, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alquilenos C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquilenos C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquilenos C₁₋₄)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a y R_b se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alqueno, CO₂H, CO₂(alquilo), cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros, o un heteroarilo de cinco a seis miembros, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse para formar un heterociclo o un heteroarilo, y R_c se selecciona entre los mismos grupos que R_a y R_b, pero no es hidrógeno. Cada grupos R_a y R_b, cuando es distinto de hidrógeno, y cada grupos R_c, tiene opcionalmente hasta tres sustituyentes adicionales unidos en cualquier átomo de carbono o hidrógeno disponible de R_a, R_b y/o R_c, seleccionándose dicho o dichos sustituyentes entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), hidroxi, halógeno, ciano, nitro, =O (según lo permita la valencia), CF₃, O(alquilo C₁₋₆), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₆₁₋₆), NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquil C₁₋₆)₂, N(CH₃)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₆), C(=O)(alquilenos C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquilenos C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alquilenos C₁₋₄)N(alquil C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, benciloxi, naftilo, un heterociclo o cicloalquilo de cuatro a siete miembros, o un heteroarilo de cinco a seis miembros. Cuando un alquilo sustituido está sustituido con un grupo arilo (incluyendo, por ejemplo, fenilo y naftilo), heterociclo, cicloalquilo o heteroarilo, dichos sistemas anulares son como se definen a continuación y por tanto pueden tener cero, uno, dos o tres sustituyentes como se define más adelante.

Un experto en el campo entenderá que, cuando se usa la designación "CO₂" en el presente documento, ésta pretende referirse al grupo



Cuando el término "alquilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por lo tanto, el término aril-alquilo (C₀₋₄) incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo enlazado directamente a otro grupo, es decir, aril-alquilo (C₀).

El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los más preferidos son grupos alqueno de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace.

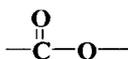
El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los más preferidos son grupos alquino de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un triple enlace.

El término "alquilenos" se refiere a grupos hidrocarburos bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, {-CH₂-}_n, en el que n es de 1 a 12, preferentemente 1-8. Los más preferidos son grupos alquilenos inferior, es decir, grupos alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono. Los términos "alquilenos" y "alquilenos" se refieren a radicales bivalentes de grupos alqueno y alquino, respectivamente, como se ha definido anteriormente.

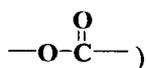
Cuando se hace referencia a un grupo alqueno sustituido, alquino, alqueno, alquilenos o alquilenos, estos grupos están sustituidos con de uno a tres sustituyentes, como se ha definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos.

El término "heteroalquilenos" se usa en el presente documento para referirse a grupos hidrocarburo bivalentes de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono, en el que uno o dos átomos de carbono en la cadena lineal está reemplazados con un

- heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre -O-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -NH- y -NHSO₂-. Por lo tanto, el término "heteroalquileno" incluye grupos alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo bivalentes, como se define más adelante, así como grupos alquileno y alquenileno que tienen una combinación de heteroátomos en la cadena de alquilo. A modo de ilustración, un "heteroalquileno" en el presente documento puede comprender grupos, tales como -S-(CH₂)₁₋₅NH-CH₂-,
- 5 -O-(CH₂)₁₋₅S(=O)-CH₂-, -NHSO₂-CH₂-, -CH₂-NH-, etcétera. Preferentemente, un heteroalquileno no tiene dos átomos adyacentes seleccionados simultáneamente entre -O- y -S-. Cuando se usa un subíndice con el término heteroalquileno, por ejemplo, como en heteroalquileno C₂₋₃, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono en el grupo, además de heteroátomos. Por lo tanto, por ejemplo, un heteroalquileno C₁₋₂ puede incluir grupos, tales como -NH-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-CH₂-, -O-CH₂-NH-CH₂-, CH₂-O- CH₂, etcétera.
- 10 La expresión "heteroalquileno sustituido" se refiere a un grupo heteroalquileno como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los átomos de nitrógeno o carbono en la cadena heteroalquileno está enlazado a (o sustituido con) un grupo distinto de hidrógeno. Los átomos de carbono en la cadena heteroalquileno pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado entre los que se han enumerado anteriormente para grupos alquilo sustituidos, o con un grupo alquilo adicional o alquilo sustituido. Los átomos de nitrógeno de la cadena heteroalquileno pueden estar sustituidos
- 15 con un grupo seleccionado entre alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano o A₁-Q-A₂-R_h, en la que A₁ es un enlace, alquileno C₁₋₂ o alquenileno C₂₋₃; Q es un enlace, -C(=O)-, -C(=O)NR_d-, -C(=S)NR_d-, -SO₂-, -SO₂NR_d-, -CO₂- o -NR_dCO₂-; A₂ es un enlace, alquileno C₁₋₃, alquenileno C₂₋₃, -alquileno C₁₋₄-NR_d-, -alquileno C₁₋₄-NR_dC(=O)-, -alquileno C₁₋₄-S-, -alquileno C₁₋₄-SO₂- o -alquileno C₁₋₄-O-, en los que dichos grupos alquileno de A₂ son de cadena lineal o ramificada y están opcionalmente sustituidos como se ha definido en el presente documento para alqueno sustituido; R_h es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo o cicloalquilo; y R_d se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido, como se define en el presente documento, con la condición, sin embargo, de que para un heteroalquileno sustituido, R_h no sea hidrógeno cuando cada uno de A₁, Q y A₂ sean enlaces. Cuando R_h es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, estos anillos están, a su vez, opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos como se definen más adelante en las definiciones para estos términos.
- 20 El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido con alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye el grupo -O-alquilo C₁₋₆.
- El término "alquiltio" se refiere a un átomo de azufre que está sustituido con un grupo alquilo o alquilo sustituido como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "tioalquilo" incluye el grupo -S-alquilo C₁₋₆, etcétera.
- El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo o grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, el término "alquilamino" incluye el grupo -NR-alquilo C₁₋₁₂. (en el que R des
- 30 preferentemente hidrógeno pero puede incluir alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente).
- Cuando se usa un subíndice con referencia a un alcoxi, tioalquilo o aminoalquilo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo puede contener además de heteroátomos. Por lo tanto, por ejemplo, aminoalquilo C₁₋₂ monovalente incluye los grupos -CH₂-N(CH₃)₂ y -(CH₂)₂-NH₂. Un aminoalquilo inferior comprende un aminoalquilo que
- 35 tiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término (alquil C₁₋₄)₀₋₂amino incluye los grupos NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquil C₁₋₄)₂. "Amino" se refiere al grupo NH₂. Un "amino sustituido" se refiere a un grupo amino sustituido como se ha descrito anteriormente para el átomo de nitrógeno de una cadena de heteroalquileno e incluye, por ejemplo, los términos alquilamino y acilamino (-NR_dC(O)R_e).
- Los grupos alcoxi, tioalquilo o aminoalquilo pueden ser monovalentes o bivalentes. Por "monovalente" se refiere a que el grupo tiene una valencia (es decir, capacidad para combinarse con otro grupo), de uno, y por "bivalente" se refiere a que el grupo tiene una valencia de dos. Por lo tanto, por ejemplo, un alcoxi monovalente incluye grupos, tales como -O-alquilo C₁₋₁₂, mientras que un alcoxi bivalente incluye grupos, tales como -O-alquileno C₁₋₁₂.
- 40 Debe entenderse que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, se harán por un experto en el campo para proporcionar compuestos estables. Por lo tanto, por ejemplo, en compuestos de fórmula (I), en la que G está unido a un átomo de nitrógeno (N*) del A y se selecciona entre un grupo alcoxi o alquiltio, los grupos alcoxi y alquiltio tendrán al menos un átomo de carbono enlazado directamente al anillo A (en N*), estando los átomos de oxígeno o azufre, al menos un átomo alejados de dicho átomo de nitrógeno.
- 45 El término "carbonilo" se refiere a un grupo carbonilo bivalente -C(=O)-. Cuando el término "carbonilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "heterociclocarbonilo", esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el carbonilo sustituido. Por ejemplo, "heterociclocarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los sustituyentes es un heterociclo, tal como morfolinilo.
- 50 El término "acilo" se refiere a un grupo carbonilo conectado a un radical orgánico, más particularmente, el grupo C(=O)R_e. El grupo R_e puede seleccionarse entre alquilo, alquenilo, alquinilo, aminoalquilo, alquilo sustituido (es decir alquileno sustituido), alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento. Cuando R_c es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, estos anillos están, en cambio, opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos como se definen más adelante en las definiciones para estos términos.
- 55 El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo carboxi (

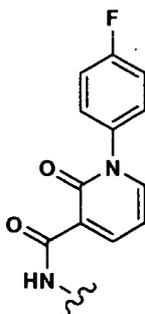


o



- 5 conectado a un radical orgánico (CO_2R_c), así como los grupos bivalentes $-\text{CO}_2-$, $-\text{CO}_2\text{R}_e-$ que están conectados a radicales orgánicos en compuestos de fórmula (I), en la que R_c es como se ha definido anteriormente para acilo. El radical orgánico al que el grupo carboxi está unido puede ser monovalente (por ejemplo, $-\text{CO}_2$ -alquilo o $-\text{OC}(=\text{O})$ alquilo), o bivalente (por ejemplo, $-\text{CO}_2$ -alquileno, $-\text{OC}(=\text{O})$ alquileno, etc.) Por consiguiente, en compuestos de fórmula (I), cuando se indica que G puede ser "alcoxicarbonilo", esto pretende incluir una selección para G de $-\text{CO}_2-$ y también los grupos $-\text{CO}_2\text{R}_e-$ o $-\text{R}_e\text{CO}_2-$, en los que en este caso, el grupo R_e se seleccionará entre grupos bivalentes, por ejemplo, alquileno, alquenileno, alquinileno, aminoalquilo bivalente, alquileno sustituido, alquenileno sustituido o alquinileno sustituido.

10 El término "carboxamida", "carboxamidilo" o "carboxamido" se refiere al grupo $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{R}_e$, en el que los grupos R_d y R_e se definen como se ha indicado anteriormente en las definiciones para heteroalquilo, alcoxicarbonilo y acilo. Por ejemplo, el grupo



- 15 es un grupo carboxamido, en el que R_e es un heterociclo sustituido de acuerdo con las definiciones en el presente documento.

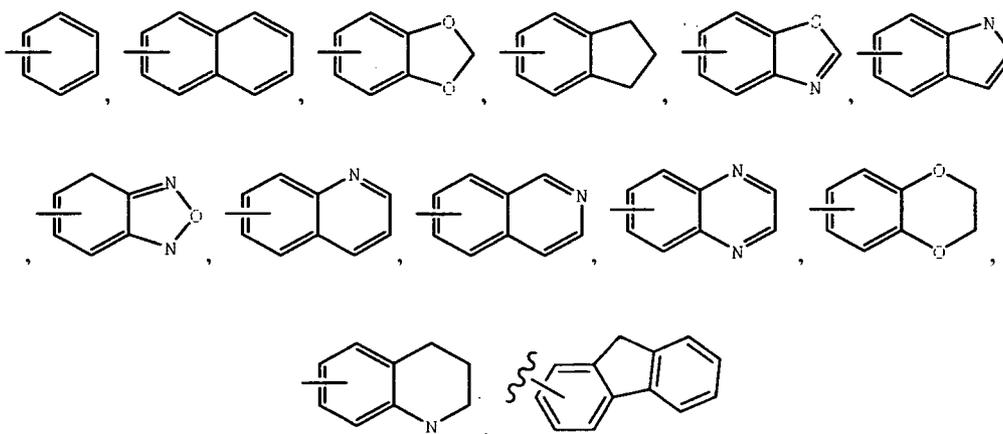
El término "amida", "amidilo" o "amido" se refiere al grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, en el que los grupos R_a y R_b se definen como se han indicado anteriormente en la definición para grupos alquilo sustituidos.

- 20 El término "urea" se refiere al grupo $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, en el que los grupos R_a , R_b y R_d se definen como se han indicado anteriormente en la definición para grupos alquilo sustituidos. Además, el grupo urea puede ser bivalente, en cuyo caso, uno de los grupos R_a y R_b será un enlace. Por lo tanto, en compuestos de fórmula (I), cuando se indica que G puede ser urea, esto puede significar que G es un grupo $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a-$ cuando sea adecuado.

- 25 El término "sulfonilo" se refiere a un grupo sulfóxido conectado a un radical orgánico en compuestos de fórmula (I), más particularmente, el grupo monovalente $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_e$. Además, el grupo sulfonilo puede ser bivalente, en cuyo caso, R_e es un enlace. Por consiguiente, en compuestos de fórmula (I), cuando se indica que G puede ser "sulfonilo", puede significar que G es un grupo $-\text{S}(\text{O})$ cuando sea adecuado. El grupo R_e se selecciona entre los que se han enumerado anteriormente para grupos acilo y alcoxicarbonilo, con la excepción de que R_e no sea hidrógeno.

- 30 Los términos "sulfonamida", "sulfonamidilo" o "sulfonamido" se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$, en el que R_a y R_b son como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos.

- El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo saturados o parcialmente insaturados (y por tanto, incluye anillos de hidrocarburo también conocidos como "anillos cicloalqueno") de 3 a 9, preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye dichos anillos, que tienen cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, nitro, ciano, oxo ($=\text{O}$), OR_a , SR_a , ($=\text{S}$), $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{N}(\text{alquil})_3^+$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$, $-\text{SO}_2\text{R}_c$, $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, SO_3H , $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{CO}_2\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilenilo } \text{C}_{1-4})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$, $-\text{CO}_2(\text{alquilenilo } \text{C}_{1-4})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$, $-\text{NR}_a(\text{alquilenilo } \text{C}_{1-4})\text{CO}_2\text{R}_b$, $=\text{N}-\text{OH}$, $=\text{N}-\text{O}-\text{alquilo}$, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a , R_b y R_c son como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos, y también están a su vez opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente en la definición para grupos alquilo sustituidos. El término "cicloalquilo" también incluye anillos tales, que tienen un segundo anillo condensado con el mismo (por ejemplo, incluyendo anillos benzo, heterociclo o heteroarilo) o

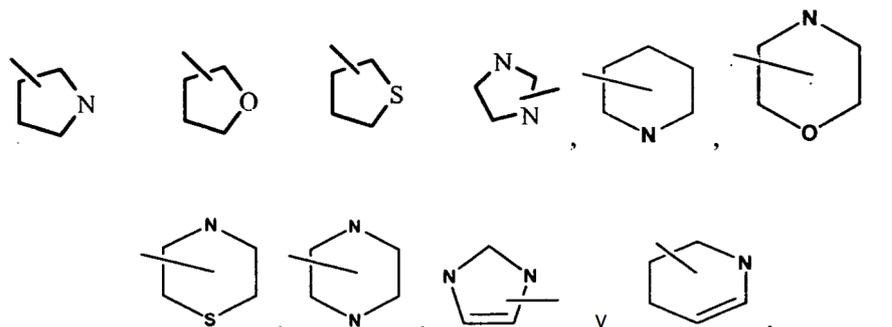


(fluorenilo) y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Un grupo arilo preferido es fenilo opcionalmente sustituido.

5 Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" o "heterocíclico" pueden usarse de manera intercambiable y se refieren a grupos monocíclicos no aromáticos de 3 a 7 miembros sustituidos o sin sustituir, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y anillos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), conteniendo dicho heteroátomo un anillo que tiene preferentemente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo, puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o inferior, y con la condición adicional de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. El anillo heterociclo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquilo)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alquilenos C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquilenos C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquilenos C₁₋₄)CO₂R_b, -N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en el que R_a, R_b y R_c son como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos, y también están a su vez opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente. Cuando un heterociclo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo está a su vez opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo(C₁₋₄), alquenoilo(C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₄), C(=O)(alquilenos C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquilenos C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alquilenos C₁₋₄)N(alquilo)₂ y/o fenilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los grupos anteriores. Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está adicionalmente sustituido opcionalmente con =O (oxo).

30 Los grupos monocíclicos incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepino, azepino, 4-piperidono, tetrahidropirano, morfolino, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotieno, y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos ejemplares incluyen quinclidino.

Los grupos heterociclo en los compuestos de fórmula (I) incluyen



que pueden estar opcionalmente sustituidos.

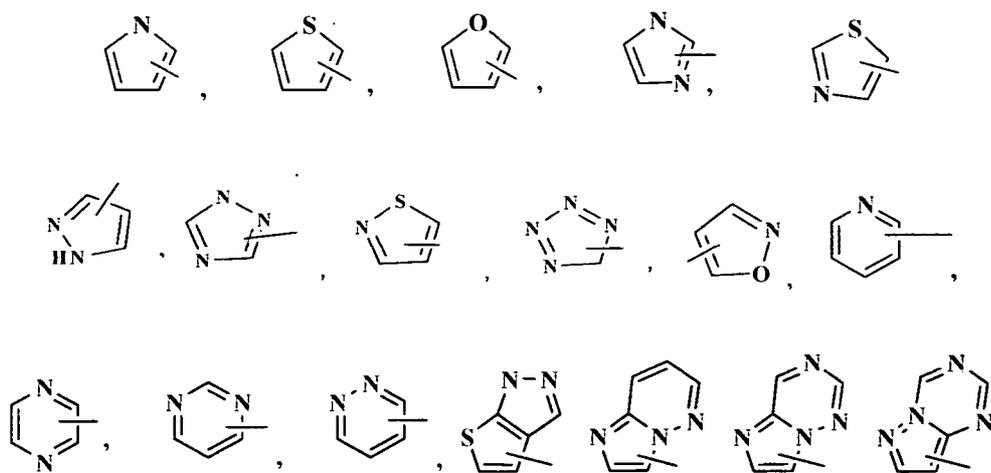
- El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos sustituidos y sin sustituir de 5 ó 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 ó 10 miembros y grupo tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomo, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o inferior y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático, pero el otro u otros anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillos heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, nitro, ciano, OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquil})_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(\text{alquilenilo } C_{1-4})NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(\text{alquilenilo } C_{1-4})NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(\text{alquilenilo } C_{1-4})CO_2R_b$, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a , R_b y R_c son como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos y también están a su vez opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente.
- Cuando un heteroarilo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo está a su vez opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo(C_{1-4}), alquenoilo(C_{2-4}), alquinoilo(C_{2-4}), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, CO_2H , $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NHCO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NH_2$, $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquil } C_{1-4})_2$, $N(\text{alquil } C_{1-4})_3^+$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(=O)(\text{alquilenilo } C_{1-4})NH_2$, $C(=O)(\text{alquilenilo } C_{1-4})NH(\text{alquilo})$, $C(=O)(\text{alquilenilo } C_{1-4})N(\text{alquil } C_{1-4})_2$ y/o fenilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los grupos anteriores. Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, éste está adicionalmente sustituido opcionalmente con =O (oxo).

Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

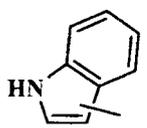
- Los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranoilo, indolizinoilo, benzofuranoilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranoilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

- En los compuestos de fórmula (I), los grupos heteroarilo preferidos incluyen



y



y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. También pueden designarse anillos aromáticos mediante un círculo continuo en el anillo.

5 A menos que se indique otra cosa, cuando se hace referencia a un arilo nombrado específicamente (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo) o heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y furilo,), a menos que se indique específicamente otra cosa, la referencia pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente 0-2, sustituyentes seleccionados entre los que se han enumerado anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea adecuado.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

10 El término "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por lo tanto, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso, los sustituyentes se seleccionan entre los que se han enumerado anteriormente para grupos cicloalquilo y arilo.

15 Cuando el término "insaturado" en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

Cuando la expresión "opcionalmente sustituido" se usa en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar opcionalmente sustituido o sin sustituir.

20 A lo largo de la memoria descriptiva, pueden seleccionarse grupos y sustituyentes de los mismos por un experto en el campo para proporcionar restos y compuestos estables, y compuestos útiles como compuestos y/o intermedios farmacéuticamente aceptables útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales que también dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto de la invención se entiende que incluye la referencia a sales del mismo. El término "sal" o "sales" representa sales ácidas o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u inorgánicas. Además, el término "sal" o "sales" puede incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un resto básico, tal como una amina, piridina o un anillo imidazol, y un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, aceptables fisiológicamente), tales como, por ejemplo, sales de amina y metálicas en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación, y por tanto, se incluyen dentro del alcance de la invención. Pueden formarse sales de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido de liofilización.

35 Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos (tal como aquellos que se forman con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbato, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinato, nitrato, oxalato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los que se mencionan en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, tales como tosillatos, undecanoatos y similares.

45 Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como trietilaminas, tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibencil-etilendiamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas y sales similares, farmacéuticamente aceptables con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Pueden cuaternizarse grupos básicos que contienen nitrógeno con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenitilo) y otros. Las sales preferidas incluyen sales de monoclóhidrato, hidrógenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

55 También se contemplan profármacos y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la invención. El término "profármaco" representa un compuesto que, después de su administración a un sujeto, experimenta conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la fórmula (I), y/o una sal y/o solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto para la fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. Por ejemplo, los compuestos que

contiene un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos, hidrolizándose en el cuerpo para producir compuestos de fórmula (I) *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, puesto que la hidrólisis en muchos casos sucede principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster sea en sí mismo activo, o en aquellos casos en los que la hidrólisis sucede en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula (I) incluyen alquibencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcocarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Diversas formas de profármacos son bien conocidas en la técnica. Para ejemplos de dichos derivados profármacos, véanse:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," por H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); y
- c) H. Bundgaard, Advance Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pp. 1-38 (1992), cada uno de los mismos se incorpora en el presente documento por referencia.

Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos pueden existir en sus formas tautoméricas, en las que se transponen átomos de hidrógeno a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen en la invención. Además, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*, y pueden contener uno o más centros quirales, existiendo por tanto en formas enantioméricas y diastereoméricas. La invención incluye todos esos isómeros, así como mezclas de isómeros *cis* y *trans*, mezclas de diastereómeros y mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos). Cuando no se hace mención específica de la configuración (*cis*, *trans* o R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se pretende uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, éstos pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatográficos o cristalización fraccionada.

Combinaciones

Si se desea, los compuestos de estructura I pueden usarse en combinación con uno o más tipos distintos de agentes terapéuticos tales como inmunosupresores, agentes anticancerígeno, agentes antivirales, agentes anti-inflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos, antes anti-hiperproliferación vascular, agentes anti-depresivos, agentes hipolipidémicos o agentes hipolipemiantes o agentes moduladores de lípidos, agentes antidiabético, agentes anti-obesidad, agentes anti-hipertensivos, inhibidores de la agregación plaquetaria, y/o agentes anti-osteoporosis, que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección.

Los inmunosupresores que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen ciclosporinas, por ejemplo ciclosporina A, micofenolato, interferón-beta, desoxiespergolina, FK-506 o Ant.-IL-2.

Los agentes anticancerígenos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen azatipirina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, cisplatino, metotrexato, tiotepa, carboplatino, y similares.

Los agentes antivirales que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen abacavir, aciclovir, ganciclovir, zidancina, vidarabina, y similares.

Los agentes anti-inflamatorios que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como ibuprofeno, inhibidores de cox-2 tales como celecoxib, rofecoxib, aspirina, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, piroxicam, esteroides tales como prednisona, dexametasona, hidrocortisona, diacetato de triamcinolona, compuestos de oro, tales como tiomalato de oro y sodio, inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos, infliximab (Remicade® Centocor, Inc.), CTLA-4Ig, LEA29Y, anticuerpos tales como anti-ICAM-3, receptor anti-IL-2 (Anti-Tac), anticuerpo anti-CD45RB, anticuerpo anti-CD2, anticuerpo anti-CD3 (OKT-3), anticuerpo anti-CD4, anticuerpo anti-CD80, anticuerpo anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y CD154 (a.k.a. "gp39"), tales como anticuerpos específicos para CD40 y/o CD 154, proteínas de fusión tales como etanercept, proteínas de fusión

construidas a partir de CD40 y/o CD154gp39 (por ejemplo CD40lg y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función de NF-kappaB, tales como desoxipergualina (DSG).

Los agentes anti-fúngico que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen fluconazol, miconazol, anfotericina B, y similares.

- 5 Los antibióticos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen penicilina, tetraciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina, doxiciclina, vancomicina, minociclina, clindamicina o cefalexina.

Los agentes anti-hiperproliferación vascular que pueden emplearse opcionalmente con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf).

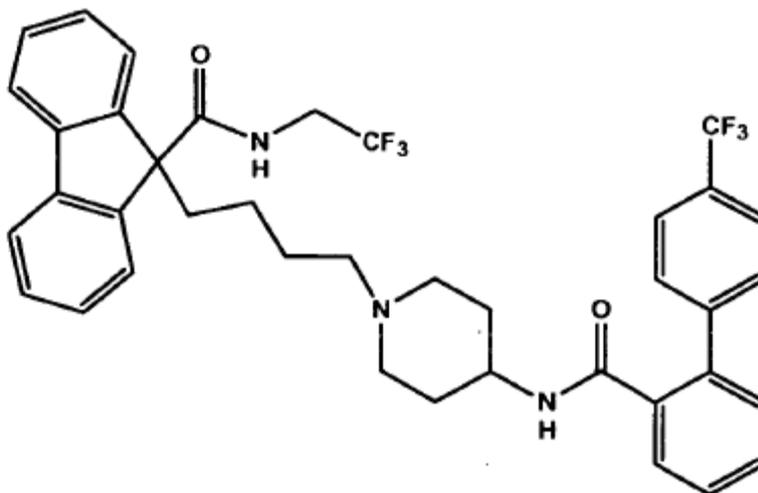
- 10 El agente hipolipidémico o agente hipolipemiante o agentes moduladores de lípidos que pueden emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención pueden incluir 1,2,3 o más inhibidores de MTP, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados del ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador ileal de Na⁺/ácido biliar, reguladores por incremento de la actividad de receptor de LDL, secuestrante del ácido biliar, y/o ácidos nicotínicos y derivados de los mismos.

- 15 Los inhibidores de MTP empleados en el presente documento incluyen los inhibidores de MTP dados a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 5.595.872, patente de los Estados Unidos N° 5.739.135, patente de los Estados Unidos N° 5.712.279, patente de los Estados Unidos N° 5.760.246, patente de los Estados Unidos N° 5.827.875, patente de los Estados Unidos N° 5.885.983 y solicitud de los Estados Unidos número de serie 09/175.180 presentada el 20 de octubre de 1998, ahora patente de los Estados Unidos N° 5.962.440. Se prefieren cada uno de los inhibidores de MTP preferidos dados a conocer en las patentes y solicitudes anteriores.

Todas las patentes y solicitudes de los Estados Unidos anteriores se incorporan en el presente documento por referencia.

- 25 Los inhibidores de MTP más preferidos para emplearse de acuerdo con la presente invención incluyen los inhibidores de MTP preferidos tal como se expone en Las patentes de los Estados Unidos N° 5.739.135 y 5.712.279, y patente de los Estados Unidos N° 5.760.246.

El inhibidor de MTP más preferido es 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoi]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoren-9-carboxamida



- 30 El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la HMG CoA reductasa que incluye, pero no se limita a, mevastatina y compuestos relacionados tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados tal como se da a conocer en las patentes de los Estados Unidos N° 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que pueden emplearse en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, dada a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 5.354.772, cerivastatina dada a conocer en las patentes de los Estados Unidos N° 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina dada a conocer en las patentes de los Estados Unidos N° 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, itavastatina (nisvastatina Nissan/Sankyo (NK-104)) dada a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 5.011.930, visastatina de

Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) dada a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 5.260.440, y compuestos de estatina relacionados dados a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona tal como se da a conocer en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il-sustituido)-alquil]piran-2-onas y derivados de los mismos tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 4.647.576, SC-45355 de Searle (un derivado de ácido 3-pentanodioico sustituido) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona tal como se da a conocer en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propan-fosfórico tal como se da a conocer en la patente francesa Nº 2.596.393, pirrol 2,3-disustituido, derivados de tiofeno y furano tal como se da a conocer en la solicitud de patente europea Nº 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 4.686.237, octahidronaftalenos tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 4.499.289, análogos de ceto de mevinolina (lovastatina) tal como se da a conocer en la solicitud de patente europea Nº 0142146 A2, y derivados de quinolina y piridina dados a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 5.506.219 y 5.691.322.

Además, compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de la HMG CoA reductasa adecuados para su uso en el presente documento se dan a conocer en el documento GB 2205837.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, α -fosfono-sulfonatos dados a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 5.712.396, aquéllos dados a conocer por Biller y col., J. Med. Chem., Vol. 31, Nº 10, págs. 1869-1871 (1988), incluyendo (fosfinil-metil)fosfonatos isoprenoides así como otros inhibidores de la escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, Vol. 2, págs. 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen los pirofosfonatos terpenoides dados a conocer por P. Ortiz de Montellano y col., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo A de farnesil bifosfato y análogos de pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) tal como se da a conocer por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 98, 1291-1293 (1976), fosfinilfosfonatos notificados por McClard, R.W. y col., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5544 (1987), y ciclopropanos notificados por Capson, T.L., Tesis doctoral, Dept. Med. Chem. U. de Utah, Resumen, Índice de contenido, págs. 16, 17, 40-43, 48-51, Sumario (junio de 1987).

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, derivados del ácido fibríco, tales como fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 3.674.836, prefiriéndose probucol y gemfibrozilo, secuestrantes del ácido biliar tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Sechalex®, Policexide®) y colestigel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituida), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, cianamida americana CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 4.759.923, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria y ionenos tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos Nº 4.027.009, y otros agentes de disminución del colesterol en suero conocidos.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT tal como se da a conocer en, Drugs of the Future, 24, 9-15 (1999), (Avasimiba); "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention y regression de aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi y col. Atherosclerosis (Shannon, Trel). 137(1), 77-85 (1998), "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel inhibitor of ACAT con potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alquilsulfinil-difenilimidazole inhibitor of ACAT", Smith, C., y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(1), 47-50 (1996); "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause y col., Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways 173-98 (1995), Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic y col., Curr. Med. Chem. 1(3), 204-25 1994; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first agua-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-fenil-N'-[(1-phenylcyclopentil)methyl]urea; with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout y col., Chemtracts: Org. Chem. 8(6), 359-62 (1995), o TS-962 (acetamida, N-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-2-(tetradecil)-) (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

El agente hipolipidémico puede ser un regulador por incremento de la actividad del receptor LD2 tal como MD-700 (1(3H)-isobenzofuranona, 3-(13-hidroxi-10-oxotetradecil)-5,7-dimetoxi) (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (colestan-3-ol, 4-(2-propenil)-, (3a, 4a, 5a)-) (Eli Lilly).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción de colesterol preferentemente Schering-Plough's czctimibc (SCH58235) y SCH48461 así como los dados a conocer en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor del cotransportador ileal de Na⁺/ácido biliar tal como se da a conocer en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

El agente modulador de lípidos puede ser un inhibidor de la transferencia de éster de colesterilo (CETP) tal como CP 529,414 de Pfizer (torcetrapib) (documentos WO/0038722 y EP 818448) y SC-744 y SC-795 de Pharmacia.

- 5 El inhibidor de la ATP citrato liasa que puede emplearse en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, los dados a conocer la patente de los Estados Unidos N° 5.447.954.

Los hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, itavastatina y visastatina y ZD-4522.

- 10 Las patentes de los Estados Unidos mencionadas anteriormente se incorporan en el presente documento por referencia. Las cantidades y dosificaciones empleadas serán tal como se indica en el *Physicians' Desk Reference* y/o en las patentes expuestas anteriormente.

Los compuestos de fórmula I de la invención se emplearán en una razón en peso con respecto al agente hipolipidémico (si está presente), dentro del intervalo de desde aproximadamente 500:1 hasta aproximadamente 1:500, preferentemente desde aproximadamente 100:1 hasta aproximadamente 1:100.

- 15 La dosis administrada debe ajustarse con cuidado de acuerdo con la edad, el peso y el estado del paciente, así como la vía de administración, forma farmacéutica y régimen y el resultado deseado.

Las dosificaciones y formulaciones para el agente hipolipidémico serán tal como se da a conocer en las diversas patentes y solicitudes dadas a conocer anteriormente.

- 20 Las dosificaciones y formulaciones para el otro agente hipolipidémico que va a emplearse, si es aplicable, serán tal como se expone en la última edición del *Physicians' Desk Reference*.

Para la administración oral, puede obtenerse un resultado satisfactorio empleando el inhibidor de MTP en una cantidad dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 500 mg y preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg, de una a cuatro veces al día.

- 25 Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de MTP en una cantidad de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, preferentemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 400 mg, y más preferentemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces al día.

- 30 Para la administración oral, puede obtenerse un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en dosificaciones empleadas tal como se indica en el *Physicians' Desk Reference*, tal como en una cantidad dentro del intervalo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, y preferentemente desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 200 mg.

- 35 El inhibidor de la escualeno sintetasa puede emplearse en dosificaciones en una cantidad dentro del intervalo de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2000 mg y preferentemente desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 200 mg.

Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la HMG CoA reductasa en una cantidad desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg, preferentemente desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 80 mg, y más preferentemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40 mg.

- 40 Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas contendrá el inhibidor de la escualeno sintetasa en una cantidad de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg, preferentemente desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 200 mg.

- 45 El agente hipolipidémico puede ser también un inhibidor de lipoxigenasa incluyendo un inhibidor de 15-lipoxigenasa (15-LO) tal como derivados de benzimidazol tal como se da a conocer en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO tal como se da a conocer en el documento 97/12613, isotiazolonas tal como se da a conocer en el documento 96/38144, y inhibidores de 15-LO tal como se da a conocer por Sendobry y col. "Attenuation of dietinduced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor of lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology* 120, 1199-1206 (1997), y Cornicelli y col., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5, 11-20 (1999).

- 50 Los compuestos de fórmula I y el agente hipolipidémico pueden emplearse juntos en la misma forma farmacéutica oral o en formas farmacéuticas orales separadas tomadas al mismo tiempo.

Las composiciones descritas anteriormente pueden administrarse en las formas farmacéuticas tal como se describió anteriormente en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser aconsejable iniciar a un paciente con una combinación de dosis baja y aumentar gradualmente hasta una combinación de dosis alta.

5 El agente hipolipidémico preferido es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina así como niacina y/o colestagel.

10 El otro agente antidiabético que puede emplearse opcionalmente en combinación con el compuesto de fórmula I puede ser 1,2,3 o más agentes antidiabéticos o agentes anti-hiperglucémicos incluyendo secretagogos de insulina o agentes sensibilizadores a la insulina, u otros agentes antidiabéticos que tienen preferentemente un mecanismo de acción diferente de los compuestos de fórmula I de la invención, que pueden incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de glucosidasa, PPAR y agonistas, tales como tiazolidindionas, inhibidores de α P2, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4), inhibidores de SGLT2, y/o meglitinidas, así como insulina, y/o péptido-1 similar a glucacón (GLP-1).

El otro agente antidiabético puede ser un agente anti-hiperglucémico oral preferentemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de las mismas, preferentemente metformina HCl.

15 Si el agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de estructura I se emplearán en una relación en peso con respecto a biguanida dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,001:1 hasta aproximadamente 10:1, preferentemente desde aproximadamente 0,01:1 hasta aproximadamente 5:1.

20 El otro agente antidiabético puede ser también preferentemente una sulfonilurea tal como gluburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (dada a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes anti-hiperglucémicos que actúan sobre el canal dependiente de ATP de las células β , prefiriéndose gluburida y glipizida, que pueden administrarse en la misma o en formas farmacéuticas orales separadas.

Los compuestos de estructura I se emplearán en una relación en peso con respecto a la sulfonilurea en el intervalo de desde aproximadamente 0,01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferentemente desde aproximadamente 0,02:1 hasta aproximadamente 5:1.

25 El agente antidiabético oral puede ser también un inhibidor de glucosidasa tal como acarbosa (dado a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.904.769) o miglitol (dado a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.639.436), que pueden administrarse en la misma o en formas farmacéuticas orales separadas.

30 Los compuestos de estructura I se emplearán en una relación en peso con respecto al inhibidor de glucosidasa dentro del intervalo desde aproximadamente 0,01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferentemente desde aproximadamente 0,05:1 hasta aproximadamente 10:1.

35 Los compuestos de estructura I pueden emplearse en combinación con un agonista de PPAR γ tal como un agente anti-diabético oral de tiazolidindiona u otros agentes sensibilizadores a la insulina (que tiene un efecto de sensibilización a la insulina en pacientes NIDDM) tal como troglitazona (Warner-Lambert's Rezulin®, dada a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (dado a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome (farglitazar), englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (reglitazar) (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (rivoglitazona) (Sankyo/WL), NN-2344 (balaglitazona) (Dr. Reddy/NN), o YM-440 ((Z)-1,4-bis-4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il-metil)]-fenoxibut-2-eno) (Yamanouchi), preferentemente rosiglitazona y pioglitazona.

40 Los compuestos de estructura I se emplearán en una relación en peso con respecto a la tiazolidindiona en una cantidad dentro del intervalo desde aproximadamente 0,01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferentemente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10:1.

La sulfonilurea y tiazolidindiona en cantidades de menos de aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral pueden incorporarse en un único comprimido con los compuestos de estructura I.

45 Los compuestos de estructura I pueden emplearse también en combinación con un agente anti-hiperglucémico tal como insulina o con péptido-1 similar a glucacón (GLP-1) tal como GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (tal como se da a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 5.614.492 concedida a Habener, cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia), así como AC2993 (exenatida) (amilina) y LY-315902 (péptido I similar a 8-37-glucagón (humano),
50 N-[3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropil]-26-L-arginina-34-[N6-(1-oxooctil)-L-lisina]-) (Lilly), que puede administrarse a través de inyección, intranasal, inhalación o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

55 Si están presente, metformina, las sulfonilureas, tales como gluburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida y los inhibidores de glucosidasa acarbosa o miglitol o insulina (inyectable, pulmonar, bucal u oral) pueden emplearse en formulaciones tal como se describió anteriormente y en cantidades y dosificación tal como se indica en el Physicians' Desk Reference (PDR).

Si están presentes, metformina o sal de la misma pueden emplearse en cantidades dentro del intervalo de desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 2000 mg al día que pueden administrarse en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día.

5 Si está presente, el agente anti-diabético de tiazolidindiona puede emplearse en cantidades dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 2000 mg/día que pueden administrarse en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día.

Si está presente la insulina puede emplearse en formulaciones, cantidades y dosificación tal como se indica por el Physicians' Desk Reference.

10 Si están presentes, los GLP-1 pueden administrarse en formulaciones orales bucales, mediante administración nasal o por vía parenteral tal como se describe en las patentes de los Estados Unidos N° 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224 que se incorporan en el presente documento por referencia.

15 El otro agente antidiabético puede ser también un agonista doble de PPAR α/γ tal como AR-H039242 (tesaglitazar) (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (benzamida, 5-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]-2-metoxi-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]- (Kyorin Merck) así como los dados a conocer por Murakami y col., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) y PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998).

20 El agente antidiabético puede ser un inhibidor de SGLT2 tal como se da a conocer en la solicitud de los Estados Unidos número de serie 09/679.027, presentada el 4 de octubre de 2000, empleando dosificaciones tal como se expone en ese documento. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor de $\alpha P2$ tal como se da a conocer en la solicitud de los Estados Unidos número de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y en la solicitud de los Estados Unidos número de serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo de 2000, empleando dosificaciones tal como se expone en el presente documento. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

25 El agente antidiabético puede ser un inhibidor de DP4 tal como se da a conocer en la solicitud de los Estados Unidos número de serie 09/788.173 presentada el 16 de febrero de 2001, documento WO99/38501, documento WO99/46272, documento WO99/67279 (PROBIODRUG), documento WO99/67278 (PROBIODRUG), documento WO99/61431 (PROBIODRUG), saxagliptina (preferido), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino] acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido) tal como se da a conocer por Hughes y col., Biochemistry, 38(36), 30 11597-11603, (1999), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (dado a conocer por Yamada y col., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 1537-1540 (1998), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas tal como se da a conocer por Ashworth y col., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, N° 22, págs. 1163-1166 y 2745-2748 (1996) empleando dosificaciones tal como se expone en las referencias anteriores.

35 La meglitinida que puede emplearse opcionalmente en combinación con el compuesto de fórmula I de la invención puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (mitiglinida) (PF/Kissei), prefiriéndose repaglinida.

El compuesto de fórmula I se empleará en una relación en peso con respecto a la meglitinida, agonista de PPAR γ , agonista doble de PPAR α/γ , inhibidor de $\alpha P2$, inhibidor de DP4 o inhibidor de SGLT2 dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferentemente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10:1.

40 El otro tipo de agente terapéutico que puede emplearse opcionalmente con un compuesto de fórmula I puede ser 1, 2, 3 o más de un agente anti-obesidad incluyendo un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un inhibidor de $\alpha P2$, un agonista de receptor tiroideo y/o un agente anoréxico.

45 El agonista beta 3 adrenérgico que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser AJ9677 (rafabegron) (Takeda/Dainippon), L750355 (benezenosulfonamida, N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-amino-3-piridinil)oxi]-2-hidroxi]propil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-) (Merck), o CP331684 (ácido 4-[2-[[2-(6-aminopiridin-3-il)-2(R)-hidroxietil]-amino]etoxi]fenil]acético) (Pfizer) u otros agonistas de beta 3 conocidos tal como se da a conocer en las patentes de los Estados Unidos N° 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.993 y 5.498.064, prefiriéndose AJ9677, L750,355 (bencenosulfonamida, 50 N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-amino-3-piridinil)oxi]-2-hidroxi]propil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-) y CP331684.

El inhibidor de lipasa que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyme), prefiriéndose orlistat.

55 El inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina) que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula 1 puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokine (Regeneron), prefiriéndose sibutramina y topiramato.

- El agonista de receptor tiroideo que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser un ligando de receptor tiroideo tal como se da a conocer en el documento WO97/21993 (U. Cal SF), documento WO99/00353 (KaroBio), documento WO00/039077 (KaroBio), y solicitud provisional de los Estados Unidos 60/183.223 presentada el 17 de febrero de 2000, prefiriéndose los compuestos de las solicitudes de KaroBio y la solicitud provisional de los Estados Unidos anterior.
- El agente anoréxico que puede emplearse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula 1 puede ser dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, prefiriéndose dexanfetamina.
- Los diversos agentes anti-obesidad descritos anteriormente pueden emplearse en la misma forma farmacéutica con el compuesto de fórmula I o en diferentes formas farmacéuticas, en dosificaciones y regímenes tal como se conoce en general en la técnica o en el PDR.
- Los agentes anti-hipertensivos que pueden emplearse en combinación con el compuesto de fórmula I de la invención incluyen inhibidores de ACE, antagonistas de receptor de angiotensina II, inhibidores de NEP/ACE, así como bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes β -adrenérgicos y otros tipos de agentes anti-hipertensivos incluyendo diuréticos.
- El inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina que puede emplearse en el presente documento incluye aquéllos que contienen un resto mercapto (-S-) tal como derivados de prolina sustituidos, tales como cualquiera de los dados a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.046.889 concedida a Ondetti y col. mencionada anteriormente, prefiriéndose captopril, es decir, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, y derivados de mercaptoacilo de prolinas sustituidas tales como cualquiera de las dadas a conocer en la patentes de los Estados Unidos N° 4.316.906 prefiriéndose zofenopril.
- Otros ejemplos de inhibidores de ACE que contienen mercapto que pueden emplearse en el presente documento incluyen rentiapril (fentiapril, Santen) dado a conocer en Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983); así como pivopril y YS980.
- Otros ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina que pueden emplearse en el presente documento incluyen cualquiera de los dados a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.374.829 mencionadas anteriormente, prefiriéndose N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil-L-prolina, es decir, enalapril, cualquiera de los amino- o imino-ácidos sustituidos con fosfonato o sales dados a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.452.790 prefiriéndose (S)-1-[6-amino-2-[[hidroxi-(4-fenilbutil)fosfinil]oxi]-1-oxohexil]-L-prolina o (ceronapril), fosfinilalcanoil-prolinas dadas a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.168.267 mencionada anteriormente prefiriéndose fosinopril, cualquiera de las prolinas fosfinilalcanoil-sustituidas dadas a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.337.201, y los fosfonamidatos dados a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.432.971 comentada anteriormente.
- Otros ejemplos de inhibidores de ACE que pueden emplearse en el presente documento incluyen BRL 36,378 de Beecham tal como se da a conocer en solicitudes de patente europea N° 80822 y 60668; MC-838 de Chugai dado a conocer en C.A. 102:72588v y Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986); CGS 14824 de Ciba-Geigy (ácido 3-[[1-etoxicarbonil-3-fenil-(1S)-propil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1-(3S)-benzazepin-acético HCl) dado a conocer en la patente del Reino Unido N° 2103614 y CGS 16,617 (ácido 3(S)-[[1(S)-5-amino-1-carboxipentil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-etanoico) dado a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.473.575; cetapril (alacepril, Dainippon) dado a conocer en Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramipril (Hoechst) dado a conocer en la patente europea N° 79-022 y Curr. Ther. Res. 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) dado a conocer en Arzneimittelforschung 34:1254 (1985), cilzapril (Hoffman-LaRoche) dado a conocer en J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) dado a conocer en FEBS Lett. 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalaprilo (delapril) dado a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.385.051; indolaprilo (Schering) dado a conocer en J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983), espirapril (Schering) dado a conocer en Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5):173 (1986); perindopril (Servier) dado a conocer en Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519 (1987); quinapril (Warner-Lambert) dado a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 4.344.949 y C1925 (Warner-Lambert) (ácido [3S-[2[R(*)R(*)]3R(*)]-2-[2-[[1-(etoxi-carbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3-isoquinolin-3-yl]propanoico HCl) dado a conocer en Pharmacologist 26:243, 266 (1984), WY-44221 (Wyeth) dado a conocer en J. Med. Chem. 26:394 (1983).
- Los inhibidores de ACE preferidos son captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazeprilo, fentiapril, ramipril y moexipril.
- Los inhibidores de NEP/ACE pueden emplearse también en el presente documento porque presentan actividad inhibidora de endopeptidasa neutra (NEP) y actividad inhibidora de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE). Los ejemplos de inhibidores de NEP/ACE adecuados para su uso en el presente documento incluyen aquéllos dados a conocer en las patentes de los Estados Unidos N° 5.362.727, 5.366.973, 5.225.401, 4.722.810, 5.223.516, 4.749.688, patente de los Estados Unidos N° 5.552.397, patente de los Estados Unidos N° 5.504.080, patente de los Estados Unidos N° 5.612.359, patente de los Estados Unidos N° 5.525.723, solicitud de patente europea 0599444, 0481522,

0599444, 0595610, solicitud de patente europea 0534363A2, 534396 y 534492, y solicitud de patente europea 0629627A2.

5 Se prefieren aquellos inhibidores de NEP/ACE y dosificaciones de los mismos que se designan como preferidos en las patentes/solicitudes anteriores, patentes de los Estados Unidos que se incorporan en el presente documento por referencia; los más preferidos son omapatrilato (ácido [S-(R*, R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético (gemopatrilato)) y CGS 30440.

10 El antagonista de receptor de angiotensina II (también denominado en el presente documento como antagonista de angiotensina II o antagonista AII) adecuado para su uso en el presente documento incluye, pero no se limita a, irbesartán, valsartán, candesartán, telmisartán, tasosartán o eprosartán, prefiriéndose irbesartán, losartán o valsartán.

15 Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de ACE o antagonista AII en una cantidad dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 500 mg, preferentemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200 mg y más preferentemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 150 mg.

Para la administración parenteral, el inhibidor de ACE, antagonista de angiotensina II o inhibidor de NEP/ACE se empleará en una cantidad dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg y preferentemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg.

20 Si un fármaco va a administrarse por vía intravenosa, se formulará en vehículos convencionales, tales como agua destilada, solución salina, solución de Ringer u otros excipientes convencionales.

Se apreciará que las dosificaciones preferidas de inhibidor de ACE y antagonista AII así como otros agentes anti-hipertensivos dados a conocer en el presente documento serán tal como se expone en la última edición del Physicians' Desk Reference (PDR).

25 Otros ejemplos de agentes anti-hipertensivos preferidos adecuados para su uso en el presente documento incluyen omapatrilato (Vanlev®) besilato de amlodipina (Norvasc®), prazosina HCl (Minipress®), verapamilo, nifedipina, nadolol, diltiazem, felodipina, nisoldipina, isradipina, nicardipina, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosina, doxazosina, propranolol, y clonidina HCl (Catapres®).

Los diuréticos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de fórmula I incluyen hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espironolactona e indapamida.

30 Los agentes antiplaquetarios que pueden emplearse en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatida, anagrelida, e ifetrobán, prefiriéndose clopidogrel y aspirina.

Los fármacos antiplaquetarios pueden emplearse en cantidades tal como se indica en el PDR. Ifetrobán puede emplearse en cantidades tal como se expone en la patente de los Estados Unidos Nº 5.100.889.

35 Los agentes antiosteoporosis adecuados para su uso en el presente documento en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen hormona paratifoidea o bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato) (Fosamax®).

Las dosificaciones empleadas para los fármacos anteriores serán tal como se expone en el Physicians' Desk Reference.

40 **Formulaciones farmacéuticas**

La composición farmacéutica de la invención incluye un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo. Los excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos auto-emulsionantes ("SEDDS") tales como d(-)-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato), tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como

hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxiopropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados pueden usarse también para mejorar el suministro de los moduladores de la presente invención.

5 Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos tal como se describe a continuación, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquéllas que se conocen bien en la técnica de la formulación farmacéutica.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraesternal (por ejemplo, como suspensiones o disoluciones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como mediante pulverización de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada puede conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que incluyen los compuestos de la invención, o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía liposómica.

20 Las composiciones a modo de ejemplo para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como aquéllos conocidos en la técnica. Los presentes compuestos pueden administrarse también a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos prensados o comprimidos liofilizados son formas a modo de ejemplo que pueden usarse. Las composiciones a modo de ejemplo incluyen aquéllas que formulan el/los compuesto(s) de la invención con diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. Asimismo pueden incluirse en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (Avicel) o polietilenglicoles (PEG). Tales formulaciones pueden incluir también un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes para controlar la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizadores para facilidad de fabricación y de uso.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración por inhalación o de aerosol nasal incluyen disoluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión tales como aquéllos conocidos en la técnica.

40 Las composiciones a modo de ejemplo para la administración parenteral incluyen disoluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, disolución de Ringer, una disolución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes de dispersión o humectación y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

45 Las composiciones a modo de ejemplo para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas habituales, pero licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

55 La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarse por un experto en la técnica, e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un ser humano adulto de desde aproximadamente 0,1 a 500 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, o entre 0,5 y 2000 mg al día que pueden administrarse en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, tales como desde 1 hasta 5 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el

modo y el momento de administración, la tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad del estado particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, de la manera más preferente especies de mamífero tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares.

5 Una cápsula típica para la administración oral contiene compuestos de estructura I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N° 1.

Una preparación inyectable típica se produce colocando de manera aséptica 250 mg de compuestos de estructura I en un vial, liofilizando de manera aséptica y sellando. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica para producir una preparación inyectable.

10 Los compuestos de fórmula I de la invención son moduladores de receptor de glucocorticoides tal como se muestra mediante su capacidad para unirse a receptores de glucocorticoides en ensayos de unión a GR, o mediante su capacidad para inhibir la actividad de AP-1 tal como se indica en ensayos de transrepresión celular, y provocan de ninguna a una transactivación mínima tal como se indica en ensayos transcripcionales celulares.

15 Los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos descritos en los ejemplos del presente documento, se han sometido a prueba en al menos uno de los ensayo(s) descritos a continuación y tienen actividad e inhibición de receptor de glucocorticoides (GR)/dexametasona (Dex) (>25% a 10 μ M) y/o actividad de inhibición de AP-1 (CE_{50} inferior a 15 μ M).

Ensayos idénticos y/o similares se describen en la solicitud de los Estados Unidos número de serie 10/621.807, presentada el 17 de julio de 2003 que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia.

20 **Ensayos de unión a GR**

Ensayo de unión a receptor de glucocorticoides (I)^a

Con el fin de evaluar la afinidad de los compuestos de prueba por el receptor de glucocorticoides humano, se usó un kit comercialmente disponible (kit de ensayo de competidor de receptor de glucocorticoides, Invitrogen parte N° 2893). En resumen, se mezcló receptor de glucocorticoides de longitud completa recombinante humano purificado (2 nM) con glucocorticoide marcado con fluorescencia (Fluormone GS Red 1 nM) en presencia o ausencia de compuesto de prueba. Tras una incubación de dos horas a temperatura ambiente en la oscuridad, se midió la polarización de fluorescencia (FP) de las muestras. La FP de una mezcla de receptor, sonda fluorescente (es decir Fluormone GS Red) y dexametasona 5 μ M representaba la fluorescencia inicial o el 100% de inhibición, mientras que la FP de la mezcla sin dexametasona (pero en presencia de vehículo) se consideró que era el 100% de unión. El porcentaje de inhibición de compuestos de prueba se comparó entonces con la muestra con dexametasona 5 μ M y se expresó como el % con respecto a la actividad de unión con dexametasona siendo el 100% y nada de inhibición es el 0%. Los compuesto de prueba se analizaron en el intervalo de concentración de desde 8,5E-05 μ M a 5 μ M.

Ensayo de unión a receptor de glucocorticoides (II)^b

35 Con el fin de medir la unión de los compuestos sobre el receptor de glucocorticoides se usó un kit comercialmente disponible (ensayo de competidor de receptor de glucocorticoides, PanVera Co., Madison, WI, P2816). En resumen, se mezcló un lisado celular que contenía receptor de glucocorticoides de longitud completa humano expresado de manera recombinante con un glucocorticoide marcado con fluorescencia (Fluormone GS1 1 nM) en presencia o ausencia de compuesto de prueba. Tras una hora a temperatura ambiente, se midió la polarización de fluorescencia (FP) de las muestras. La FP de una mezcla de receptor, sonda fluorescente (es decir Fluormone GS1) y dexametasona 1 mM representaba la fluorescencia inicial o el 100% de inhibición, mientras que la FP de la mezcla sin dexametasona se consideró que era el 100% de unión. El porcentaje de inhibición de moléculas de prueba se comparó entonces con la muestra con dexametasona 1 mM y se expresó como % de actividad de unión relativa con dexametasona siendo el 100% y nada de inhibición es el 0%. Se analizaron las moléculas de prueba en el intervalo de concentración de desde 2,4 nM a 40 microMolar.

45 Los ensayos de unión al sitio I para cualquier NHR (receptor de hormona nuclear) se realizan de manera similar a lo anterior. Se usa un lisado celular apropiado o NHR purificado como la fuente del NHR. La sonda fluorescente y el competidor no marcado son apropiados para el NHR específico, es decir son ligandos para el NHR específico.

Ensayo de transrepresión celular

50 Para medir la capacidad de las moléculas de prueba para inhibir la actividad de transcripción inducida por AP-1 se utilizó una célula A549 que se transfectó de manera estable con un plásmido que contenía 7x sitios de unión a ADN de AP-1 (pAP-1-Luc plasmid, Stratagene Co. La Jolla, CA) seguido por el gen para luciferasa. Las células se activaron con 10 ng/ml de ácido mirístico de forbol (PMA) más o menos moléculas de prueba durante 7 horas. Tras 7 horas se añadió un reactivo de luciferasa para medir la actividad enzimática de luciferasa en la célula. Tras una incubación de 10 minutos de reactivo de luciferasa con células, se midió la luminiscencia en un contador de luminiscencia TopCount.

55 La represión de la actividad de AP-1 se calculó como el porcentaje de disminución en la señal inducida por PMA solo.

Las moléculas de prueba se analizaron en el intervalo de concentración de desde 0,1 nM hasta 40 μ M. Las CE50 se determinaron usando procedimientos de ajuste de curva convencionales tales como ajuste de Excel (Microsoft Co.). Una CE50 es la concentración de moléculas de prueba a la que hay un 50% de represión de la inhibición máxima de transcripción, es decir un 50% de reducción de actividad de AP-1.

5 Otros indicadores y líneas celulares pueden usarse también en un ensayo de transrepresión celular. Se realiza un ensayo similar en el que se mide la actividad de NF- κ B. Se usa un plásmido que contiene sitios de unión a ADN de NF- κ B, tal como pNF- κ B-Luc, (Stratagene, LaJolla CA), y PMA u otro estímulo, tale como TNF- α o lipopolisacárido, se usa para activar la ruta de NF- κ B. Pueden usarse ensayos de NF- κ B similares a los descritos en Yamamoto K., y col.. J. Biol. Chem., Dec 29.270(52):31315-20 (1995).

10 Los ensayos de transrepresión celular descritos anteriormente pueden usarse para medir la transrepresión mediante cualquier NHR. Un experto en la técnica entenderá que los ensayos pueden requerir la adición de componentes, tales como un estímulo (por ejemplo PMA, lipopolisacárido, TNF- α , etc.) que inducirá la transcripción mediada por AP-1 o NF- κ B.

15 Adicionalmente, la transrepresión mediada por AR puede medirse mediante el ensayo descrito en Palvimo JJ, y col. J. Biol. Chem., Sep27.271(39):24151-6 (1996), y la transrepresión mediada por PR puede medirse mediante el ensayo descrito en Kalkhoven E., y col. J. Biol. Chem., Mar 15.271(11):6217-24(1996).

20 Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante procedimientos descritos en los esquemas generales se facilitan en la sección de preparaciones y ejemplos expuesta a continuación en el presente documento. Los compuestos de ejemplo se preparan normalmente como mezclas racémicas. La preparación de
 25 ejemplos homoquirales puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales mediante la separación de productos racémicos mediante HPLC preparativa de fase quiral. Alternativamente, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante procedimientos que se sabe que facilitan productos enantioméricamente enriquecidos. Éstos incluyen, pero no se limitan a, la incorporación de funcionalidades quirales auxiliares en productos intermedios racémicos que sirven para controlar la diastatereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantio-enriquecidos tras la escisión de la funcionalidad auxiliar quiral.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se emplean en las siguientes Preparaciones y Ejemplos:

- Ph = fenilo
- 30 Bn = bencilo
- t-Bu = butilo terciario
- Me = metilo
- Et = etilo
- ACN = acetonitrilo
- 35 TMS = trimetilsililo
- TMSN₃ = trimetilsilil azida
- TBS = terc-butildimetilsililo
- FMOC = fluorenilmetoxicarbonilo
- Boc = terc-butoxicarbonilo
- 40 Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo
- THF = tetrahidrofurano
- Et₂O = éter dietílico
- hex = hexanos
- EtOAc = acetato de etilo
- 45 DMF = dimetil formamida
- MeOH = metanol

- EtOH = etanol
- i-PrOH = isopropanol
- DMSO = dimetilsulfóxido
- DME = 1,2-dimetoxietano
- 5 DCE = 1,2-dicloroetano
- HMPA = triamida hexametil fosfórica
- HOAc o AcOH = ácido acético
- TFA = ácido trifluoroacético
- TFAA = anhídrido trifluoroacético
- 10 i-Pr₂NEt = diisopropiletilamina
- Et₃N = trietilamina
- NMM = N-metil morfolina
- DMAP = 4-dimetilaminopiridina
- NaBH₄ = borohidruro sódico
- 15 NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro sódico
- DIBALH = hidruro de diisobutil aluminio
- LAH o LiAlH₄ = hidruro de litio y aluminio
- n-BuLi = n-butillitio
- LDA = diisopropilamida de litio
- 20 Pd/C = paladio sobre carbono
- PtO₂ = óxido de platino
- KOH = hidróxido potásico
- NaOH = hidróxido sódico
- LiOH = hidróxido de litio
- 25 K₂CO₃ = carbonato potásico
- NaHCO₃ = bicarbonato sódico
- DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
- EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC = clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propilcarbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
- 30 HOBT o HOBT.H₂O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
- HOAT = 1-Hidroxil-7-azabenzotriazol
- reactivo BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
- NaN(TMS)₂ = hexametildisilazida sódica o bis(trimetilsilil)amida sódica
- Ph₃P = trifenilfosfina
- 35 Pd(OAc)₂ = Acetato de paladio
- (Ph₃P)₄Pd' = tetraquis trifenilfosfina paladio
- DEAD = azodicarboxilato de dietilo

- DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo
 Cbz-Cl = cloroformiato de bencilo
 CAN = nitrato amónico de cerio
 SAX = Intercambiador aniónico fuerte
 5 SCX = Intercambiador catiónico fuerte
 Ar = argón
 N₂ = nitrógeno
 min = minuto o minutos
 h = hora u horas
 10 l = litro
 ml = mililitro
 µl = microlitro
 g = gramo o gramos
 mg = miligramo o miligramos
 15 mol = moles
 mmol = milimol o milimoles
 mequiv. = milliequivalente
 ta o TA = temperatura ambiente
 sat. = saturado
 20 ac. = acuoso
 TLC = cromatografía de capa fina
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 HPLC de fase inversa = cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, usando una columna YMC ODS S5 y sistema de eluyentes binario disolvente A/disolvente B
 25 Disolvente A = MeOH al 10% - H₂O al 90% - TFA al 0,1%
 Disolvente B = MeOH al 90% - H₂O al 10% - TFA al 0,1%; o
 Disolvente A = H₂O conteniendo TFA al 0,1%
 Disolvente B = ACN conteniendo TFA al 0,1%
 CL/EM = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
 30 EM o Expec. de masas = espectrometría de masas
 RMN = resonancia magnética nuclear
 Datos espectrales de RMN: s = singlete; d = doblete; m = multiplete; a = ancho; t = triplete, p.f. = punto de fusión

Ejemplos

- 35 Los siguientes ejemplos ilustran realización de los compuestos y materiales de partida de la invención, y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

Preparaciones

Las preparaciones expuestas a continuación son par la síntesis de reactivos que no se obtuvieron a partir de fuentes comerciales y se emplearon para la preparación de compuestos de fórmula 1 de la invención. todos los compuestos

quirales en las tablas y esquemas son racémicos a menos que se especifique otra cosa.

Se realizó cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento de fase inversa ("HPLC") con cromatógrafos de líquidos Shimadzu 8A, usando columnas YMC S5 ODS (20 x 100, 20 x 250, o 30 x 250 milímetros ("mm")). Se realizó elusión de gradiente con mezclas de metanol ("MeOH")/agua en presencia de ácido trifluoroacético al 0,1% ("TFA").

5 Procedimientos de HPLC analítica

Se realizó HPLC analítica en cromatógrafos de líquidos Shimadzu SCL10A, usando los siguientes procedimientos: A menos que se especifique lo contrario, se usaron condiciones del Procedimiento D para generar datos para compuestos que aparecen a lo largo de las Preparaciones y Ejemplos.

10 **Procedimiento A:** Columna: YMC Combiscreen ODS-A, 4,6 x 50 mm, Fase móvil: CH₃OH ac. al 10-90%/H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4,0 min. con retención de 1,0 min., Caudal: 4 ml/min, longitud de onda de detección 220 nm.

Procedimiento B: Columna: XETRRAC-18 4,6 x 50 mm. Fase Móvil: CH₃OH ac. al 10-90%/H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4,0 min. con retención de 1 min., Caudal: 4,0 ml / min. longitud de onda de detección 220 nm.

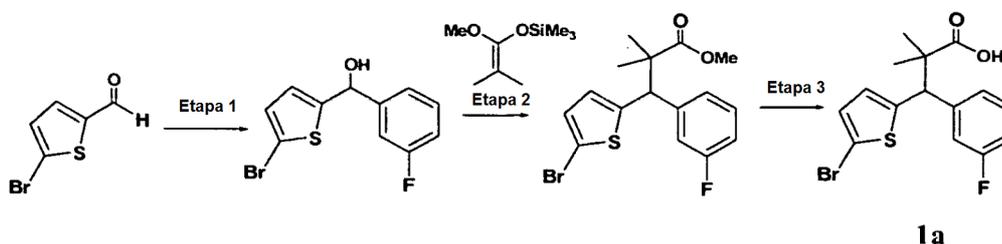
15 **Procedimiento C:** Columna: Phenomenex Synergi C-18 4,6 x 50 mm, Fase móvil: CH₃OH ac. al 10-90%/H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4,0 min. con retención de 1 min., Caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda de detección 220 nm.

Procedimiento D: Columna: Shimadzu VP-ODS; C-18 Ballistic 4,6 x 50 mm., Fase móvil: CH₃OH ac. al 10-90%/H₃PO₄ al 0,2%, gradiente de 4,0 min. con retención de 1 min., Caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda de detección 220 nm.

Preparaciones

20 Las preparaciones expuestas a continuación son para la síntesis de reactivos que no se obtuvieron a partir de fuentes comerciales y se emplearon para la preparación de compuestos de fórmula I de la invención. Todas las estructuras químicas en las tablas y esquemas son racémicas a menos que se especifique lo contrario.

PREPARACIÓN 1



Etapa 1

25 A una solución de bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (1 M en THF, 6,8 ml, 6,8 mmol) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-tiofen-2-carbaldehído (650 mg, 3,4 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso enfriado con hielo. La solución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar (5-bromo-tiofen-2-il)-(3-fluoro-fenil)-metanol en forma de un líquido viscoso (1,19 g, rendimiento cuantitativo). CL/EM (m/z) 271, 273 [(M-OH)+]; HPLC (Columna: Procedimiento D -- a menos que se indique otra cosa, se emplearon condiciones de HPLC del Procedimiento D para el análisis de los compuestos ilustrados) Ta: 3,176 min.

Etapa 2

35 A una solución de (5-bromo-tiofen-2-il)-(3-fluoro-fenil)-metanol (3,40 mmol) y (1-metoxi-2-metil-propeniloxi)-trimetil-silano (3,45 ml, 17 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió lentamente una solución de tetracloruro de titanio en diclorometano (solución 1 M, 7,4 ml, 7,4 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos y temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió K₂CO₃ acuoso enfriado con hielo. La solución se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar éster metílico del ácido 3-(5-bromo-tiofen-2-il)-3-(3-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-propiónico en forma de aceite viscoso de color amarillo (1,104 g, rendimiento del 87,5%). CL/EM (m/z) 393,13 [(M+ 23)⁺]; Tr de HPLC: 3,883 min.

Etapa 3

A una solución de éster metílico del ácido 3-(5-bromo-tiofen-2-il)-3-(3-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-propiónico (419 mg, 1,128 mmol) en MeOH (4 ml) y DMSO (2 ml) se le añadió una solución acuosa al 40% de hidróxido potásico (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 6 horas. Después de la eliminación del metanol, la solución se ajustó a

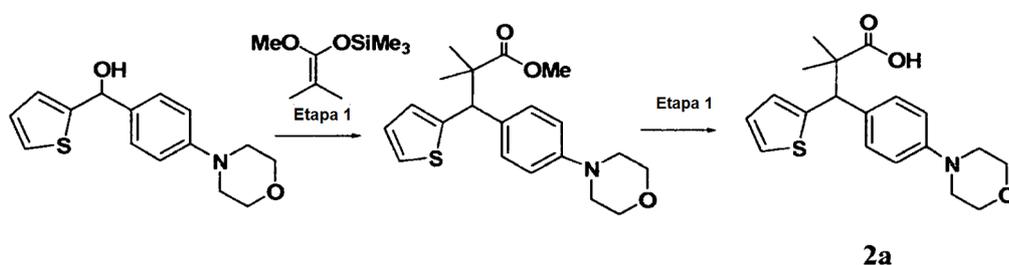
pH 2 y se extrajo con éter etílico. La fase de éter se lavó, se secó y se evaporó para dar ácido 3-(5-bromo-tiofen-2-il)-3-(3-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-propiónico (**1a**) en forma de un vidrio de color blanco (346,2 mg, rendimiento del 86%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,06 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 3,21 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 6,87 (td, 1H, J = 8,1, 2,6 Hz), 7,02 (m, 1H), 7,10 (d a, J = 8,1 Hz), 7,20 (m, 1H). Tr de HPLC: 3,695 min.

5

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, el ácido de fórmula (**1b**) se preparó a partir de 5-bromo-tiofeno-2-carbaldehído y bromuro de fenilmagnesio.

Preparación	Estructura
1b	

PREPARACIÓN 2



10 Etapa 1

De una manera similar a la Preparación 1, Etapa 2, la reacción de (4-morfolinofenil)-(tiofen-2-il)metanol (675 mg, 2,45 mmol), preparada a partir de 4-morfolinobenzaldehído y bromuro de tiofen-2-ilmagnesio y (1-metoxi-2-metilprop-1-enilo)trimetilsilano (2,48 ml, 12,3 mmol) en presencia de tetracloruro de titanio (1 M en DCM, 5,40 ml, 5,40 mmol) proporcionó 2,2-dimetil-3-(4-morfolinofenil)-3-(tiofen-2-il)propanoato de metilo (725 mg, rendimiento del 82,5%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,15 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 4,59 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,83 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz). Tr de HPLC: 3,181 min.

15

Etapa 2

De una manera similar a la Preparación 1, Etapa 3, la hidrólisis básica de 2,2-dimetil-3-(4-morfolinofenil)-3-(tiofen-2-il)propanoato de metilo (530 mg, 1,47 mmol) proporcionó ácido 2,2-dimetil-3-(4-morfolinofenil)-3-(tiofen-2-il)propanoico (**2a**) (469 mg, rendimiento del 92,5%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 4,62 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,91 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 3,16 Hz), 7,07 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 8,7 Hz). /EM (m/z) 346,35 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 2,863 min.

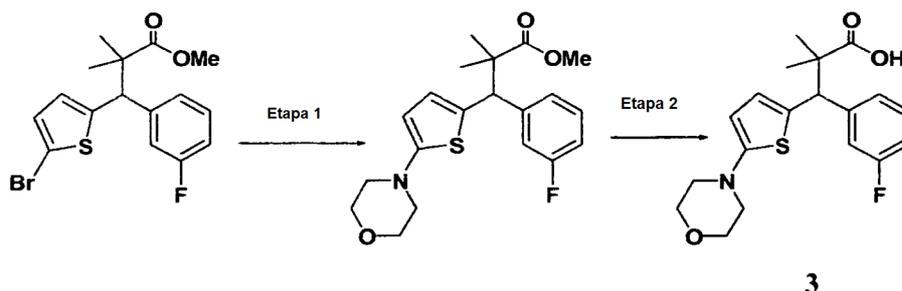
20

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, el ácido de fórmula (**2b**) se preparó a partir de fenil-piridin-4-il-metanona.

25

Preparación	Estructura
2b	

PREPARACIÓN 3



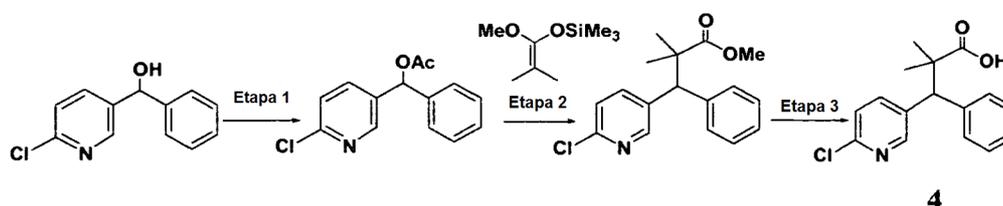
Etapa 1

Una mezcla de 3-(5-bromotiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-propanoato de metilo, producto de la Preparación 1, Etapa 2, (367 mg, 0,988 mmol), morfolina (0,572 ml), acetato de paladio (44 mg, 0,20 mmol), 2-(di-terc-butil-fosfina)-bifenilo (118 mg, 0,40 mmol) y terc-butóxido sódico (228 mg, 2,37 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20% en hexanos para dar 3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-(5-morfolinotiofen-2-il)propanoato de metilo en forma de un aceite (120 mg, 32,2%). CL/EM (m/z) 378,33 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,548 min.

Etapa 2

De una manera similar a la Preparación 1, Etapa 3, la hidrólisis básica de 3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-(5-morfolinotiofen-2-il)propanoato de metilo (120 mg, 0,318 mmol) proporcionó ácido 3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-(5-morfolinotiofen-2-il)propanoico (4) (110 mg, rendimiento del 95,3%). CL/EM (m/z) 364,31 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,323 min.

PREPARACIÓN 4



Etapa 1

A una solución de (6-cloro-piridin-3-il)-fenil-metanol (2 g, 9,10 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadieron anhídrido acético (3,5 ml, 36,4 mmol) y DMAP (1,10 g, 9,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y después se lavó con agua, se secó y se concentró para dar (6-cloro-piridin-3-il)-fenil-metil éster del ácido acético en forma de un líquido viscoso. CL/EM (m/z) 262,12 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,011 min.

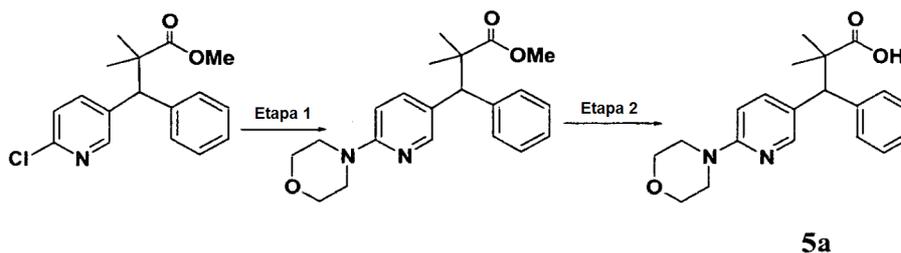
Etapa 2

De una manera similar a la Preparación 1, Etapa 2, la reacción del producto de la Etapa 1 (1 g, 3,82 mmol) y (1-metoxi-2-metilprop-1-enilo)trimetilsilano (5,5 ml, 26,7 mmol) en presencia de tetracloruro de titanio (1 M en DCM, 8,40 ml, 8,40 mmol) proporcionó éster metílico del ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propiónico en forma de un aceite de color amarillo claro (1,1 g, rendimiento del 81%). CL/EM (m/z) 304,16 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,401 min.

Etapa 3

De una manera similar a la Preparación 1, Etapa 3, la hidrólisis básica del producto de la Etapa 2 (1 g, 3,29 mmol) proporcionó ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propiónico (4) (947 mg, rendimiento del 99%). CL/EM (m/z) 290,16 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,018 min.

PREPARACIÓN 5

**Etapa 1**

- 5 De una manera similar a la Preparación 3, Etapa 1, la reacción de acoplamiento de Buchwald de éster metílico del ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-2,2- dimetil-3-fenil-propiónico (producto de la Preparación 4, Etapa 2, 255 mg, 0,85 mmol) con morfolina (3 ml) proporcionó éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-fenil-propiónico en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. (208 mg, rendimiento del 69%). CL/EM (m/z) 355,17 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 2,13 min.

Etapa 2

- 10 De una manera similar a la Preparación 1, Etapa 3, la hidrólisis básica del producto de la Etapa 1 (80 mg, 0,226 mmol) proporcionó ácido 2,2-dimetil-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-fenil-propiónico (5a) (76 mg, rendimiento del 99%). CL/EM (m/z) 341,17 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 1,898 min.

Como alternativa, el ácido (5a) puede prepararse calentando ácido 3-(6-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propiónico (ácido de la Preparación 4a, 110 mg) en morfolina (1 ml) a 200 °C durante 3 horas (rendimiento del 71%).

- 15 De acuerdo con los procedimientos descritos en las Etapas 1 y 2, los ácidos de fórmula (5b) a (5e) se prepararon a partir de la reacción de éster metílico del ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propiónico y las aminas secundarias correspondientes, seguido de hidrólisis básica.

Preparación	Estructura
5b	
5c	
5d	

(continuación)

Preparación	Estructura
5e	

PREPARACIÓN 6

5 El ácido de la preparación **(1b)** se resolvió en sus enantiómeros correspondientes, ácido de fórmula **(6a)** y **(6b)** usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC) con las siguientes condiciones.

SFS Prep. quiral. Condiciones: ChiralpakAD (0,46 x 25 cm, 10 μm); Presión BPR 100 bares; Temperatura: 35 °C; Fase Móvil: CO₂/MeOH (73/27); Caudal: 70 ml/min; Detección UV: 220 nm.

10 HPLC Analítica (Columna: Chiralpak®-AD, 4,6 x 250 mm, 10 μm, Fase móvil: CO₂/MeOH (85/85), Caudal: 2 ml/min, Detección UV 220 nM) Tiempos de reacción: Enantiómero A **(6a)**: 6,66 min (ee >99,9%); Enantiómero B **(6b)**: 12,13 min (ee >99,9%)

En general, si la estereoquímica absoluta de los dos enantiómeros no se ha definido aún, el Isómero A designa el primer enantiómero de elusión y el Isómero B el segundo enantiómero de elusión.

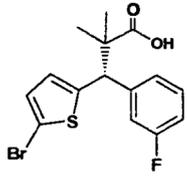
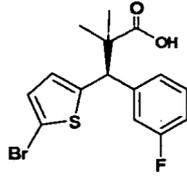
Preparación	Estructura	Tr de HPLC: minuto	EM [m/z (M+H)]
6a	 Enantiómero A	3,895	337,339
6b	 Enantiómero B	3,898	337,339

PREPARACIÓN 7

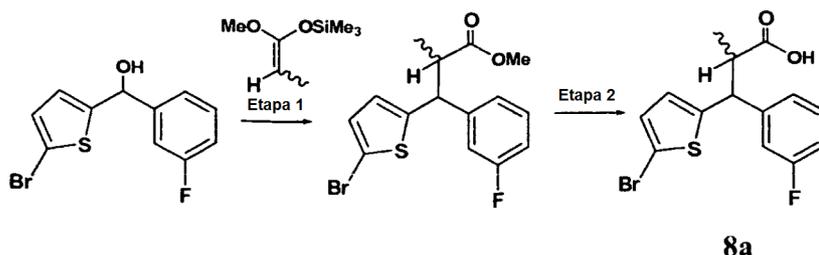
15 De una manera similar a la Preparación 6, el ácido de la preparación **(1a)** se resolvió en sus enantiómeros, ácidos de fórmula **(7a)** y **(7b)**, usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC).

HPLC analítica (Columna: Chiralpak®-AD, 4,6 x 250 mm 10 μm, Fase móvil: CO₂/MeOH (80/20), Presión BPR 100 bar, Caudal: 2,4 ml/min, Detección: 220 nm) Tiempos de Retención: enantiómero (S) **(7a)**: 2,59 min (ee >99,9%); enantiómero (R) **(7b)**: 4,58 min (ee >99,5%).

20

Preparación	Estructura	Tr de HPLC: minuto	EM m/z [M-1]
7a	 enantiómero S	3,900	355,357
7b	 enantiómero R	3,896	355,357

PREPARACIÓN 8

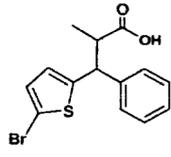
5 **Etapa 1**

A una solución de (5-bromo-tiufen-2-il)-(3-fluoro-fenil)-metanol (2 g, 6,96 mmol) y (1-metoxi-2-metil-propenilo)-trimetil-silano (2,23 g, 13,92 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se le añadió lentamente una solución de tetracloruro de titanio en diclorometano (solución 1 M, 7,7 ml, 7,66 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa enfriada con hielo de K₂CO₃. La solución se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en hexanos para dar 3-(5-bromotiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo en forma de aceite viscoso de color amarillo (1,74 g, rendimiento del 70%). Tr de HPLC: 3,97 min.

15 **Etapa 2**

A una solución del producto de la Etapa 1, se le añadió propanoato de 3-(5-bromotiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metilo (600 mg, 1,68 mmol) en MeOH (10 ml) y DMSO (4 ml) se le añadió una solución acuosa al 40% de hidróxido potásico (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1,5 horas. Después de la eliminación del metanol, la solución se ajustó a pH 2 y se extrajo con éter etílico. La fase de éter se lavó, se secó y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20-30% en hexanos para dar ácido 3-(5-bromotiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (8a) en forma de una mezcla diastereomérica 1:1, sólido de color amarillo pálido (570 mg, rendimiento del 99%). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,24 - 7,39 (1 H, m) 7,10 - 7,19 (1 H, m) 7,03 - 7,10 (1 H, m) 6,86 - 7,01 (2 H, m) 6,79 - 6,85 (1 H, m) 4,29 (0,5 H, d, J = 2,77 Hz), 4,29 (0,5 H, d, J = 2,77 Hz). 4,31 (0,5 H, d, J = 2,77 Hz), 3,12-3,24 (1 H, m) 1,20-1,22 (3H, 2 singletes), 1,03-1,05 (3 H, 2 singletes). EM IEN (m/z) 341, 343 [M-1]; Tr de HPLC: 3,765 min.

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, el ácido de fórmula (8b) se preparó a partir de (5-bromotiofen-2-il)(fenil)metanol.

Preparación	Estructura
8b	

PREPARACIÓN 9

El ácido de la Preparación (8a) se resolvió en sus cuatro estereoisómeros correspondientes de fórmula (9a), (9b), (9c) y (9d) usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC) con las siguientes condiciones. Las separaciones se realizaron en dos etapas.

5 Etapa 1: Aislamiento del tercer isómero de elusión y del cuarto isómero de elusión

SFS Prep. quiral. Condiciones: Columna: ChiralpakAD-H (0,46 x 25cm, 5 µm): Presión BPR 100 bares; Temperatura: 35 °C; Fase Móvil: CO₂/(IPA/MEOH = 50/50) = 90/10; Caudal: 120 ml/min; Detección UV: 252 nm. En estas condiciones, el primer isómero de elusión y el segundo isómero de elusión no son separables, que se aislarán usando condiciones de SFC.

- 10 Condiciones de HPLC analítica: Columna: Chiralpak AD-H (0,46 x 25 cm, 5 µm), Fase móvil: CO₂/(IPA/ME-OH = 50/50) = 90/10, Temperatura: 35 °C, Caudal: 3 ml/min, Detección: UV (252 nm). Tiempos de Retención: Tercer isómero de elusión (9c), 7,41 (ee >99,9%) min; Cuarto isómero de elusión (9d), 7,50 min (ee >99,5%).

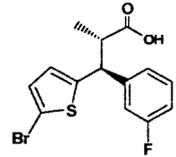
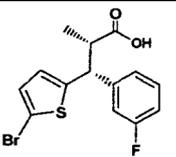
El primer pico que se eluye en las condiciones de (SFC) preparativa descritas anteriormente también se eluye en primer lugar en las condiciones de CL analítica quiral mencionadas anteriormente. Como también lo hacen el segundo, tercer y cuarto pico correspondiente.

15 Etapa 2: Aislamiento del primer isómero de elusión y el segundo isómero de elusión

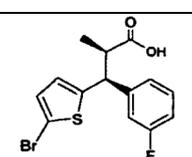
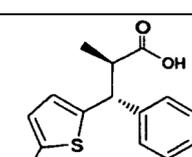
SFS Prep. quiral. Condiciones: Columna: Chiralcel OJ-H (0,46 x 25 cm, 5 µm), Fase móvil: CO₂/MeOH = 88:12, Presión BPR: 100 bares; Temperatura: 35 °C; Caudal: 70 ml/min, Detección: UV (252 nm).

- 20 Condiciones de HPLC analítica, Columna: Chiralcel OJ-H (0,46 x 25 cm, 5 µm), Fase móvil: CO₂/MeOH = 95:5, Temperatura: 35 °C, Caudal: 3 ml/min, Detección: UV (252 nm). Tiempo de Retención (min): Primer isómero de elusión (9a), 6,79 (>99% ee); Segundo isómero de elusión (9b), 8,21 (>99% ee).

Una muestra del tercer isómero de elusión (9c) se co-cristalizó con (+)-β-metil fenetilamina en acetonitrilo. Una determinación de estructura cristalina de rayos-X del material cristalino obtenido de esta forma demostró que (9c) tenía la configuración (2R,3S). Una muestra del cuarto isómero de elusión (9c) se co-cristalizó con (+)-β-metil fenetilamina en acetonitrilo. Una determinación de estructura cristalina de rayos-X del material cristalino obtenido de esta forma demostró que (9d) tenía la configuración (2R,3R). La configuración de (9a), del antípodo de (9d), se asignó de esta manera (2S,3S) y la configuración de (9b), el antípodo de (9c), como (2R,3S).

Preparación	Estructura	Tr de HPLC: minuto	EM m/z [M-1]
9a	 Isómero 1 (2S,3S)	3,731	341
9b	 Isómero 2 (2S,3R)	3,681	341

(Continuación)

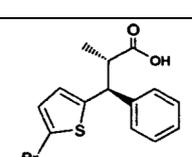
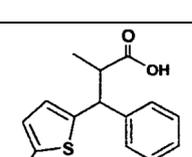
Preparación	Estructura	Tr de HPLC: minuto	EM m/z [M-1]
9c	 Isómero 3 (2R, 3S)	3,691	341
9d	 Isómero 4 (2R,3R)	3,736	341

PREPARACIÓN 10

- 5 De una manera similar a la Preparación 9, el ácido de la preparación (8b) se resolvió en sus 4 estereoisómeros correspondientes, ácidos de fórmula (10a, 10b, 10c) y (10d), usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC) en dos etapas.

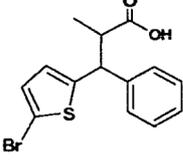
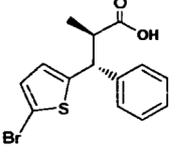
HPLC analítica (Chiralcel OJ-H (0,46 x 25 cm, 5 μm), Fase móvil: CO₂/(IPA:MeOH/1:1) = 85:15, Caudal: 2 ml/min, Detección: UV 252 nm) Tiempos de Retención: Tercer isómero de elusión (10c) 6,60 min (ee >99,9%); Cuarto isómero de elusión (10d): 8,62 min (ee >99,9%).

- 10 HPLC analítica (Columna: Chiralpak®-AD, Fase móvil: CO₂/(IPA:CH₃CN/1:1) = 88:12, Caudal: 3 ml/min, Detección: UV 249 nm) Tiempos de Retención: Primer isómero de elusión (10a) 5,79 min (ee >99,9%); Segundo isómero de elusión (10b): 8,29 min (ee >99,9%). Las estereoquímicas absolutas del primer y cuarto isómeros de elusión se determinaron como (2S,3S) y (2R,3R) respectivamente. La estereoquímica absoluta del segundo y tercer isómeros de elusión no se determinó aun.

Preparación	Estructura	Tr de HPLC: minuto	EM m/z [M-1]
10a	 Isómero 1 (2S,3S)	3,698	323,325
10b	 Isómero 2 (quiral)	3,651	323,325

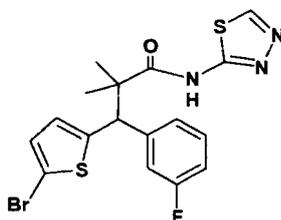
15

(Continuación)

Preparación	Estructura	Tr de HPLC: minuto	EM m/z [M-1]
10c	 Isómero 3 (quiral)	3,658	323,325
10d	 Isómero 4 (2R,3R)	3,696	323,325

Ejemplos**Ejemplo 1**

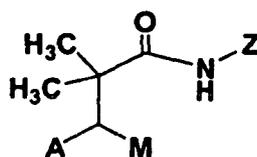
- 5 3-(5-Bromo-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-N1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida



- 10 A una solución del ácido de la preparación 1a (150 mg, 0,42 mmol) en CH₃CN (5 ml) se le añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) (120 mg, 0,63 mmol) y 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBt) (84 mg, 0,63 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, a la solución se le añadieron 4-(4-metil-naftalen-1-il)-tiazol-2-ilamina (126 mg, 1,26 mmol) y diisopropiletil amina (0,22 ml, 1,26 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos al 25% para dar el compuesto del título del Ejemplo 1 en forma de un sólido de color blanco (129 mg, rendimiento del 69,6%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,24 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 4,79 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J =4,1 Hz), 6,81 (d, 1H, J =4,1 Hz), 6,89 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 8,91 (s, 1H). CL/EM (m/z) 440,16, 442,16 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,58 min.

Ejemplos 3 A 19

De una manera similar al Ejemplo 1, se prepararon los Ejemplos 3 a 19 mediante las reacciones de amidación ácidos de las Preparaciones (1) a (3) y (5) con las aminas adecuadas. (Los compuestos son racémicos a menos que se indique)



20

Nº Ejemplo	Nombre	Estructura	Tr de HPLC: Min.	EM [m/z(M+H)]
3	3-(5-bromo-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida		3,768	423,1 424,1
4	3-(5-bromo-2-tienil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		3,901	423,1 421,1
5	3-(5-bromo-2-tienil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida		2,075	505,3
6	2,2-dimetil-3-fenil-3-(4-piridinil)-N-(4-(4-(4-piridinil)bencil)-1,3-tiazol-2-il)propanamida		1,560	339,2
7	2,2-dimetil-3-fenil-3-(4-piridinil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		1,810	338,3
8	2,2-dimetil-3-fenil-3-(4-piridinil)-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida		2,015	409,3
9	2-((2,2-dimetil-3-fenil-3-(4-piridinil)propanoil)amino)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida		3,236	447,3

(Continuación)

Nº Ejemplo	Nombre	Estructura	Tr de HPLC: Min.	EM [m/z(M+H)]
10	3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-(5-(4-morfolinil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		3,375	446,3
11	3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-(5-(4-morfolinil)-2-tienil)-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida		2,828	429,4
12	2,2-dimetil-3-(4-(4-morfolinil)fenil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-3-(2-tienil)propanamida		3,001	428,4
13	2,2-dimetil-3-(4-(4-morfolinil)fenil)-N-1,3-tiazol-2-il-3-(2-tienil)propanamida		1,972	424,2
14	2,2-dimetil-3-(6-(4-morfolinil)-3-piridinil)-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		2,215	423,3
15	2,2-dimetil-3-(6-(4-morfolinil)-3-piridinil)-3-fenil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida		2,200	422,2
16	2,2-dimetil-3-fenil-3-(6-(1-piperidinil)-3-piridinil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		2,085	408,2

(Continuación)

Nº Ejemplo	Nombre	Estructura	Tr de HPLC: Min.	EM [m/z(M+H)]
17	2,2-dimetil-3-fenil-3-(6-(1-pirrolidinil)-3-piridinil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		1,950	438,3
18	3-(6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-3-piridinil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		2,766	457,3
19	3-(5-bromo-2-tienil)-3-(3,5-difluoro fenil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		3,930	458,93

Ejemplos 20 a 21

2,2-Dimetil-3-(6-(4-morfolinil)-3-piridinil)-3-fenil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida

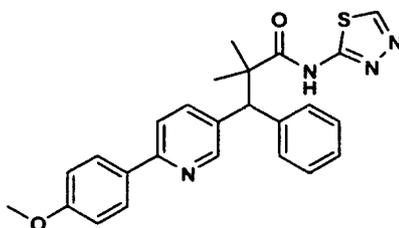
- 5 El compuesto del título del Ejemplo 13 (42 mg) se resolvió en sus enantiómeros correspondientes por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones, Columna: Chiralpak®-AD, 30 X 250 mm, Fase móvil: 60% (1:1 MeOH/EtOH)/hexano al 40%, Temperatura: ambiente, Caudal: 20 ml/min, Detección: UV (254 nm). Tiempos de retención para el enantiómero de elusión rápida, Ejemplo 19 (17 mg), 22 min, enantiómero de elusión lenta, Ejemplo 20 (15 mg), 30 min. Condiciones de HPLC analítica, Columna: Chiralpak®-AD, 4,6 X 250 mm, Fase móvil: 60% (1:1 MeOH/EtOH)/hexano al 40%, Temperatura: ambiente, Caudal: 1 ml/min, Detección: UV (250 y 220 nm). Tiempos de
- 10 Retención: Enantiómero A, 9,14 (ee >99,9%) min; Enantiómero B, 12,48 min (ee >99,9%).

Nº Ejemplo	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
20	Enantiómero A	2,210	423,3
21	Enantiómero B	2,222	423,3

Ejemplos 22 a 23**2,2-Dimetil-3-(6-(4-morfolinil)-3-piridinil)-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida**

De una manera similar al Ejemplo 13, el compuesto del título del Ejemplo 14 (53 mg) se resolvió en sus enantiómeros correspondientes, Enantiómero A, (18 mg) y Enantiómero B (14 mg), por HPLC preparativa. HPLC analítica (Columna: Chiralpak®-AD, 4,6 x 250 mm, Fase móvil: 60% (1:1 MeOH/EtOH) /hexano al 40%, Caudal: 1 ml/min) Tiempos de retención: Enantiómero A: 5,64 min (ee >99,9%); Enantiómero B: 7,71 min (ee >99,9%)

Nº Ejemplo	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
22	Enantiómero A	1,972	424,16
23	Enantiómero B	1,970	424,16

Ejemplo 24**3-(6-(4-Metoxifenil)-3-piridinil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida**

10

Etapa 1

Una solución de ácido 3-(6-cloro-piridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propiónico (Preparación 4, 100 mg, 0,345 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) (132 mg, 0,69 mmol) y 1-hidroxí-7-benzotriazol (HOBT) (93 mg, 0,69 mmol), 1,3,4-tiadiazol-2-amina (103 mg, 1,04 mmol) y diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,21 mmol) en CH₃CN (1 ml) se calentó a 75 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexanos para dar 3-(6-cloro-piridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-propionamida en forma de un sólido de color blanco. (102 mg, rendimiento del 79,3%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,31 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 4,57 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 8,26(s a, 1H), 8,90(s, 1H). CL/EM (m/z) 373,19 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 2,913 min.

20

Etapa 2

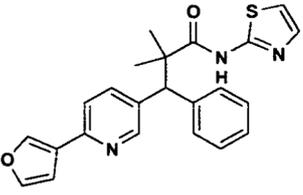
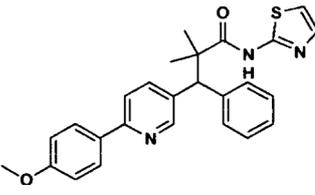
Un vial de procesado Emry™ se cargó con 3-(6-cloro-piridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-propionamida (30 mg, 0,080 mmol) y ácido 4-metoxi-fenilborónico (37 mg, 0,241 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg, 0,008 mmol), 0,080 ml de K₂CO₃ 2 M y 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de ella durante 15 min, después se cerró herméticamente y se expuso a radiación por microondas durante 30 min a 150 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexanos para dar el compuesto del título del Ejemplo 24 en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 51%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,72 (s, 1H), 7,02 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,25 (m, 1 H), 7,32 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,2), 7,73 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,96 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,97(m, 1H), 8,56 (m, 1H), 9,00 (s, 1H). CL/EM (m/z) 445,24 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 2,700 min.

30

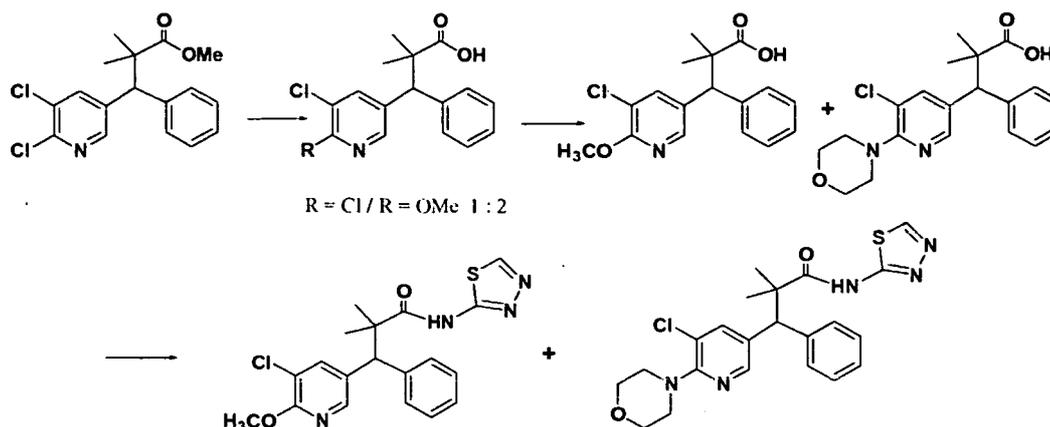
Ejemplos 25 a 26

De una manera similar al Ejemplo 24, se prepararon los Ejemplos **25 a 26** mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki de los ácidos borónicos correspondientes y 3-(6-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-N-tiazol-2-il-propionamida, que se preparó a partir del ácido de la Preparación (4) y tiazol-2-ilamina de una manera similar al Ejemplo 24 - Etapa 1, (Los compuestos son racémicos a menos que se indique)

35

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
25	3-(6-(3-furil)-3-piridinil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida		2,700	404,3
26	3-(6-(4-metoxifenil)-3-piridinil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3-tiazol-2-ilpropanamida		2,836	444,2

Ejemplos 27 a 28



Ejemplo 27

5 3-(5-cloro-6-metoxi-3-piridinil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida

Ejemplo 28

3-(5-cloro-6-(4-morfolinil)-3-piridinil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida

Se hidrolizó éster metílico del ácido 3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propiónico (1,07 g, 3,17 mmol), preparado a partir de (5,6-dicloro-piridin-3-il)-fenil-metil éster del ácido acético de acuerdo con el procedimiento descrito en Preparación 4, Etapa 2, de una manera similar a la Preparación 1, Etapa 3, para producir una mezcla de dos ácidos (978 mg), ácido 3-(5,6-dicloro-piridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propiónico y ácido 3-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propiónico a una proporción de 1:2.

Una porción de los ácidos mixtos (200 mg) se disolvió en morfolina (1 ml) y se calentó a 140 °C durante 4 horas. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se recogió en éter etílico y agua. La solución se ajustó a pH 2 con HCl 1 N. La fase orgánica se lavó, se secó y se concentró para dar un sólido amorfo de color blanco (196 mg) en forma de una mezcla de ácido 3-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propiónico y ácido 3-(5-cloro-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-propiónico. CL/EM (m/z) 320 [(M+H)⁺] y 375 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,701 min.

Una mezcla de los dos ácidos anteriores se hizo reaccionar con [1,3,4]tiadiazol-2-ilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Las mezclas del producto en bruto se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar los compuestos del título de los Ejemplos 27 y 28:

Ejemplo 27 (19,4 mg), CL/EM (m/z) 403,07 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,610 min.

Ejemplo 28 (20,4 mg), CL/EM (m/z) 458,12 [(M + H)+]; Tr de HPLC: 3,54 min.

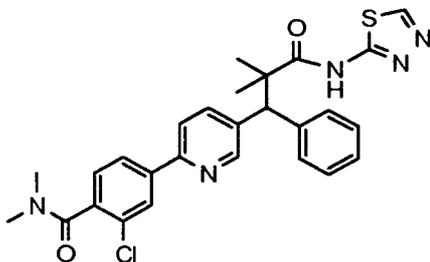
Ejemplos 29 a 33

De una manera similar al Ejemplo 24 - Etapa 2, los Ejemplos 29 a 33 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki de los ácidos arilborónicos correspondientes y el compuesto del título del Ejemplo 24 - Etapa 1, 3-(6-(6-cloropiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-propionamida. (Los compuestos son racémicos a menos que se indique)

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
29	3-(6-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-3-piridinil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		3,393	491,4
30	2,2-dimetil-3-fenil-3-(6-(4-propilfenil)-3-piridinil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		3,745	457,4
31	3-(6-(4-isobutilfenil)-3-piridinil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		3,898	471,4
32	4-(5-(2,2-dimetil)-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-piridinil)-N,N-dimetilbenzamida		2,946	486,2
33	3-(6-(4-isopropoxifenil)-3-piridinil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		3,308	473,4

Ejemplo 34

(1S,2S,5R)-2-Amino-5-((7-anilino[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)amino)ciclohexanol



5 Un vial de centelleo se cargó con 3-(6-cloro-piridin-3-il)-2,2-dimetil-3-fenil-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-propionamida (30 mg, 0,068 mmol), ácido 3-cloro-4-(dimetil carbamoil)fenilborónico (31 mg, 0,136 mmol), 0,136 ml (0,272 mmol) de K_2CO_3 2 M y 1 ml de DMF. La solución se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. A esta solución se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min más, después se cerró herméticamente y se calentó en un calentador (Agitador de placa calefactora OptiChem) a 100 °C

10 se durante 70 min. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título del Ejemplo 34 en forma de un sólido de color blanco (17 mg, rendimiento del 48%). RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ , 8,97 (1 H, s), 8,64 (1 H, d, J = 2,03 Hz), 8,09 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, J = 8,39, 2,29 Hz), 7,96 (1 H, d a, J = 8,14 Hz), 7,85 (1 H, d a, J = 8,14 Hz), 7,37 - 7,50 (3 H, m), 7,30 (2 H, t, J = 7,63 Hz), 7,22 (1 H, m), 4,73 (1 H, s), 3,12 (3 H, s), 2,90 (3 H, s), 1,46 (3 H, s), 1,43 (3 H, s). CL/EM (m/z) 520,6, 522,6 [(M+H) $^+$]; Tr de HPLC: 3,365 min.

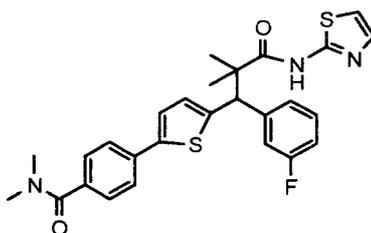
15 Ejemplos 35 a 41

De una manera similar al Ejemplo 24 - Etapa 2, los Ejemplos 35-41 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 1 y los ácidos arilborónicos correspondientes. (Los compuestos son racémicos a menos que se indique)

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
35	3-(3-fluorofenil)-3-(5-(4-metoxifenil)-2-tienil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		468,15	4,006
36	4-(5-(1-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida		509,24	3,533

(Continuación)

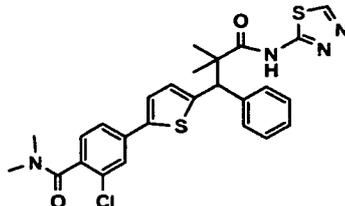
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
37	3-(5-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		514,4	4,16
38	3-(3-fluorofenil)-3-(5-(4-isopropoxifenil)-2-tienil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		496,4	4,168
39	3-(3-fluorofenil)-3-(5-(4-isobutilfenil)-2-tienil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		494,4	4,465
40	-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-(5-(4-propilfenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		480,4	4,375
41	3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-(5-(4-(1-pirrolidinilcarbonyl)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		535,2	3,741

Ejemplo 42**4-(5-(1-(3-Fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3-tiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida**

5

De una manera similar al Ejemplo 24 - Etapa 2, la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 2 y ácido 4-(dimetilcarbamoil)fenilborónico proporcionó el compuesto del título del Ejemplo 42, CL/EM (m/z) 508,4 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,633 min.

Ejemplo 43

2-Cloro-4-(5-(2,2-dimetil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida

Un vial de centelleo se cargó con el compuesto del título del Ejemplo 3 (30 mg, 0,071 mmol), ácido 3-cloro-4-(dimetil carbamoil)fenilborónico (33 mg, 0,143 mmol), 0,140 ml (0,85 mmol) de K_2CO_3 2 M y 1 ml de DMF. La solución se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. A esta solución se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,1 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min más, después se cerró herméticamente y se calentó en un calentador (Agitador de placa calefactora *OpfiChem*) a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título del Ejemplo 43 en forma de un sólido de color blanco (20,2 mg, rendimiento del 54%). RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 9,00 (1 H, s), 7,65 (1 H, d, J = 2,03 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 9,66 Hz), 7,46 (2 H, d, J = 7,12 Hz), 7,22 - 7,35 (5 H, m), 7,06 (1 H, d, J = 4,07 Hz), 4,95 (1 H, s), 3,10 (3 H, s), 2,89 (3H, s), 1,46 (3 H, s), 1,37 (3 H, s). CL/EM (m/z) 525,11 [(M+H) $^+$]; Tr de HPLC: 3,73 min.

Ejemplos 44 a 53

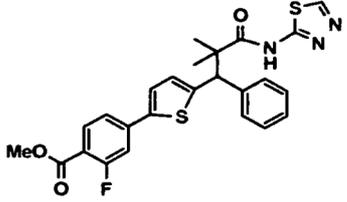
De una manera similar al Ejemplo 41, los Ejemplos 44 a 53 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 3 y los ácidos arilborónicos correspondientes. (Los compuestos son racémicos a menos que se indique)

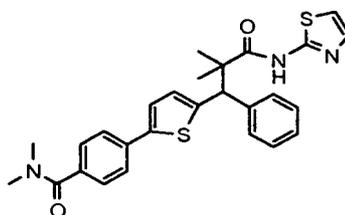
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
44	4-(5-(2,2-dimetil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetil benzamida		491,2	3,503
45	2,2-dimetil-3-(5-(4-(4-morfolinil)carbonil)fenil)-2-tienil)-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		533,12	3,560
46	2,2-dimetil-3-fenil-3-(5-(4-(1-piperidinil)carbonil)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		531,13	3,90

(Continuación)

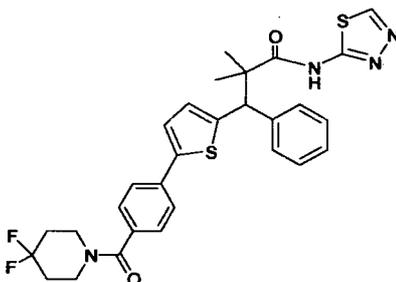
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
47	2,2-dimetil-3-fenil-3-(5-(4-(1-pirrolidinilcarbonyl)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		517,10	3,755
48	2-cloro-4-(5-(2,3-dimetil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dietilbenzamida		553,15	3,960
49	4-(5-(2,2-dimetil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dietilbenzamida		519,21	3,851
50	4-(5-(2,2-dimetil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-etil-N-metilbenzamida		505,3	3,705
51	4-(5-(2,2-dimetil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dipropilbenzamida		547,20	4,083
52	3-(5-(3-cloro-4-(4-morfolinilcarbonyl)fenil)-2-tienil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		567,10	3,718

(Continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
53	metil 4-(5-(2,2-dimetil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-2-fluorobenzoato		496,1	4,010

Ejemplo 54**4-(5-(2,2-Dimetil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3-tiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida**

- 5 De una manera similar al Ejemplo 24 - Etapa 2, la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 4 y ácido 4-(dimetilcarbamoyl)fenilborónico proporcionó el compuesto del título del Ejemplo 54, CL/EM (m/z) 490,4 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,605 min.

Ejemplo 55**3-(5-(4-((4,4-Difluoro-1-piperidinil)carbonil)fenil)-2-tienil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il- propanamida**

10

Etapa 1

- 15 Un vial de centelleo se cargó con el compuesto del título del Ejemplo 3 (30 mg, 0,071 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (38 mg, 0,215 mmol), 0,140 ml (0,85 mmol) de K₂CO₃ 2 M y 1,4 ml de DMF. La solución se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. A esta solución se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,1 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min más, después se cerró herméticamente y se calentó en un calentados (Agitador de placa calefactora *OptiChem*) a 100 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó, se secó y se concentró. La purificación mediante columna de gel de sílice (EtOAc al 0-35% en hexano) proporcionó 4-(5-(3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-1-fenilpropil)tiofen-2-il)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco (18 mg, rendimiento del 53%). CL/EM (m/z) 478,29 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,96 min
- 20

Etapa 2

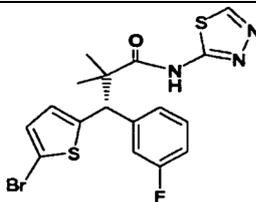
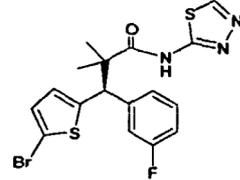
De una manera similar a la Preparación 1, Etapa 3, la hidrólisis básica del producto de la Etapa 1 proporcionó el ácido en bruto. CL/EM (m/z) 462 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,641 min.

Etapas 3

De una manera similar al Ejemplo 1, la reacción de amidación del ácido de la Etapa 2 con 3,3-difluoropirrolidina dio el compuesto del título del Ejemplo 55 (4 mg, rendimiento del 19% en 2 etapas). CL/EM (m/z) 567,28 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,716 min.

5 Ejemplos 56 Y 57

De una manera similar a la separación quiral del Ejemplo 13 que produjo los Ejemplos 20 y 21, el compuesto del título del Ejemplo 1 se resolvió en sus enantiómeros correspondientes usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Chiralpak®-OJ, CO₂ / IPA: 80% / 20%, 100 Bar). HPLC analítica (Columna: Chiralpak®-OJ, CO₂ / IPA: 80% / 20%) Tiempos de Retención: enantiómero (S) (Ejemplo 56), 8,92 min (ee >99,9%); enantiómero (R) (Ejemplo 57), 10,44 min (ee >99,9%). Una muestra del Ejemplo 57 se cristalizó en formas puras y solvatadas. Los análisis de un solo cristal con mediciones separadas anómalas definieron la estereoquímica absoluta (R) del Ejemplo 57.

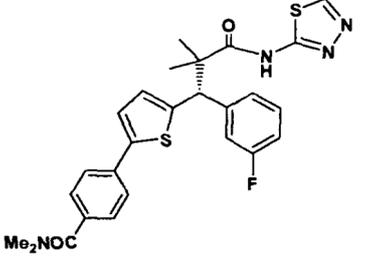
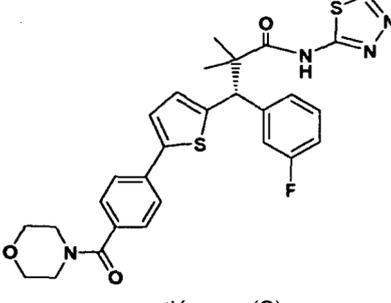
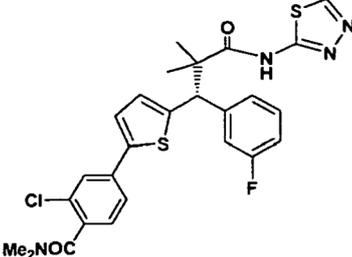
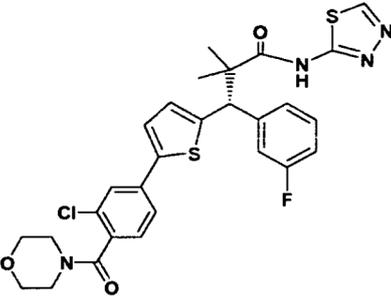
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
56	(3,S)-3-(5-bromo-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 <p>Enantiómero (S)</p>	440, 442	3,548
57	(3R)-3-(5-bromo-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 <p>Enantiómero (R)</p>	440, 442	3,548

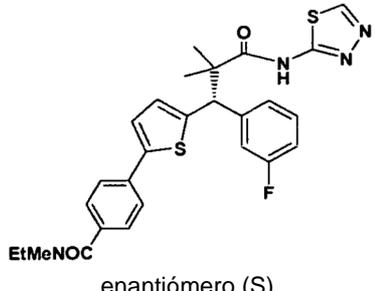
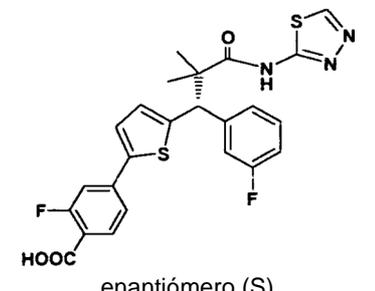
Como alternativa, los compuestos del título de los Ejemplos 56 y 57 pueden prepararse, de una manera similar al Ejemplo 1, mediante las reacciones de amidación de los ácidos de las Preparaciones (7a) y (7b) con 1,3,4-tiadiazol-2-amina, respectivamente.

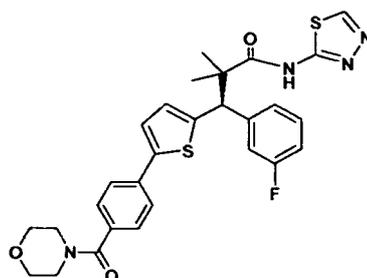
Ejemplos 58 A 63

De una manera similar al Ejemplo 43, los Ejemplos 58 a 63 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 56 y los ácidos arilborónicos correspondientes. (Todos los compuestos tienen la configuración S)

20

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
58	4-(5-((1 S)-1-(3-fluorofenil)-2,3-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 <p>enantiómero (S)</p>	509,4	3,518
59	(3S)-3-(3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-(5-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 <p>enantiómero (S)</p>	551,5	3,578
60	2-cloro-4-(5-((1 S)-1-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 <p>enantiómero (S)</p>	543,5	3,73
61	(3S)-3-(5-(3-cloro-4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 <p>enantiómero (S)</p>	585,2	3,720

(Continuación)				
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
62	N-etil-4-(5-((1S)-1-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-metilbenzamida	 <p>enantiómero (S)</p>	523,5	3,696
63	2-fluoro-4-(5-((1 S)-1-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil) ácido benzoico	 <p>enantiómero (S)</p>	500,1	3,733

Ejemplo 64**(3R)-3-(3-Fluorofenil)-2,2-dimetil-3-(5-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida**

5

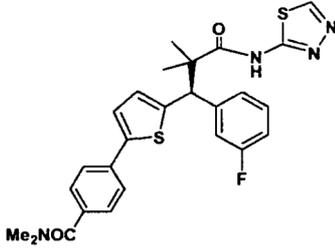
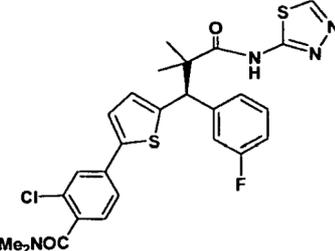
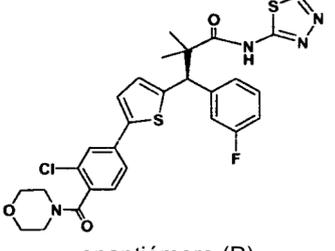
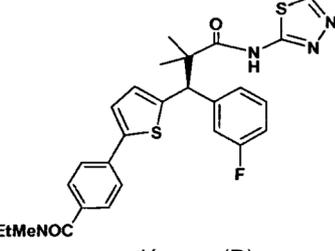
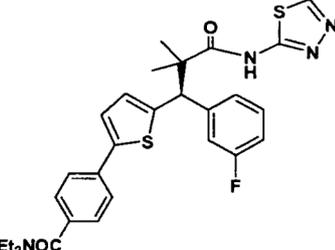
De una manera similar al Ejemplo 43, el Ejemplo 64 se preparó mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki. El compuesto del título del Ejemplo 57 (200 mg, 0,454 mmol) y ácido 4-(dimetilcarbamoil)fenilborónico (213 mg, 0,908 mmol), en presencia de tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (52 mg, 0,045 mmol), en una solución de K_2CO_3 2 M (0,91 ml) y DMF (6 ml) proporcionó el compuesto del título del Ejemplo 64 en forma de un sólido de color blanco (124 mg, rendimiento del 50%), después de la purificación por HPLC prep. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,99 (1 H, s) 7,64 (2 H, d, $7 = 8,14$ Hz) 7,41 (2 H, d, $7 = 8,14$ Hz) 7,23-7,36 (3 H, m) 7,17 - 7,22 (1 H, m) 7,06 (1 H, d, $J = 4,07$ Hz) 6,96 - 7,03 (1 H, m) 4,97 (1 H, s) 3,40 - 3,82 (8 H, m) 1,46 (3 H, s) 1,39 (3 H, s). EM IEN (m/z) 551,3 [(M+H) $^+$]; Tr de HPLC: 3,571 min.

10

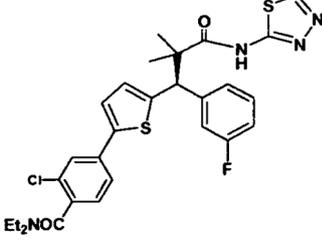
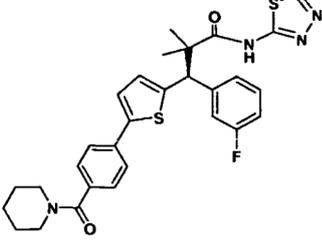
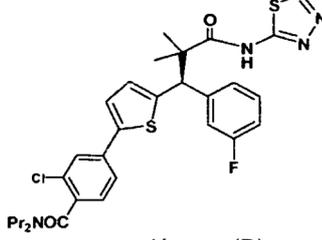
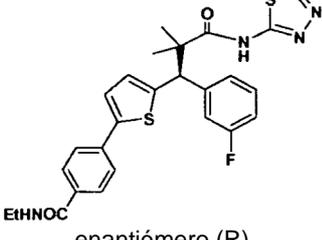
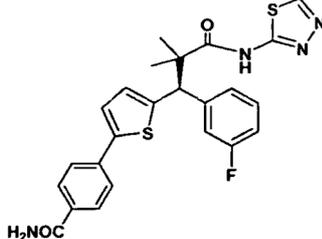
Ejemplos 65 a 82

De una manera similar al Ejemplo 43, los Ejemplos 65-82 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 57 y los ácidos arilborónicos correspondientes. (Todos los compuestos tienen la configuración R)

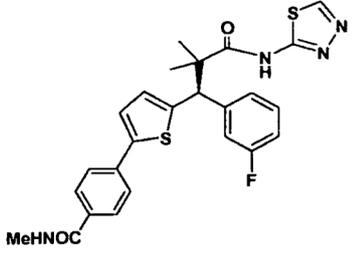
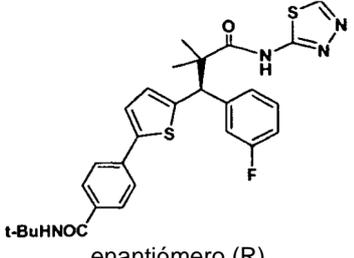
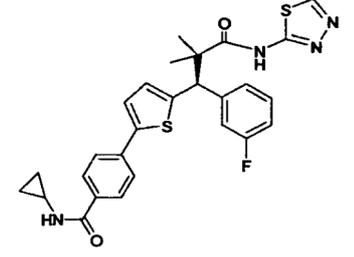
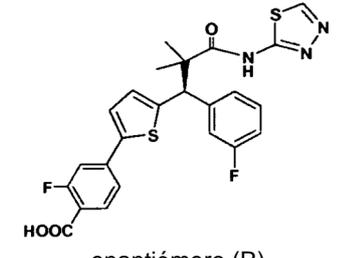
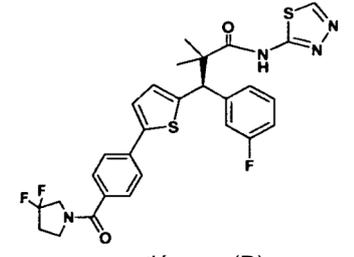
15

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [M/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
65	4-(5-((1R)-1-(3- fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N, N-dimetilbenzamida	 <p>enantiómero (R)</p>	509,4	3,525
66	2-cloro-4-(5-((1R)-1-(3- fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N, N-dimetilbenzamida	 <p>enantiómero (R)</p>	543,5	3,725
67	(3R)-3-(5-(3-cloro-4-(4- morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-3-(3- fluorofenil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2- ilpropanamida	 <p>enantiómero (R)</p>	585,5	3,703
68	N-etil-4-(5-((1R)-1-(3- fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-metilbenzamida	 <p>enantiómero (R)</p>	523,6	3,691
69	N,N-dietil-4-(5-((1R)-1-(3- fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil) benzamida	 <p>enantiómero (R)</p>	537,3	3,821

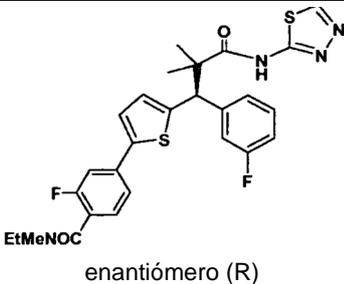
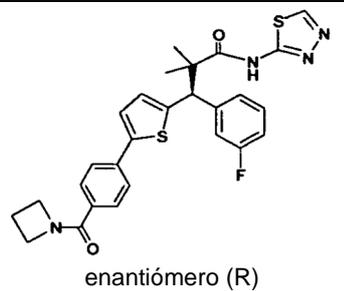
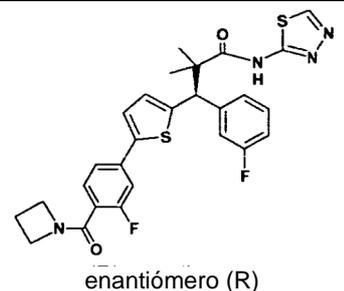
(Continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [M/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
70	2-cloro-N,N-dietil- 4-(5-((1R)-1-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil) benzamida	 <p>enantiómero (R)</p>	571,2	3,936
71	(3R)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-(5-(4-(1-piperidinilcarbonyl)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol- 2-ilpropanamida	 <p>enantiómero (R)</p>	549,3	3,906
72	4-(5-((1R)-1-(3- fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N, N-dipropilbenzamida	 <p>enantiómero (R)</p>	565,2	4,070
73	N-etil-4-(5-((1R)-1-(3- fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil) benzamida	 <p>enantiómero (R)</p>	509,2	3,621
74	4-(5-((1R)-1-(3- fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2- ilamino)propil)-2-tienil)benzamida	 <p>enantiómero (R)</p>	481,1	3,441

(Continuación)

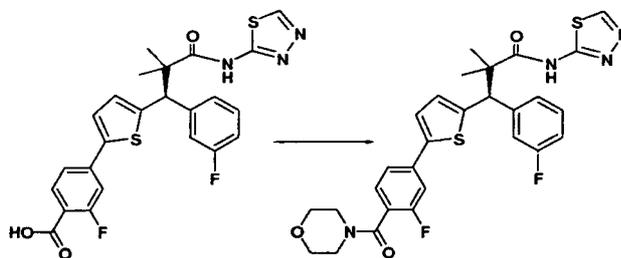
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [M/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
75	4-(5-((1R)-1-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-metilbenzamida	 <p>enantiómero (R)</p>	495,2	3,541
76	N-terc-butil-4-(5-((1R)-1-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil) benzamida	 <p>enantiómero (R)</p>	537,2	3,883
77	N-ciclopropil-4-(5-((1R)-1-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)benzamida	 <p>enantiómero (R)</p>	521,2	3,666
78	ácido 2-fluoro-4-(5-((1R)-1-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)benzoico	 <p>enantiómero (R)</p>	500,1	3,728
79	(3R)-3-(5-(4-((3,3-difluoro-1-pirrolidinil)carbonil) fenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 <p>enantiómero (R)</p>	571	3,703

(Continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [M/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
80	N-etil-2-fluoro-4-(5-((1 R)-1-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-metilbenzamida	 enantiómero (R)	541,13	3,708
81	(3R)-3-(5-(4-(1-azetidilnicarbonil)fenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil- N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 enantiómero (R)	521,16	3,635
82	(3R)-3-(5-(4-(1-azetidilnicarbonil)-3-fluorofenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 enantiómero (R)	539,1	3,660

Ejemplo 83

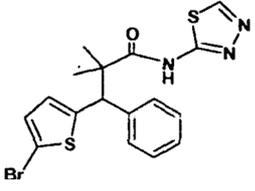
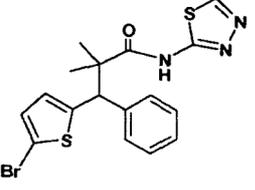
(3R)-3-(5-(3-Fluoro-4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida



- 5 A una solución del compuesto del título del Ejemplo 78 (25 mg, 0,05 mmol) en CH₃CN (1 ml) se le añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) (19 mg, 0,10 mmol) y 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBt) (14 mg, 0,10 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, a la solución se le añadieron morfolina (0,013 ml, 0,15 mmol) y diisopropiletilamina (0,031 ml, 0,18 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título del Ejemplo 83 en forma de un sólido de color blanco (14 mg, rendimiento del 49%).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,00 (1 H, s) 7,47 (H, dd, J = 8,06, 1,76 Hz) 7,39 - 7,44 (1 H, m) 7,36 (1 H, d, J = 8,06 Hz) 7,29 - 7,34 (2 H, m) 7,25 - 7,29 (1 H, m) 7,20 (1 H, dd, J = 12,34, 2,01 Hz) 7,08 (1 H, d, J = 3,78 Hz) 7,00 (1 H, t, J = 7,81 Hz) 4,98 (1 H, s) 3,75 (4 H, d, J = 4,03 Hz) 3,59- 3,65 (2 H, m) 3,34-3,40 (2 H, m) 1,46 (3 H, s) 1,39 (3 H, s). EM IEN (m/z) 569,3 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,606 min.

Ejemplos 84 y 85

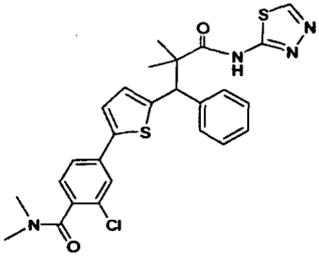
De una manera similar al Ejemplo 1, los Ejemplos 84 y 85 se prepararon mediante las reacciones de amidación de los ácidos de las Preparaciones (6a) y (6b) con 1,3,4-tiadiazol-2-amina, respectivamente. (Todos los compuestos son enantioméricamente puros. La estereoquímica absoluta no se determinó).

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	Tr de HPLC: minutos	EM [m/z (M+H)]
84	3-(5-bromo-2-tienil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (quiral)	422, 424	3,80
85	3-(5-bromo-2-tienil)-2,2-dimetil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (quiral)	422, 424	3,798

5

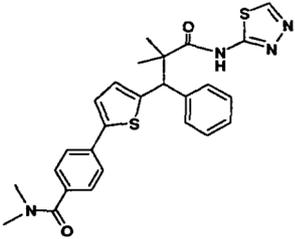
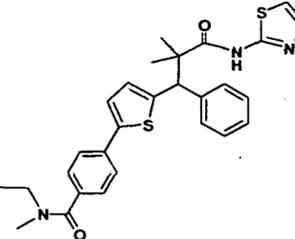
Ejemplos 86 a 88

De una manera similar al Ejemplo 43, los Ejemplos 86 a 88 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 84 y los ácidos arilborónicos correspondientes. (Todos los compuestos son enantioméricamente puros).

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
86	2-cloro-4-(5-(2,2-dimetil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 (quiral)	525,2	3,675

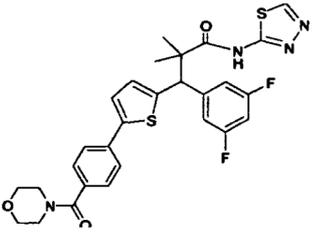
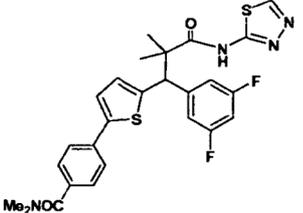
10

(Continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
87	4-(5-(2,2-dimetil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 (quiral)	491,2	3,54
88	4-(5-(2,2-dimetil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-etil-N-metilbenzamida	 (quiral)	505,2	3,663

Ejemplos 89 a 92

5 De una manera similar al Ejemplo 43, los Ejemplos 89 a 92 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 19 y los ácidos arilborónicos correspondientes. (Todos los compuestos son racémicos).

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
89	3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-(5-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		569,1	3,651
90	4-(5-(1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 Me ₂ NOC	527,1	3,683

(Continuación)

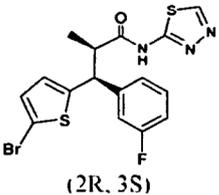
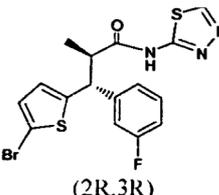
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
91	2-cloro-4-(5-(1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida		561,1	3,806
92	4-(5-(1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-etil-N-metilbenzamida		541,1	3,793

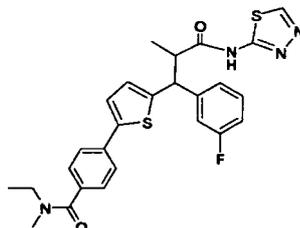
Ejemplos 93 a 97

5 De una manera similar al Ejemplo 1, los Ejemplos 93 a 97 se prepararon mediante las reacciones de amidación de ácidos 3-(5-bromotiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metilpropanoicos, los ácidos de las Preparaciones (8a), (9a), (9b), (9c) y (9d) con 1,3,4-tiadiazol-2-amina, respectivamente. Ejemplos 94-97 son ópticamente puros y sus estereoquímicas absolutas se determinaron y se muestran a continuación en la Tabla. El Ejemplo 93 es una mezcla diastereomérica 1:1.

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
93	3-(5-bromo-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		426, 428	3,650
94	(2S,3S)-3-(5-bromo-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		425,9, 427,9	3,631
95	(2S,3R)-3-(5-bromo-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		425,9, 427,9	3,595

(Continuación)

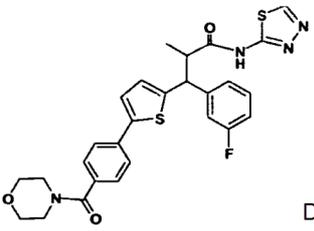
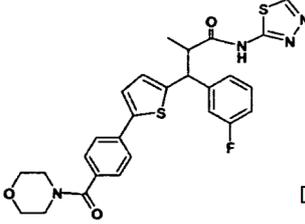
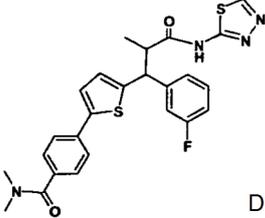
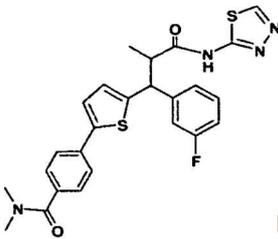
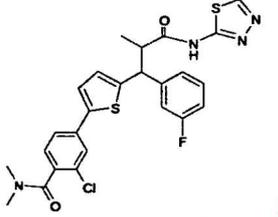
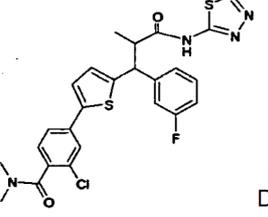
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
96	(2R,3S)-3-(5-bromo-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		425,9, 427,9	3,603
97	(2R,3R)-3-(5-bromo-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		426, 427,9	3,631

Ejemplos 98 y 99**5 N-etil-4-(5-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-metilbenzamida (diastereómeros A y B)**

De una manera similar al Ejemplo 43, los Ejemplos 98 y 99 se prepararon mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki. El compuesto del título del Ejemplo 93, 3-(5-bromotiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (50 mg, 0,117 mmol) y ácido 4-(dimetilcarbamoil)fenilborónico (49 mg, 0,234 mmol) en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (14 mg, 0,012 mmol) en una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (1 ml) y DMF (1 ml) proporcionaron el producto en bruto en forma de una mezcla diastereomérica 1:1. El par de diastereómeros se separó por HPLC preparativa para dar el isómero A de elusión rápida como el compuesto del título del Ejemplo 98 y el isómero B de elusión lenta como el compuesto del título del Ejemplo 99. Ejemplo 98 (sólido de color blanco, 18 mg): RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,96 (1 H, s) 7,67 (2 H, d, J = 8,31 Hz) 7,40 (2 H, t, J = 7,30 Hz) 7,34 (1 H, d, J = 3,78 Hz) 7,19 - 7,28 (2 H, m) 7,15 (1 H, d, J = 10,07 Hz) 7,10 (1 H, d, J = 3,78 Hz) 6,82 - 6,90 (1 H, m) 4,49 (1 H, d, J = 11,33 Hz) 3,48 - 3,61 (2 H, m) 3,32 - 3,38 (1 H, m) 3,03 (3 H, d, J = 25,68 Hz) 1,32 (3 H, d, J = 6,80 Hz) 1,12 - 1,27 (3 H, m). EM IEN (m/z) 509,3 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,521 min. Ejemplo 99 (sólido de color blanco, 16 mg): RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,99 (1 H, s) 7,56 (2 H, d, J = 8,31 Hz) 7,29 - 7,45 (3 H, m) 7,26 (1 H, d, J = 7,55 Hz) 7,15 - 7,22 (2 H, m) 6,98 - 7,07 (1 H, m) 6,96 (1 H, d, J = 3,53 Hz) 4,53 (1 H, d, J = 11,58 Hz) 3,45 - 3,61 (2 H, m) 3,30 (m, 1 H) 2,99 (3 H, d, J = 30,97 Hz) 1,06 - 1,25 (6 H, m). EM IEN (m/z) 509,3 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,566 min.

Ejemplos 100 a 105

De una manera similar al Ejemplo 43, la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del Ejemplo 93 y los ácidos arilborónicos correspondientes proporcionaron los productos de acoplamiento en forma de pares diastereoméricos. Cada par diastereomérico se separó por HPLC prep. para dar los compuestos del título de los Ejemplos 100 a 105. (Todos los compuestos son racémicos)

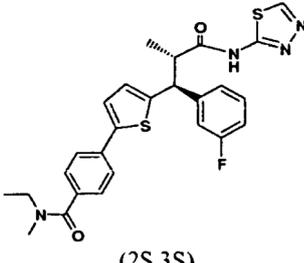
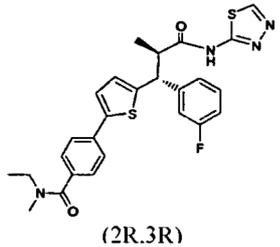
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	Tr de HPLC: minuto	EM [m/z (M+H)]
100	3-(3-fluorofenil)-2-metil-3-(5-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 1</p>	537,2	3,353
101	3-(3-fluorofenil)-2-metil-3-(5-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 2</p>	537,2	3,426
102	4-(5-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 1</p>	495,2	3,386
103	4-(5-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 2</p>	495,2	3,446
104	2-cloro-4-(5-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 1</p>	529,2	3,523
105	2-cloro-4-(5-(1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 2</p>	529,2	3,581

Ejemplos 106 y 107

El compuesto del título del Ejemplo 98 se resolvió en sus enantiómeros correspondientes usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC) con las siguientes condiciones.

5 SFS Prep. quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak AS-H (3 x 25cm, 5 µm); Presión BPR 100 bares; Temperatura: 35 °C; Fase Móvil: CO₂/MeOH (70/30); Caudal: 70 ml/min; Detección UV: 308 nm.

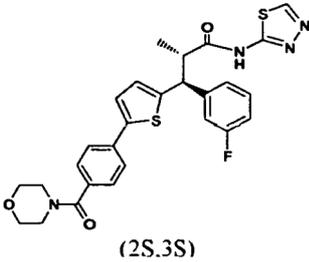
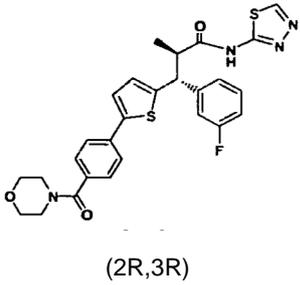
Condiciones de HPLC analítica: Columna: Chiralpak AS (0,46 x 25cm, 10 µm) Fase móvil: CO₂/MeOH (70/30), Temperatura: 35 °C, Caudal: 2 ml/min, Detección: 308 nm). Tiempos de Retención: isómero (2S,3S) (Ejemplo 106), 13,55 min (ee >99,9%); isómero (2R,3R) (Ejemplo 107), 16,65 min (ee >99,9%).

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
106	N-etil-4-(5-((1S,2S)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-metilbenzamida	 (2S,3S)	509,1	3,485
107	N-etil-4-(5-((1R,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-metilbenzamida	 (2R,3R)	509	3,488

10 Como alternativa, el compuesto del título del Ejemplo 107 puede prepararse mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 97 y ácido 4-(etil(metil)carbamoyl)fenilborónico de una manera similar a la del Ejemplo 43.

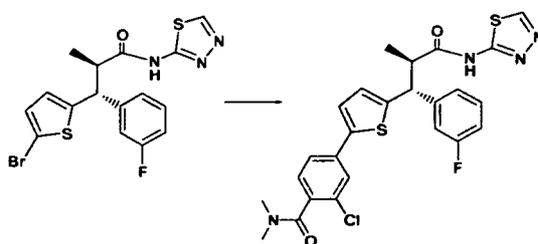
Ejemplos 108 a 109

15 De una manera similar a la de la separación quiral del Ejemplo 98 para dar los Ejemplos 106 y 107, el compuesto del título del Ejemplo 100 se resolvió en los enantiómeros correspondientes usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). HPLC analítica (Columna: Chiralpak AS, CO₂/MeOH 70:30, Caudal: 2 ml/min, Detección: 220 y 254 nm) Tiempos de Retención: enantiómero (2S,3S) (Ejemplo 108), 23,87 min (ee >99,9%); enantiómero (2R,3R) (Ejemplo 109), 29,31 min (ee >99,9%).

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minutos
108	(2S,3S)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-3-(5-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (2S,3S)	537	3,318
109	(2R,3R)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-3-(5-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (2R,3R)	537,1	3,308

Ejemplo 110

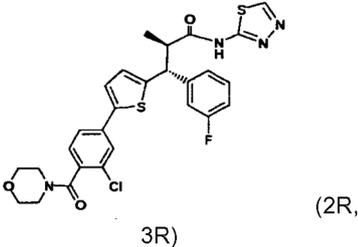
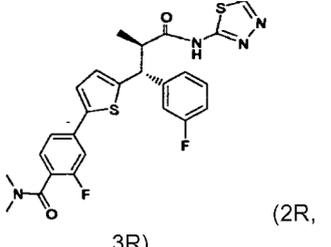
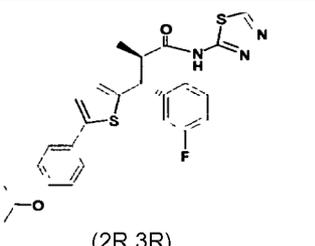
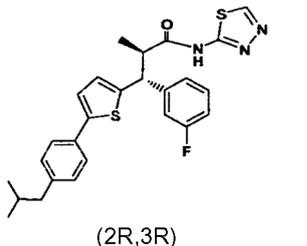
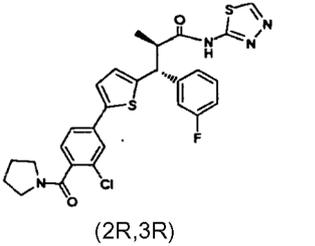
5 **2-Cloro-4-(5-((1R,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida**



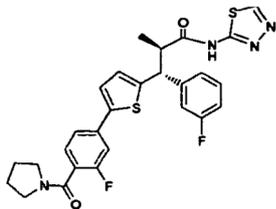
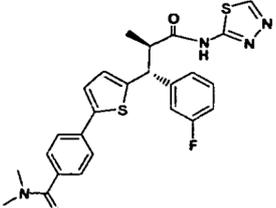
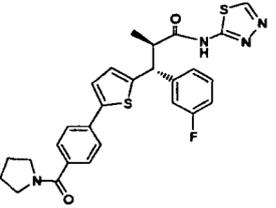
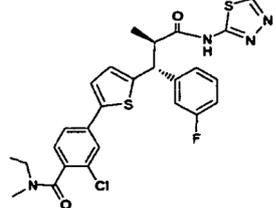
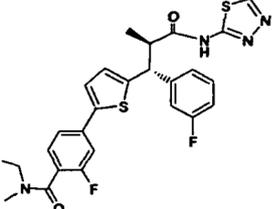
10 De una manera similar al Ejemplo 43, la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 97, (2R,3R)-3-(5-bromotiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (240 mg, 0,563 mmol) y ácido 3-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilborónico (256 mg, 1,126 mmol) proporcionó el compuesto del título del Ejemplo 110 (147 mg, 0,278 mmol, rendimiento 49,4%). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,96 (1 H, s) 7,71 (1 H, d, J = 1,51 Hz) 7,61 (1 H, dd, J = 7,93, 1,64 Hz) 7,39 (1 H, d, J = 3,78 Hz) 7,33 (1 H, d, J = 8,06 Hz) 7,19 - 7,28 (2 H, m) 7,15 (1 H, dd, J = 10,07, 2,01 Hz) 7,11 (1 H, d, J = 3,78 Hz) 6,83- 6,89 (1 H, m) 4,51 (1 H, d, J = 11,33 Hz) 3,48 -3,57 (1 H, m) 3,11 (3 H, s) 2,91 (3 H, s) 1,32 (3 H, d, J = 6,55 Hz). CL/EM (m/z) 529,11 (M+H)⁺; Tr de HPLC: 3,448 min.

Ejemplos 111 a 122

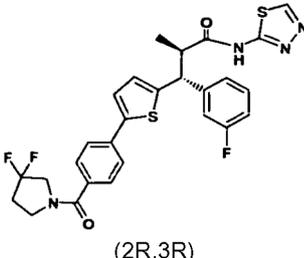
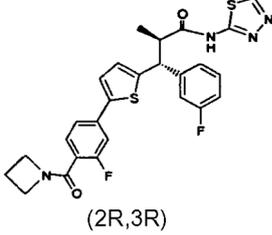
15 De una manera similar al Ejemplo 43, los Ejemplos 111 a 122 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 97 y los ácidos arilborónicos correspondientes. (Todos los compuestos tienen la configuración (2R,3R))

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
111	(2R,3R)-3-(5-(3-cloro-4-(4-morfolinilcarbonil) fenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N- 1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 <p>(2R, 3R)</p>	571	3,448
112	2-fluoro-4-(5-((1 R,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N, N-dimetilbenzamida	 <p>(2R, 3R)</p>	513,1	3,400
113	(2R,3R)-3-(3-fluorofenil)-3-(5-(4-isopropoxifenil)-2-tienil)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 <p>(2R,3R)</p>	482,1	4,065
114	(2R,3R)-3-(3-fluorofenil)-3-(5-(4-isobutilfenil)-2-tienil)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 <p>(2R,3R)</p>	480,1	4,370
115	(2R,3R)-3-(5-(3-cloro-4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil)- 2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N- 1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 <p>(2R,3R)</p>	555	3,646

(Continuación)

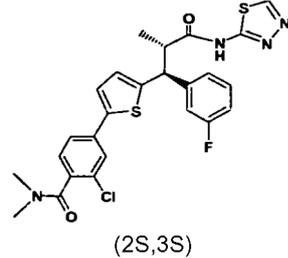
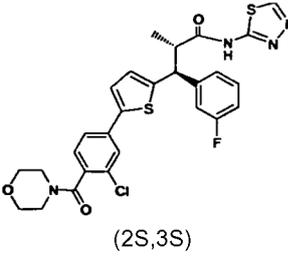
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
116	(2R,3R)-3-(3-fluorofenil)-3-(5-(3-fluoro-4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (2R,3R)	539,1	3,570
117	4-(5-((1R,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 (2R,3R)	495	3,350
118	(2R,3R)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-3-(5-(4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (2R,3R)	521,1	3,540
119	2-cloro-N-etil-4-(5-((1R,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-metilbenzamida	 (2R,3R)	543,1	3,635
120	N-etil-2-fluoro-4-(5-((1R,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N-metilbenzamida	 (2R,3R)	527,1	3,535

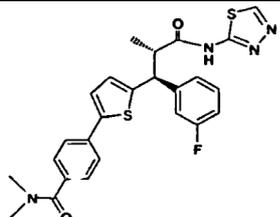
(Continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
121	(2R,3R)-3-(5-(4-((3,3-difluoro-1-pirrolidinil) carbonil)fenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil- N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (2R,3R)	557,1	3,556
122	(2R,3R)-3-(5-(4-(1-azetidilcarbonil)-3-fluorofenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil- N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (2R,3R)	525,1	3,473

Ejemplos 123 a 125

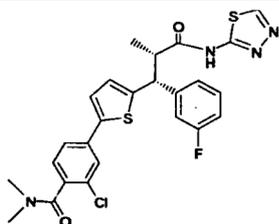
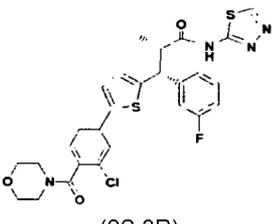
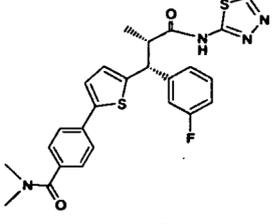
5 De una manera similar al Ejemplo 43, los Ejemplos 123-125 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 94, (2S,3S)-3-(5-bromotiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il) propanamida y los ácidos arilborónicos correspondientes. (Todos los compuestos tienen la configuración (2S,3S)).

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
123	2-cloro-4-(5-((1S, 2S)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N, N-dimetilbenzamida	 (2S,3S)	529,1	3,488
124	(2S,3S)-3-(5-(3-cloro-4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (2S,3S)	571,1	3,473

125	4-(5-((1S,2S)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-thiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N, N-dimetilbenzamida	 (2S,3S)	495	3,360
-----	--	---	-----	-------

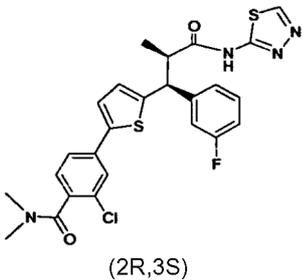
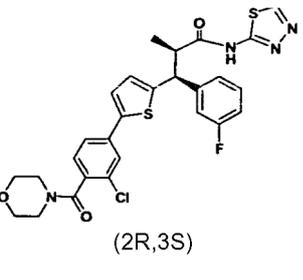
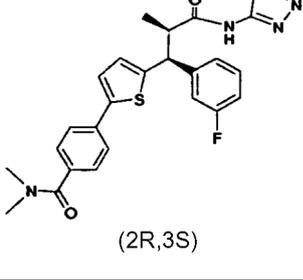
Ejemplos 126 a 128

5 De una manera similar al Ejemplo 43, los Ejemplos 126 a 128 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 95, (2S,3R)-3-(5-bromotiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida y los ácidos arilborónicos correspondientes. (Todos los compuestos tienen la configuración (2S,3R)).

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
126	2-cloro-4-(5-((1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N, N-dimetilbenzamida	 (2S,3R)	529	3,555
127	(2S,3R)-3-(5-(3-cloro-4-(4-morfolinilcarbonyl)fenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (2S,3R)	571	3,538
128	4-(5-((1R,2S)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N, N-dimetilbenzamida	 (2S,3R)	495	3,411

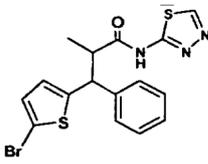
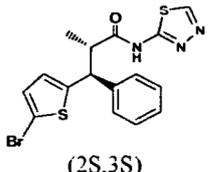
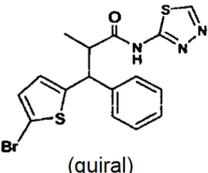
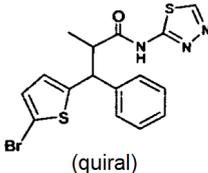
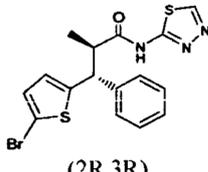
Ejemplos 129 a 131

10 De una manera similar al Ejemplo 43, los Ejemplos 129 a 131 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 96, (2R,3S)-3-(5-bromotiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida, y los ácidos arilborónicos correspondientes. (Todos los compuestos tienen la configuración (2R,3S)).

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
129	2-cloro4-(5-(1S,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 (2R,3S)	529	3,548
130	(2R,3S)-3-(5-(3-cloro-4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-3-(3-fluorofenil)-2-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (2R,3S)	571	3,543
131	4-(5-((1S,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2-tienil)-N,N-dimetilbenzamida	 (2R,3S)	495	3,421

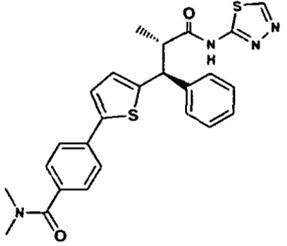
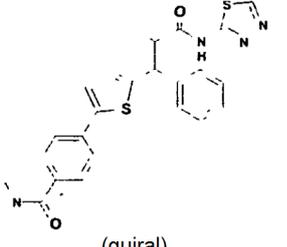
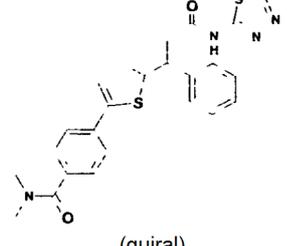
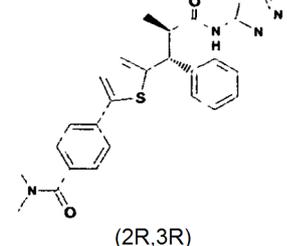
Ejemplos 132 a 136

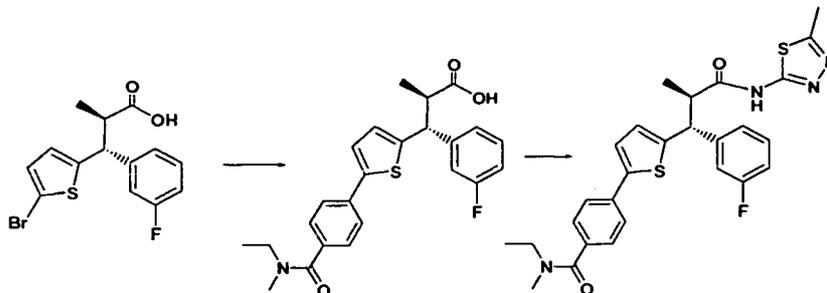
- 5 De una manera similar al Ejemplo 1, los Ejemplos 132 a 136 se prepararon mediante las reacciones de amidación de los ácidos de las Preparaciones (8b), (10a), (10b), (10c) y (10d) con 1,3,4-tiadiazol-2-amina, respectivamente. Los Ejemplos 133-136 con ópticamente puros. La estereoquímica absoluta de los Ejemplos 133 y 138 que se determinó, se muestra en la Tabla. El Ejemplo 132 es una mezcla diastereomérica 1:1.

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
132	3-(5-bromo-2-tienil)-2- metil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida		408, 410	3,596
133	(2S,3S)-3-(5-bromo-2- tienil)-2-metil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2- ilpropanamida	 (2S,3S)	407,9, 409,9	3,570
134	3-(5-bromo-2-tienil)-2- metil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (quiral)	407,9, 409,9	3,545
135	3-(5-bromo-2-tienil)-2- metil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 (quiral)	407,9, 409,9	3,548
136	(2R,3R)-3-(5-bromo-2- tienil)-2-metil-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2- ilpropanamida	 (2R,3R)	408, 409,9	3,565

Ejemplos 137 a 140

5 De una manera similar al Ejemplo 43, los Ejemplos 137 a 140 se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki de los Ejemplos 133, 134, 135 y 136 con ácido 4-(dimetilcarbamoil)fenilborónico. Todos los compuestos son ópticamente puros. Las estereoquímica absoluta de los Ejemplos 137 y 140 que se determinó, se muestra en la Tabla.

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
137	N,N-dimetil- 4-(5-((1S,2S)-2- metil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4- tiadiazol-2-ilamino) propil)-2-tienil) benzamida	 <p>(2S,3S)</p>	477,2	3,311
138	N,N-dimetil-4-(5-(2- metil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4- tiadiazol-2- ilaminolpropil)-2-tienil)benzamida	 <p>(quiral)</p>	477,1	3,366
139	N,N-dimetil-4-(5-(2- metil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4- tiadiazol-2-ilamino) propil)-2-tienil) benzamida	 <p>(quiral)</p>	477,1	3,371
140	N,N-dimetil- 4-(5-((1 R,2R)-2- metil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4- tiadiazol-2-ilamino) propil)-2-tienil) benzamida	 <p>(2R,3R)</p>	477,1	3,296

Ejemplo 141**N-Etil-4-(5-((1R,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-3-oxopropil)-2-tienil)-N-metilbenzamida****5 Etapa 1**

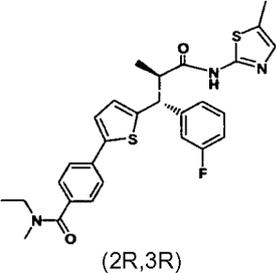
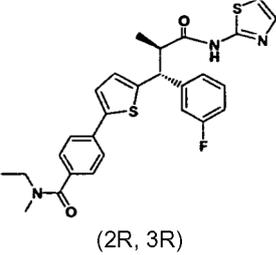
Un vial de centelleo se cargó con el compuesto del título del Ejemplo 97, ácido (2R,3R)-3-(5-bromotiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (200 mg, 0,583 mmol), ácido 4-(etil(metil)carbamoil)fenilborónico (241 mg, 1,165 mmol) y una solución acuosa 2 M de K₂CO₃ (1,165 ml, 2,331 mmol) en DMF (4 ml). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. A esta solución se le añadió tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (67,3 mg, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min más, después se cerró herméticamente y se calentó en un calentados (Agitador de placa caliente *Oprichem*) a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se recogió en una solución 1 N de NaOH y DCM. La fase acuosa se ajustó un pH de 3 - 4 con HCl concentrado. La solución ácida acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (2R,3R)-3-(5-(4-(etil(metil)carbamoil)fenil)tiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metilpropanoico en forma de una goma (120 mg). CL/EM (m/z) 426,16 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,475 min.

Etapa 2

A una solución del compuesto de la Etapa 1, ácido (2R,3R)-3-(5-(4-(etil(metil)carbamoil)fenil)tiofen-2-il)-3-(3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (30 mg, 0,071 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadieron HOBt (21,59 mg, 0,141 mmol) y EDC (27,0 mg, 0,141 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (24,36 mg, 0,212 mmol) seguido de Base de Hunig (0,043 ml, 0,247 mmol). La reacción se agitó a 75 °C durante 18 h. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC prep. [C18; Luna 5 micras; 21 x 100 mm; 20 ml/min; longitud de onda 220; gradiente disolvente B del 60 al 100% (agua / MeOH / TFA 10:90:0,1) en 12 min. con retención de 3 min. Se realizó a Tr = 10,379 min.] para proporcionar el compuesto del título del Ejemplo 141 en forma de un sólido de color blanco (14 mg, rendimiento del 37,6%). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,67 (2 H, d, J = 8,56 Hz) 7,41 (2 H, t, J = 8,06 Hz) 7,34 (1 H, d, J = 3,53 Hz) 7,17-7,29 (2 H, m) 7,11 - 7,17 (1 H, m) 7,09 (1 H, d, J = 3,78 Hz) 6,82 - 6,92 (1 H, m) 4,47 (1 H, d, J = 11,3 Hz) 3,52 - 3,63 (1 H, m) 3,44 - 3,52 (1 H, m) 3,34 (1 H, d, J = 9,06 Hz) 3,03 (3 H, d, J = 24,93 Hz) 2,60 (3 H, s) 1,30 (3 H, d, J = 6,80 Hz) 1,11-1,26 (3 H, m). EM IEN (m/z) 523,2 [(M+H)⁺]; Tr de HPLC: 3,625 min.

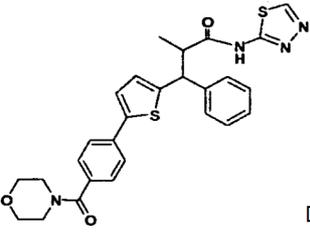
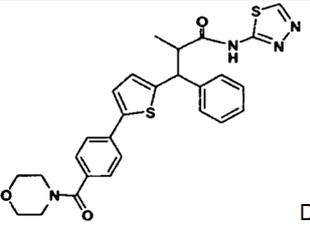
Ejemplos 142 y 143

De una manera similar al Ejemplo 1, los Ejemplos 142-143 se prepararon mediante las reacciones de amidación del ácido del Ejemplo 141 - Etapa 1 con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina y tiazol-2-amina, respectivamente.

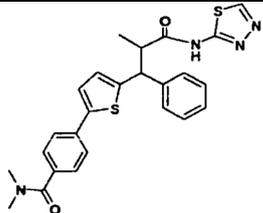
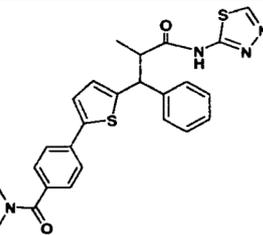
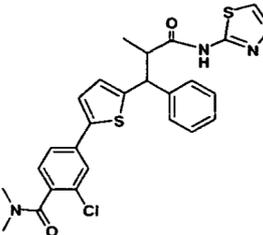
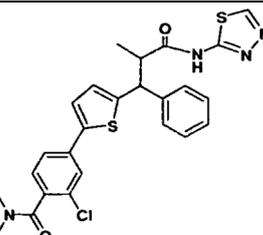
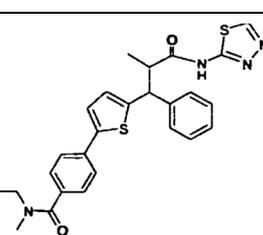
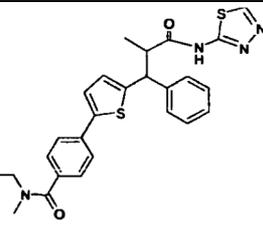
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
142	N-etil-4-(5-((1R,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-((5-metil-1,3-tiazol-2-il) amino)-3-oxopropil)-2-tienil)-N-metilbenzamida	 (2R,3R)	522,2	3,760
143	N-etil-4-(5-((1R,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3-(1,3-tiazol-2-il amino)propil)-2-tienil)-N-metilbenzamida	 (2R, 3R)	508,2	3,610

Ejemplos 144 a 151

- 5 De una manera similar al Ejemplo 43, la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto del título del Ejemplo 132 y los ácidos borónicos correspondientes proporcionaron los productos de acoplamiento en forma de pares diastereoméricos. Cada par diastereomérico se separó por HPLC prep. para dar los compuestos del título de los Ejemplos 144-151. (Todos los compuestos son racémicos).

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
144	2-metil-3-(5-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 Diastereómero 1	519,2	3,663
145	2-metil-3-(5-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-2-tienil)-3-fenil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilpropanamida	 Diastereómero 2	519,2	3,381

(Continuación)

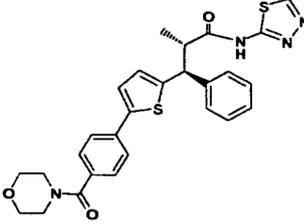
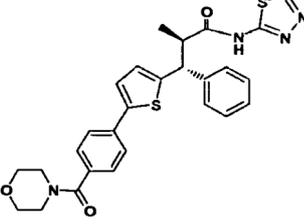
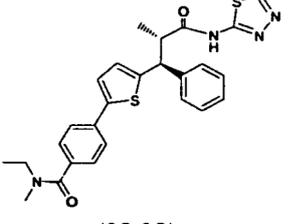
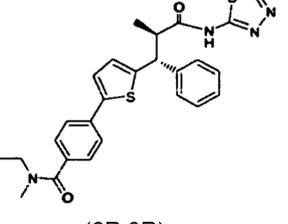
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
146	N,N-dimetil- 4-(5-(2-metil-3-oxo-1-fenil- 3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2- tienil)benzamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 1</p>	477,1	3,326
147	N,N-dimetil- 4-(5-(2-metil-3-oxo-1-fenil- 3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2- tienil)benzamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 2</p>	477,1	3,413
148	2-cloro-N, N-dimetil-4-(5-(2-metil-3-oxo-1- fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino) propil)-2-tienil) benzamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 1</p>	511	3,478
149	2-cloro-N, N-dimetil-4-(5-(2-metil-3-oxo-1- fenil-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino) propil)-2-tienil) benzamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 2</p>	511	3,556
150	N-etil-N-metil- 4-(5-(2-metil-3-oxo-1-fenil- 3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2- tienil)benzamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 1</p>	491,1	3,456
151	N-etil-N-metil- 4-(5-(2-metil-3-oxo-1-fenil- 3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)propil)-2- tienil)benzamida	 <p style="text-align: right;">Diastereómero 2</p>	491,1	3,528

Ejemplo 152 a 155

De una manera similar a la de la separación quiral del Ejemplo 98 para dar los Ejemplos 106 y 107, los compuestos del título de los siguientes ejemplos se resolvieron en los enantiómeros correspondientes usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC).

- 5 El Ejemplo 144 se resolvió en los Ejemplos 152 y 153. HPLC analítica (Columna: Chiralpak AD, CO₂/EtOH 65:35, Caudal: 2 ml/min, Detección: 305 nm) Tiempos de Retención: enantiómero (2S,3S) (Ejemplo 152), 14,19 min (ee >99,9%); enantiómero (2R,3R) (Ejemplo 153), 16,17 min (ee >98%).

- 10 El Ejemplo 150 se resolvió en los Ejemplos 154 y 155. HPLC analítica (Columna: Chiralpak AS, CO₂/MeOH 70:30, Caudal: 2 ml/min, Detección: 300 nm) Tiempos de Retención: enantiómero (2S,3S) (Ejemplo 154), 14,32 min (ee >99,9%); enantiómero (2R,3R) (Ejemplo 155), 22,07 min (ee >99,9%).

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	EM [m/z (M+H)]	Tr de HPLC: minuto
152	(2R,3R)-2-metil- 3-(5-(4-(4- morfolinilcarbonil) fenil)-2-tienil)-3- fenil-N-1,3,4- tiadiazol-2-ilpropanamida	 (2S,3S)	519	3,245
153	N-etil-N-metil- 4-(5-((1 S,2S)-2- metil-3-oxo-1-fenil-3-(1,3,4- tiadiazol-2-ilamino) propil)-2-tienil) benzamida	 (2R,3R)	519,1	3,250
154	N-etil-N-metil- 4-(5-((1 R,2R)-2- metil-3-oxo-1- fenil-3-(1,3,4- tiadiazol-2-ilamino) propil)-2-tienil) benzamida	 (2S,3S)	491,1	3,445
155	(2S,3S)-2-metil- 3-(5-(4-(4- morfolinilcarbonil) fenil)-2-tienil)-3- fenil-N-1,3,4- tiadiazol-2-ilpropanamida	 (2R,3R)	491,1	3,443

Actividad biológica

Se facilita la actividad de AP-1 de los ejemplos 1 a 155, siendo CE_{50} de AP-1 inferior a 1 μ M. También se facilitan los valores de inhibición máxima de AP-1 adjuntos. Si la CE_{50} de AP-1 es mayor de 1 μ M y/o la inhibición máxima es inferior al 20 %, se da la afinidad de unión (K_i) al receptor de glucocorticoides (GR).

- 5 Los datos presentados a continuación se obtuvieron usando los ensayos a los que se hace referencia en la tabla a continuación y descritos en el presente documento en la sección de ENSAYOS citada anteriormente.

Nº de ejemplo	GR (K_i ,nM) (ensayo de unión a GR (I) ^a)	GR (% de RBA* a 10 μ M) (ensayo de unión a GR (II) ^b)	CE_{50} de AP-1, nM (Ensayo de transrepresión celular)	% de Inh. máx. de AP-1 (Ensayo de transrepresión celular)
1		6,40		
2		10,10		
3	3,66			
4	6,97			
5			18,70	89,86
6		501,50		
7		160,70		
8				
9	24,55	49,70		
10			699,60	39,98
11		7,40		
12		6,10		
13			245,20	42,20
14			62,91	46,02
15		14,70		
16		90,40		
17		112,20		
18		37,20		
19	2,93			
20		152,00		
21			40,45	23,95
22		477,30		
23			142,20	29,42
24		16,30		
25		73,40		
26			316,10	41,43
27		52,80		
28		186,70		

ES 2 382 913 T3

(Continuación)

Nº de ejemplo	GR (Ki,nM) (ensayo de unión a GR (I) ^a)	GR (% de RBA* a 10 µM) (ensayo de unión a GR (II) ^b)	CE50 de AP-1, nM (Ensayo de transrepresión celular)	% de Inh. máx. de AP-1 (Ensayo de transrepresión celular)
29	7,69			
30			48,99	39,36
31			21,53	46,75
32			73,92	43,12
33			24,02	37,67
34				
35	5,75			
36	1,46			
37	53,49			
38			8,43	23,10
39			18,81	44,23
40			5,36	37,26
41			6,50	65,52
42			11,63	42,89
43			10,69	38,40
44	0,89			
45			5,88	51,02
46	11,71			
47			3,71	39,94
48	17,35			
49	3,58			
50			13,20	39,62
51	79,65			
52			12,07	38,47
53	151,80			
54			9,45	62,42
55	36,76			
56	1,21			
57	2,39			
58	29,24			
59	66,95			

ES 2 382 913 T3

(Continuación)

Nº de ejemplo	GR (Ki,nM) (ensayo de unión a GR (I) ^a)	GR (% de RBA* a 10 µM) (ensayo de unión a GR (II) ^b)	CE50 de AP-1, nM (Ensayo de transrepresión celular)	% de Inh. máx. de AP-1 (Ensayo de transrepresión celular)
60	160,50			
61	100,60			
62	87,59			
63	565,20			
64			3,04	53,84
65			7,00	49,65
66			5,16	50,37
67			12,84	51,23
68			7,31	49,38
69	1,03			
70			833,30	22,97
71	1,51			
72	29,84			
73	6,13			
74	2,24			
75	1,52			
76	27,03			
77	4,19			
78	24,47			
79			30,34	42,56
80			34,73	33,59
81	4,32			
82	2,66			
83			16,65	32,70
84	5,06			
85	2,74			
86			53,94	36,20
87			8,49	41,07
88			15,70	43,56
89			2,41	36,74
90			20,57	32,70
91	4,59			

ES 2 382 913 T3

(Continuación)

Nº de ejemplo	GR (Ki,nM) (ensayo de unión a GR (I) ^a)	GR (% de RBA* a 10 µM) (ensayo de unión a GR (II) ^b)	CE50 de AP-1, nM (Ensayo de transrepresión celular)	% de Inh. máx. de AP-1 (Ensayo de transrepresión celular)
92	1,14			
93	2,79			
94	4,11			
95	0,76			
96			71,09	27,36
97	1,96			
98			15,76	55,31
99			279,00	49,36
100			8,80	50,60
101			575,90	51,00
102			10,64	52,60
103			879,30	49,86
104			38,68	49,53
105			446,40	48,50
106	2,44			
107			15,88	52,51
108	5,39			
109			8,39	57,47
110			24,61	47,00
111			21,21	53,26
112			18,46	53,98
113			17,88	37,84
114			45,45	36,56
115			31,00	39,12
116			67,66	40,77
117			14,37	56,55
118			61,60	55,28
119			22,71	47,56
120			22,92	42,90
121			66,84	28,67
122	1,91			
123	7,16			

ES 2 382 913 T3

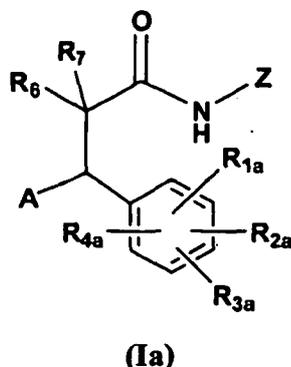
(Continuación)

Nº de ejemplo	GR (Ki,nM) (ensayo de unión a GR (I) ^a)	GR (% de RBA* a 10 µM) (ensayo de unión a GR (II) ^b)	CE50 de AP-1, nM (Ensayo de transrepresión celular)	% de Inh. máx. de AP-1 (Ensayo de transrepresión celular)
124	7,27			
125	5,71			
126	220,00			
127	148,30			
128	277,30			
129	157,70			
130	160,30			
131	235,80			
132	3,20			
133	4,85			
134	1,06			
135	1,25			
136	1,98			
137	4,73			
138	360,40			
139	258,60			
140			15,19	54,06
141			62,20	45,96
142	3,20			
143			16,86	63,62
144			5,98	49,49
145			64,61	25,24
146			14,58	59,12
147			167,70	48,44
148			24,62	51,50
149			216,50	54,20
150			17,51	57,18
151			203,30	48,08
152	4,85			
153			11,96	63,60
154	2,15			
155			8,27	61,47

* % de RBA = % de afinidad de unión relativa a dexametasona

REIVINDICACIONES

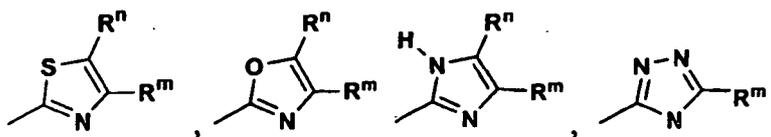
1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia),



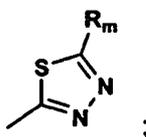
o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente del mismo, en la que:

5 A es tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo o pirimidinilo, cada grupo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos, R₁, R₂, R₃ y/o R₄;

Z se selecciona entre



y



10

R^m y Rⁿ, en cada aparición, se seleccionan independientemente entre (i) hidrógeno, halógeno, cicloalquilo, ciano, haloalquilo, tioalquilo, -CO₂R₂₃, -NR₂₃R₂₄, -C(=O)R₂₃, -C(O)N(R₂₃)(R₂₄), OR₂₃, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo; o (ii) R^m y Rⁿ, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, condensado de 5 a 7 miembros;

15 R₁, R₂, R₃, R₄, R_{1a}, R_{2a}, R_{3a}, y R_{4a} se seleccionan independientemente entre (i) hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, SR₁₀, SO₂R₁₂, OR₁₀, SO_pNR₁₀R₁₁ y NR₁₀R₁₁; y/o (ii) alqueno C₀₋₃ sustituido con un grupo opcionalmente sustituido, seleccionado entre fenilo y un heterociclo o heteroarilo de 5 a 7 miembros;

R₆ se selecciona entre alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, ciano y cicloalquilo C₃₋₇;

20 R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇; o R₆ y R₇ se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₇;

R₁₀ y R₁₁, en cada aparición, se seleccionan independientemente entre (i) hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido y -SO₂(alquilo C₁₋₄); y/o (ii) cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo, arilo y heteroarilo, cada uno es un grupo opcionalmente sustituido; y/o (iii) R₁₀ se toma junto con R₁₁ y el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos para formar un heteroarilo o heterociclo de 4 a 6 miembros, cada grupo está opcionalmente sustituido;

25 R₁₂, en cada aparición, se selecciona independientemente entre un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo, arilo y heteroarilo; y

R₂₃ y R₂₄, en cada aparición, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, C(=O)alquilo, CO₂(alquilo), SO₂alquilo, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, amino, arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo;

p es 1 ó 2; y

en los que, a menos que se especifique otra cosa, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono;

la expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano, oxo, OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquil)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, -SO₃H, -PO(OH)₂, -OC(O)R_a, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alqueno C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alqueno C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alqueno C₁₋₄)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a y R_b se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alqueno, CO₂H, CO₂(alquilo), cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilo, un heterociclo de cuatro a siete miembros o un heteroarilo de cinco a seis miembros, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden unirse para formar un heterociclo o heteroarilo, y R_c se selecciona entre los mismos grupos que R_a y R_b, pero no es hidrógeno;

el término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace;

el término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace;

el término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono; el término "cicloalquilo" se refiere a anillos hidrocarburo totalmente saturados y parcialmente insaturados de 3 a 9 átomos e incluye anillos tales que tienen cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquil)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alqueno C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alqueno C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alqueno C₁₋₄)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a, R_b y R_c son como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos;

el término "arilo", individualmente o como parte de otro grupo, se refiere a fenilo, bifenilo, fluorenilo, 1-naftilo y 2-naftilo e incluye anillos tales que tienen cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano, OR_a, SR_a, (=S), SO₃H, -NR_aR_b, -N(alquil)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alqueno C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alqueno C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alqueno C₁₋₄)CO₂R_b, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a, R_b y R_c son como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos;

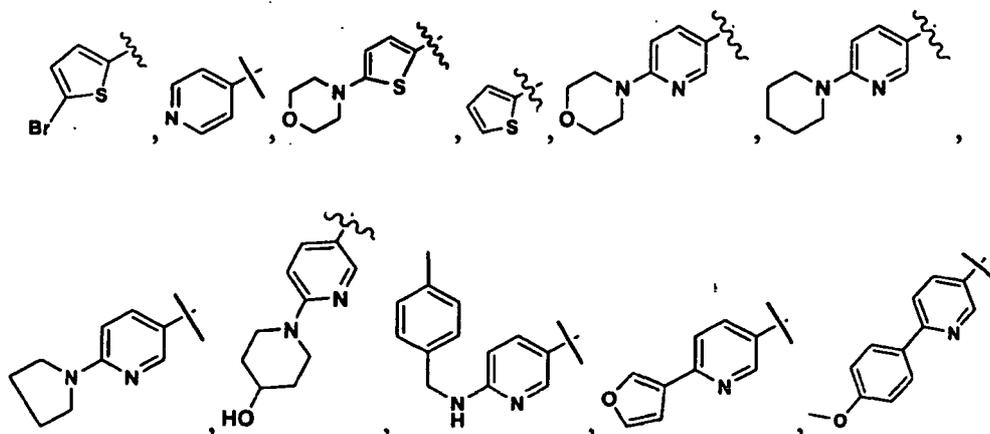
el término "heterociclo" se refiere a grupos monocíclicos no aromáticos, sustituidos y no sustituidos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo O, S o N; en el que cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o inferior, y con la condición adicional de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono; en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados; en el que los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados y el grupo heterociclo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible y puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, nitro, ciano, oxo (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquilo)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c, -SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alqueno C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alqueno C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alqueno C₁₋₄)CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a, R_b y R_c son como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos; y cuando un heterociclo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo está a su vez opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo(C₁₋₄), alqueno(C₂₋₄), alquino(C₂₋₄), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₃⁺, SO₂(alquilo C₁₋₄), C(=O)(alqueno C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alqueno C₁₋₄)NH(alquilo), C(=O)(alqueno C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂ y/o fenilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los grupos anteriores y, cuando lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido adicionalmente con =O;

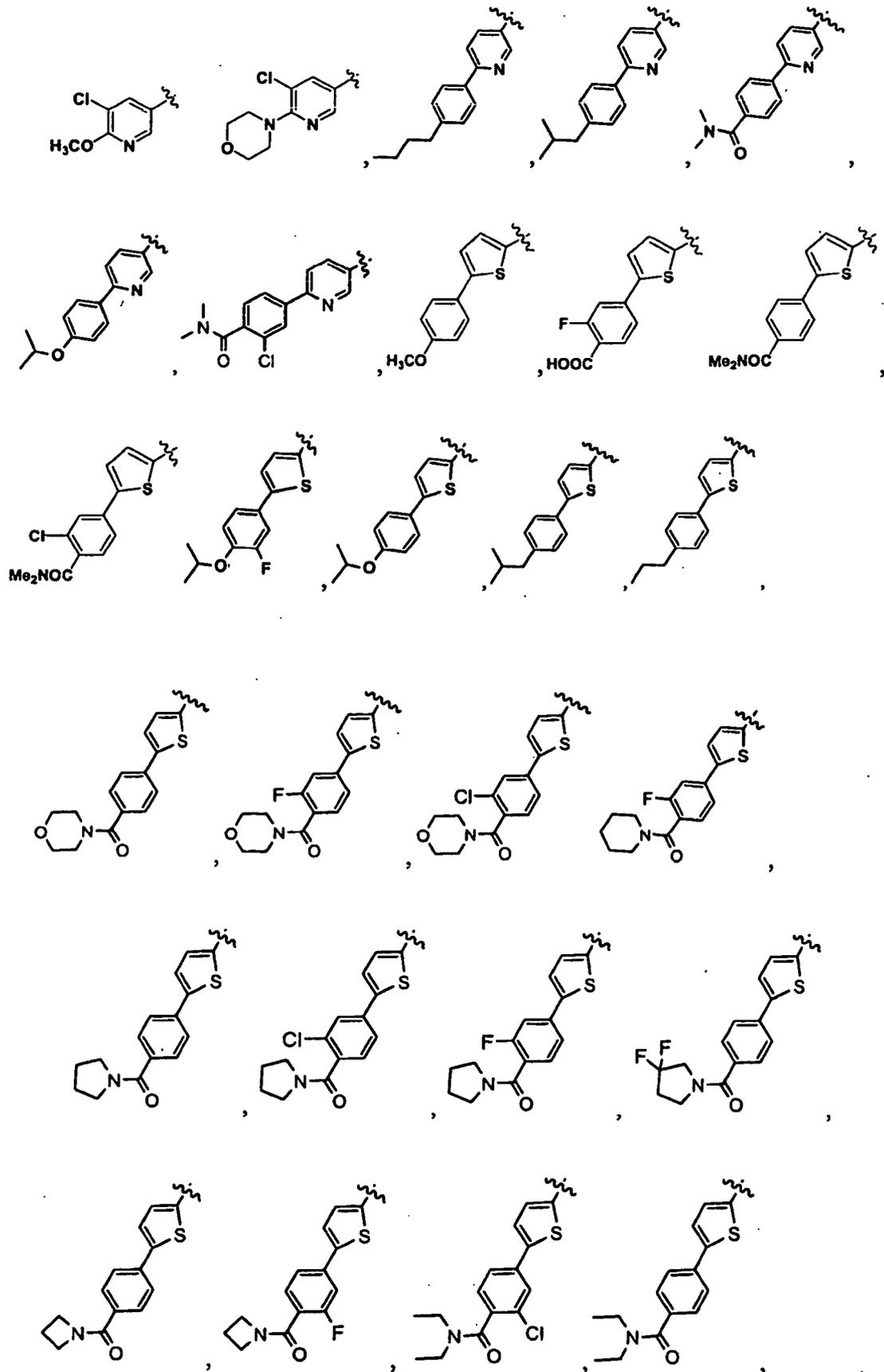
el término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos sustituidos y sin sustituir de 5 ó 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 ó 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo O, S o N en al menos uno de los anillos; en el que cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo

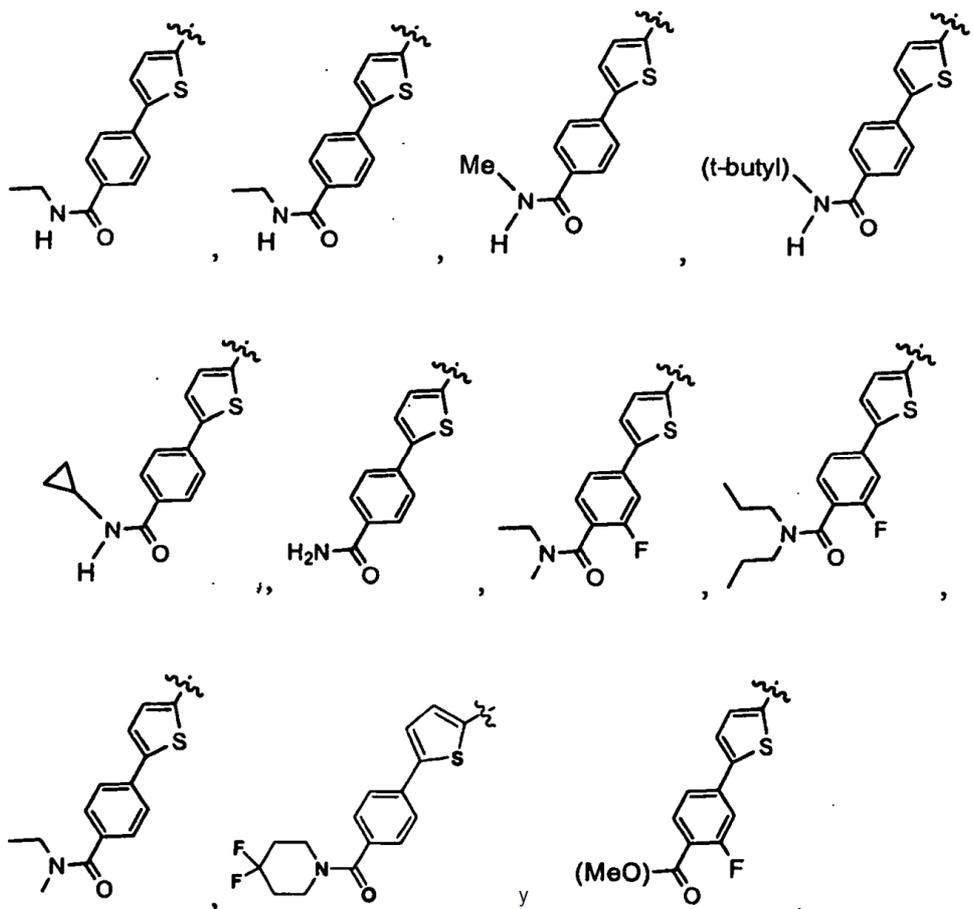
puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o inferior y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono; y en el que los anillos condensados que completan los grupos bicyclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados, y los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados; y en el que los grupos heteroarilo que son bicyclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos; y en el que el grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo; y en el que el sistema de anillo heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, nitro, ciano, OR_a , SR_a , (=S), $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{N}(\text{alquilo})_3^+$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$, $-\text{SO}_2\text{R}_c$, $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{O}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, SO_3H , $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{CO}_2\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alqueno } \text{C}_{1-4})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$, $-\text{CO}_2(\text{alqueno } \text{C}_{1-4})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$, $-\text{NR}_a(\text{alqueno } \text{C}_{1-4})\text{CO}_2\text{R}_b$, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R_a , R_b y R_c son como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos; y cuando un heteroarilo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo está a su vez opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo (C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}), alquinilo(C_{2-4}), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , $\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, OCF_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})_3^+$, $\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{alqueno } \text{C}_{1-4})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})(\text{alqueno } \text{C}_{1-4})\text{NH}(\text{alquilo})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{alqueno } \text{C}_{1-4})\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})_2$ y/o fenilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los grupos anteriores y según la valencia lo permita, si dicho anillo opcional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido adicionalmente con =O; cuando se hace referencia a un grupo alqueno sustituido o alquinilo sustituido, entonces los grupos están sustituidos con de uno a tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es tienilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre halógeno, alcoxi, morfolinilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con OH, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ (fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}), pirrolidinilo, furilo y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre halógeno, alcoxi, alquilo C_{1-6} , CO_2R_{10} o $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$; y n es 0, 1 ó 2.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A se selecciona entre



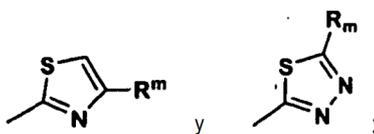




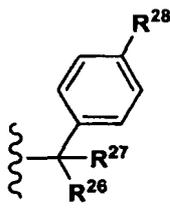
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_{1a} , R_{2a} , R_{3a} y R_{4a} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Z se selecciona entre



R^m es hidrógeno, $-CO_2R_{23}$, $-C(O)N(R_{23})(R_{24})$, o



10

R_{23} y R_{24} , en cada aparición, se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; o R_{23} y R_{24} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros; R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo; o R^{26} y R^{27} se combinan para formar $=O$; y R^{28} es alcoxi C_{1-4} ; halógeno, pirimidinilo,

isoxazolilo, pirazolilo o piridinilo, cada grupo opcionalmente sustituido con hidrógeno, morfolinilo, alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

5 R₆ se selecciona entre alquilo C₁₋₄; y

R₇ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionado de una enfermedad metabólica y una enfermedad inflamatoria o inmunitaria.

10 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

15 9. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un inmunosupresor, un agente anticancerígeno, un agente antiviral, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-fúngico, un antibiótico, un agente anti-hiperproliferación vascular, un agente antidepresivo, un agente hipolipemiente, un agente modulador de lípidos, un agente antidiabético, un agente anti-obesidad, un agente anti-hipertensivo, un inhibidor de la agregación plaquetaria, y/o un agente antiosteoporosis, siendo el agente antidiabético 1, 2, 3 o más de una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista de PPAR γ , un agonista doble de PPAR α/γ , un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DP4, un inhibidor de aP2, un agente sensibilizador a la insulina, un péptido-1 similar a glucacón (GLP-1), insulina y/o una meglitinida, siendo el agente anti-obesidad un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un agonista de receptor tiroideo, un inhibidor de aP2 y/o un agente anoréxico, siendo el agente hipolipemiente un inhibidor de MTP, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un derivado del ácido fibríco, un regulador por incremento de la actividad de receptor de LDL, un inhibidor de lipoxigenasa, o un inhibidor de ACAT, siendo el agente anti-hipertensivo un inhibidor de ACE, antagonista de receptor de angiotensina II, inhibidor de NEP/ACE, bloqueantes de los canales de calcio y/o bloqueante β -adrenérgico.

20