

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 384**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01) **A61K 31/426** (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01) **A61K 31/4196** (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01) **A61K 31/4164** (2006.01)

C07D 241/24 (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)

C07D 249/10 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 277/68 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07C 237/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2008 E 08782284 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2173717**

54 Título: **Nuevos activadores de glucoquinasa y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

27.07.2007 US 952273 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.06.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**SHI, YAN;
CHENG, PETER, T., W.;
WANG, YING y
RYONO, DENIS, E.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 408 384 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

Nuevos activadores de glucoquinasa y procedimientos de uso de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de amida que son activadores de la enzima glucoquinasa y de este modo son útiles en el tratamiento de diabetes, y al uso de estos compuestos en un procedimiento para tratar diabetes, especialmente la diabetes de Tipo II.

Antecedentes de la invención

10 La enzima glucoquinasa (GK), que se encuentra principalmente en las células β del páncreas y en las células parenquimales del hígado, cataliza la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato, que es la primera etapa en el metabolismo de la glucosa. La glucoquinasa también es una enzima que controla la velocidad del metabolismo de la glucosa en las células β del páncreas y en las células parenquimales del hígado, que desempeñan un papel importante en la homeostasis de la glucosa en todo el organismo.

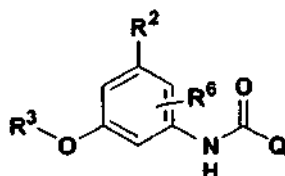
15 Liag, Y. y col., (Biochem. J., 309: 167-173 (1995)) indican el hallazgo de que la diabetes de Tipo II (comienzo en la madurez) de los jóvenes (MODY-2) está causada por la pérdida de mutaciones funcionales en el gen de la glucoquinasa, lo que sugiere que la glucoquinasa también funciona como un sensor de la glucosa en seres humanos. De este modo, los compuestos que activan la glucoquinasa y que por lo tanto aumentan la sensibilidad del sistema sensor de la glucoquinasa y por lo tanto producen un aumento en la secreción de insulina serán útiles en el tratamiento de la hiperglucemia y de la diabetes de Tipo II. En el documento WO 2007/061923 A se desvelan compuestos que se pueden usar para activar la glucoquinasa.

20 Se ha demostrado que los activadores de glucoquinasa son eficaces en la potenciación de: 1) el efecto de la glucosa en la liberación de insulina a partir de islotes pancreáticos aislados de ratas y de seres humanos, y 2) la inducción de glucosa por la glucoquinasa en islotes pancreáticos en islotes de ratas cultivados aislados (por ejemplo, Matschinsky, F.M. y col., Diabetes, 55:1 (2006), y Matschinsky, F.M. y col., eds., Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics, Karger, publ., Capítulo. 6, páginas 360-378 (2004)). En estudios en modelos animales diabéticos, se ha demostrado que los activadores de glucoquinasa estimulan la liberación de insulina, mejoran la síntesis de glucógeno y reducen la producción de glucosa hepática en los estudios con elementos de fijación pancreática. De forma importante, se ha demostrado que los activadores de glucoquinasa disminuyen los niveles de glucosa en sangre dependientes de dosis en diferentes modelos animales estándar con diabetes de tipo 2, tales como ratón *ob/ob*, ratón *db/db* y rata Zucker *falfa* en estudios de una sola dosis aguda y también mejoraban de forma eficaz la excursión de la glucosa tanto en ratones C57/BL6J normales como en ratones *ob/ob* en los ensayos orales de tolerancia a la glucosa (por ejemplo, en Matschinsky, F.M. y Kohl., eds., Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics, Karger, publ., Capítulo. 6, páginas 360-378 (2004) así como en Fyfe, M.C. y Kohl., Diabetologia, 50: 1277 (2007)).

35 También se ha demostrado la eficacia antidiabética de los activadores de glucoquinasa en modelos animales crónicos con diabetes de tipo II. Por ejemplo, en un estudio de 9 días en ratones *ob/ob*, un activador de la glucoquinasa mejoró el perfil global de glucosa mientras que mostraba efectos antihiper glucémicos comparables en los ensayos orales de tolerancia a la glucosa al inicio y al final del estudio (Fyfe, M.C. y col., Diabetologia, 50: 1277 (2007)). En otro ejemplo, en un estudio crónico de 40 semanas, un activador de la glucoquinasa evitó el desarrollo de hiperglucemia en ratones con obesidad inducida por dieta que eran intolerantes a la glucosa. Los ratones con obesidad inducida por dieta tratados con un activador de glucoquinasa mostraron una marcada mejoría en la excursión de la glucosa en un ensayo oral de tolerancia a la glucosa al final del estudio en relación con el grupo de control (Matschinsky, F.M. y col., eds., Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics, Karger, publ., Capítulo 6, páginas 360-378 (2004)).

Sumario de la invención

45 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la estructura I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y todos los estereoisómeros de los mismos, incluyendo enantiómeros y diastereómeros de los mismos;

en la que Q es R¹ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales elegidos independientemente entre R⁴ y R⁵ que pueden ser iguales o diferentes;

R¹ es un anillo de heteroarilo monocíclico o bicíclico, que contiene un átomo de nitrógeno adyacente al carbono del anillo unido al carbonilo y que posee un átomo de nitrógeno adicional, y cuando los sustituyentes están unidos a un átomo de N del anillo, no se forma un centro de nitrógeno cuaternario;

R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre alquilo, arilalquilo, alcocarbonilo, o carboxilo;

R⁶ es H;

R⁷ y R⁸ (independientemente del grupo del que forma parte cada uno) son iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, o R⁷ y R⁸ se ciclan en conjunto para formar un heterociclo de 3 a 7 miembros;

R⁹ (independientemente del grupo del que forma parte) está seleccionado independientemente entre H, alquilo, arilo, o arilalquilo;

R¹⁰ (independientemente del grupo del que forma parte) está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

R² es Y-Z-;

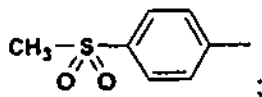
Z es O o un enlace;

Y es alquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo C₁₋₆;

en el que cada Y independientemente está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos R¹²;

cada R¹² está seleccionado independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃-aF_a, CN, NO₂ NH₂, alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, -COOH, OH, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, -S-R¹⁰, -S(O)-R¹⁰, -SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -CO₂R⁹, -C(O)N⁷R⁸, amida unida a N (-NR⁷C(O)R⁹), sulfonamida unida a N (-NR⁹SO₂R¹⁰), carbamato unido a N (-NR⁸CO₂R¹⁰), carbamato unido a O (-OCONR⁷R⁸), urea unida a N (-NR⁹C(O)NR⁷R⁸), -(CH₂)_p-PO(OR⁷)(OR⁸), -(CH₂)_p-PO(OR⁷)R⁸, -(CH₂)_p-O-PO(OR⁷)R⁸, -(CH₂)_p-O-PO-(R⁷)R⁸, -(CH₂)_p-P(O)R⁷R⁸, arilo, heteroarilo, o heterociclilo;

R³ es



cada a es un número entero seleccionado independientemente entre 1, 2, 3; y

p es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 o 2

en la que "cicloalquilo" incluye grupos de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado (que contiene 1 o 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos.

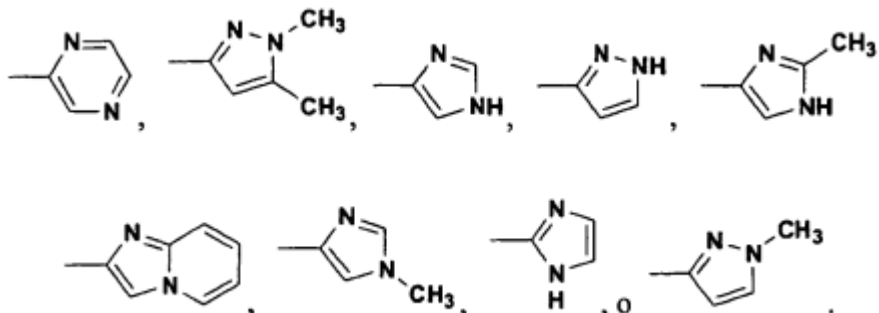
Mediante la expresión "seleccionado independientemente entre" se refiere al uso de la misma variable o denominación del sustituyente más de una vez en la misma molécula y cada dicho uso es independiente el uno del otro, por ejemplo,

- (1) R⁷ y/o R⁸ usados más de una vez en la misma molécula;
o (2) R⁹ y/o R¹⁰ usados más de una vez en la misma molécula.

Preferentemente, en los compuestos de fórmula I,

Q es un anillo R¹ que es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o Q es un anillo R¹ que es un heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros.

Los ejemplos de anillos de heteroarilo Q preferentes incluyen, pero no se limitan a

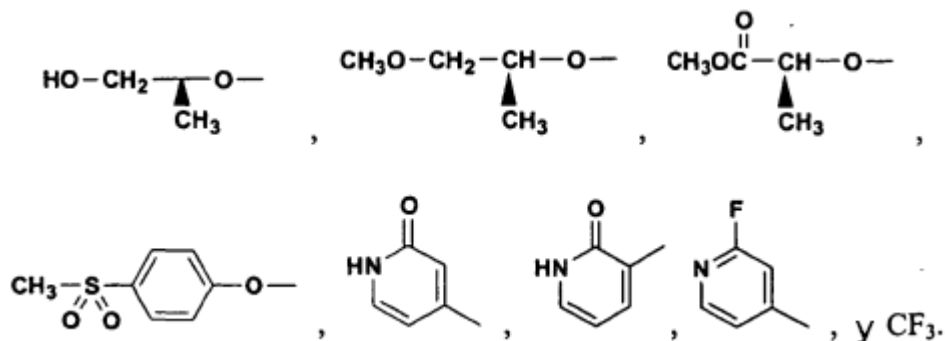


R² es preferentemente Y-Z- en el que

Z es preferentemente O o un enlace; y

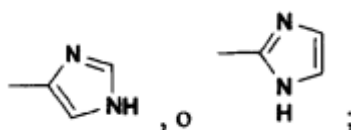
Y es alquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo C₁₋₆.

Los ejemplos de grupos R² preferentes incluyen, pero no se limitan a,



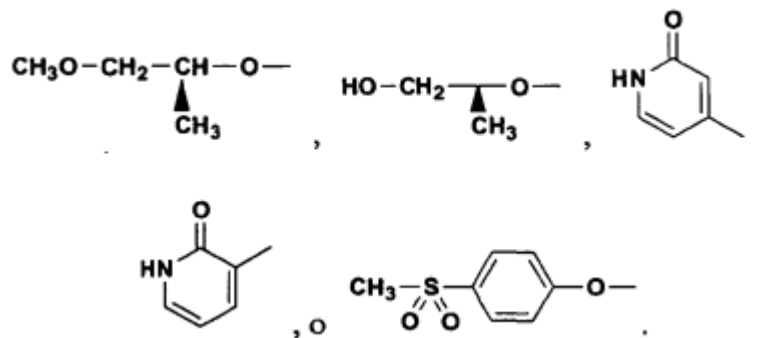
Son más preferentes los compuestos de fórmula I en la que

R¹ es

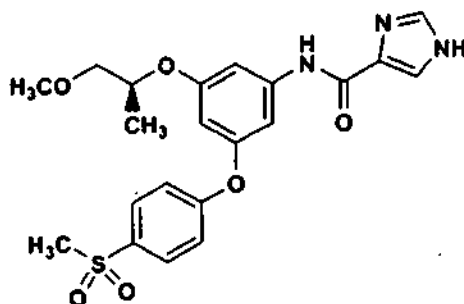


5

y R² es



Un ejemplo de un compuesto preferente de acuerdo con la presente invención, incluye, pero no se limita al siguiente:



- 10 Los compuestos de la presente invención activan o potencian la actividad de la enzima glucoquinasa. En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con un déficit de glucoquinasa, tales como diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico y sus afecciones componentes, y otras dolencias.
- 15 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con un déficit en la actividad de la enzima glucoquinasa que se pueden prevenir, inhibir, o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, retraso en la cicatrización de heridas, aterosclerosis y sus secuelas, función anormal del corazón, isquemia del miocardio, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia,

hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardiaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, discapacidad cognitiva y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa del VIH, y glaucoma.

5 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que usan dichos compuestos, y compuestos para su uso en procedimientos de terapia. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Además, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir, o tratar la evolución o el comienzo de enfermedades o trastornos asociados con déficit en la actividad de la enzima glucoquinasa, tal como se ha definido anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente mamífero, es decir, un ser humano, en necesidad de tratamiento.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno u otros agentes terapéuticos más.

15 Además, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir, o tratar las enfermedades que se han definido anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I y otro compuesto de fórmula I y/o al menos un otro tipo de agente terapéutico, a un paciente mamífero, es decir, un ser humano, en necesidad de dicho tratamiento.

20 En otra realización, los compuestos de la presente invención están seleccionados entre los compuestos que se ejemplifican en los ejemplos.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o, opcionalmente, en combinación con un vehículo y/o uno u otros agentes más farmacéuticamente aceptables.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en procedimientos para potenciar la actividad de la enzima glucoquinasa que incluyen la etapa de administrar, a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de los mismos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un otro tipo de agente terapéutico.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir, o tratar la evolución o el comienzo de enfermedades o trastornos asociados con déficit en la actividad de la enzima glucoquinasa que incluye la etapa de administrar, a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de prevención, inhibición, o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un otro tipo de agente terapéutico.

35 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con el déficit en la actividad de la enzima glucoquinasa que se pueden prevenir, inhibir, o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las enfermedades o trastornos expuestos anteriormente.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir, o tratar la evolución o el comienzo de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión, y deterioro cognitivo que incluye la etapa de administrar, a un paciente mamífero, por ejemplo un paciente humano, en necesidad de prevención, inhibición, o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un otro tipo de agente terapéutico.

45 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir, o tratar la evolución o el comienzo de diabetes, que incluye la etapa de administrar, a un paciente mamífero, por ejemplo un paciente humano, en necesidad de prevención, inhibición, o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un otro tipo de agente terapéutico.

50 Aún en otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir, o tratar la evolución o el comienzo de hiperglucemia que incluye la etapa de administrar, a un paciente mamífero, por ejemplo un paciente humano, en necesidad de prevención, inhibición, o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un otro tipo de agente terapéutico.

55

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir, o tratar la evolución o el comienzo de obesidad que incluye la etapa de administrar, a un paciente mamífero, por ejemplo un paciente humano, en necesidad de prevención, inhibición, o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un otro tipo de agente terapéutico.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir, o tratar la evolución o el comienzo de dislipidemia, que incluye la etapa de administrar, a un paciente mamífero, por ejemplo un paciente humano, en necesidad de prevención, inhibición, o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un otro tipo de agente terapéutico.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se conoce bien cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. También pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares en los compuestos que se describen en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas, y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están planeadas, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica.

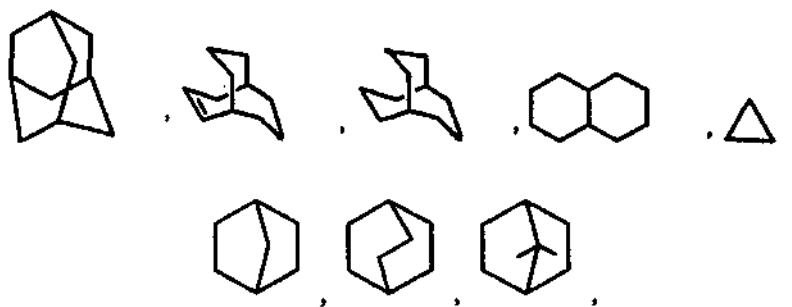
El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o en el anillo designado está reemplazado con una selección a partir del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo.

Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, R^7 y/o R^8) más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R^7 y/o R^8 , entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R^7 y/o R^8 y R^7 y/o R^8 en cada aparición están seleccionados independientemente entre la definición de R^a . Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo mediante el que está unido dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo de dicho sustituyente. Sólo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo inferior," "alquilo," o "alq" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye hidrocarburos de cadena lineal y ramificada, que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente de 1 a 10 carbonos, más preferentemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares.

A menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye grupos de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado (que contiene 1 o 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo), y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman el anillo, preferentemente de 3 a 10 carbonos, que forman el anillo y que pueden estar condensados con 1 o 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquier de los sustituyentes de alquilo.

5 A menos que se indique lo contrario, el término "alquenilo inferior" o "alquenilo" como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 10 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, específicamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos en el presente documento.

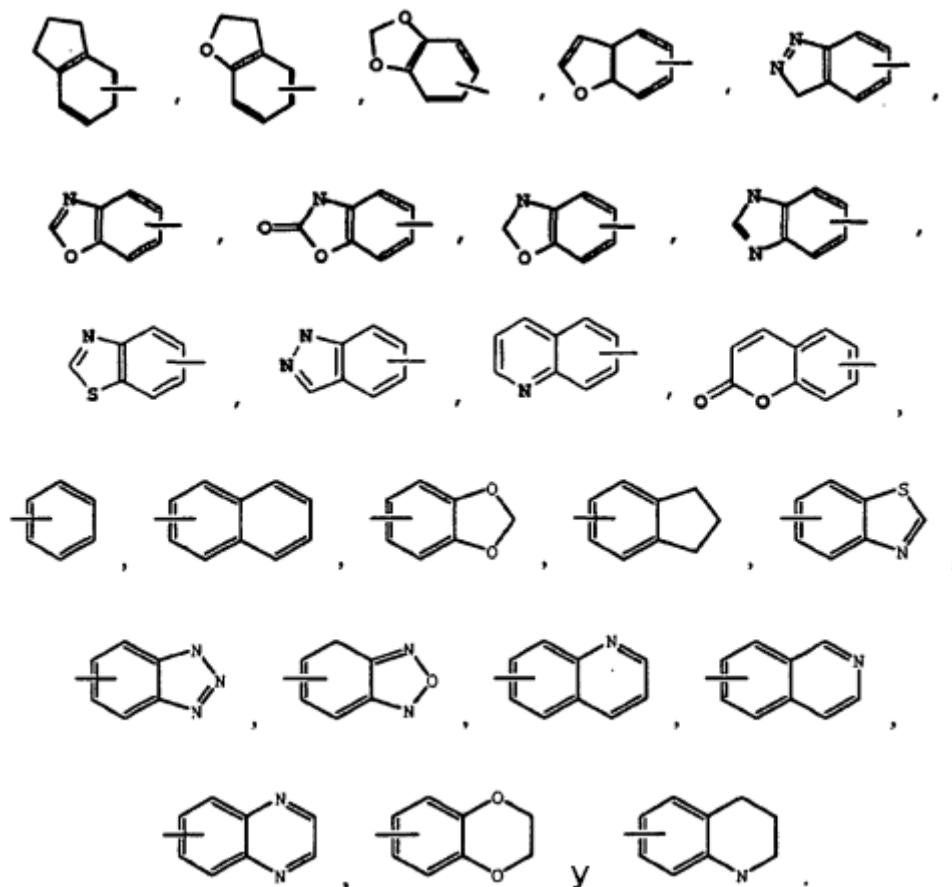
15 A menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo inferior" o "alquinilo" como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo, y 20 similares, y que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, específicamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos en el presente documento.

25 Cuando los grupos alquilo, como se ha definido anteriormente, tienen enlaces sencillos para la unión a otros grupos a dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquileno" y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquilo".

Cuando los grupos alquenilo, como se ha definido anteriormente, y los grupos alquinilo, como se ha definido anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos para la unión a dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquenileno" y "grupos alquinileno", respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquenilo" y "alquinilo".

30 El término "halógeno" o "halo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor, y yodo así como CF_3 , siendo preferentes cloro o flúor.

35 A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la parte del anillo (tal como fenilo, bifenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente de 1 a 3 anillos adicionales condensados con un anillo carbocíclico o con un anillo heterocíclico (tal como anillos de arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o cicloheteroalquilo) por ejemplo



A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos anteriores alquilo, aralquilo, o arilo unidos a un átomo de oxígeno.

- 5 A menos que se indique lo contrario, el término "amino" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los grupos R_3 o sustituyentes de R_3 como se ha expuesto anteriormente. Además, los sustituyentes de amino se pueden tomar en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-azepinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo, o hidroxilo.
- 10
- 15 A menos que se indique lo contrario, el término "alquiltio inferior," "alquiltio," "ariltio," o "aralquiltio" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos anteriores alquilo, aralquilo, o arilo unidos a un átomo de azufre.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilamino inferior," "alquilamino," "arilamino," o "arilalquilamino" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos anteriores alquilo, arilo, o arilalquilo unidos a un átomo de nitrógeno.

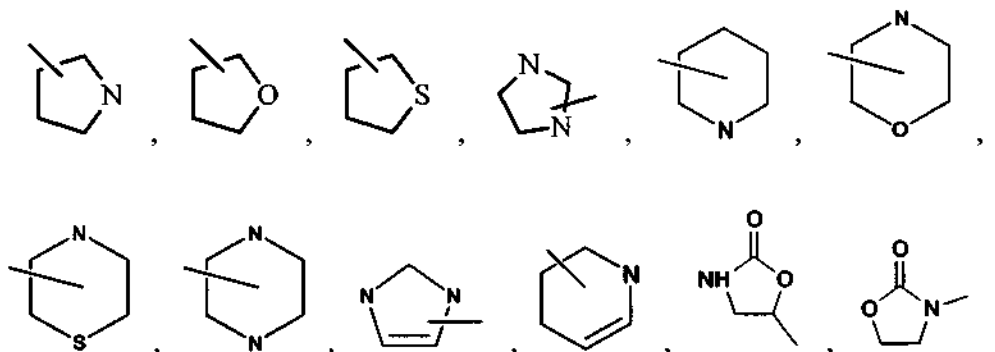
20

El término "acilo" solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbonilo unido a un radical orgánico, más particularmente, el grupo $C(=O)R_e$, así como los grupos bivalentes $-C(=O)-$ o $-C(=O)R_e-$, que están unidos a radicales orgánicos. El grupo R_e puede estar seleccionado entre alquilo, alquenilo, alquinilo, aminoalquilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, o alquinilo sustituido, como se define en el presente documento, o cuando sea apropiado, el grupo bivalente correspondiente, por ejemplo, alquileno, alquenileno, y similares.

25

El término "heterociclo" o "heterocíclico" o "heterociclilo" o "cicloheteroalquilo" se refiere a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros no aromáticos sustituidos y sin sustituir, 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) (también

- denominado cicloheteroalquilo o heterocicloalquilo). Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre y cuando el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o inferior, y siempre y cuando adicionalmente el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente 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. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible. El anillo de 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_a(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alquilenilo C₁₋₄)NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquilenilo C₁₋₄)NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquilenilo 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 los grupos de alquilo sustituido, y a su vez también están opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente. Cuando un heterociclo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo (C₁₋₄), alquenoilo (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)(alquilenilo C₁₋₄)NH₂, C(=O)(alquilenilo C₁₋₄)NH(alquilo), y/o C(=O)(alquilenilo C₁₋₄)N(alquilo C₁₋₄)₂.
- Los grupos monocíclicos ejemplares incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, 4-piperidono, tetrahidropirano, morfolino, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano, y tetrahydro-1,1-dioxotieno, y similares. Los grupos de heterociclo bicíclico ejemplares incluyen quinuclidino.
- Los grupos de heterociclo preferentes en los compuestos de fórmula (I) incluyen



y



que pueden estar opcionalmente sustituidos.

- El término "heteroarilo" solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros aromáticos sustituidos y sin sustituir, grupos bicíclicos de 9 o 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. 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 siempre y cuando 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 solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados, o insaturados, y pueden incluir arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroarilo. 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 anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillos de heteroarilo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes que pueden ser cualquiera de los sustituyentes expuestos para alquilo y pueden estar seleccionados

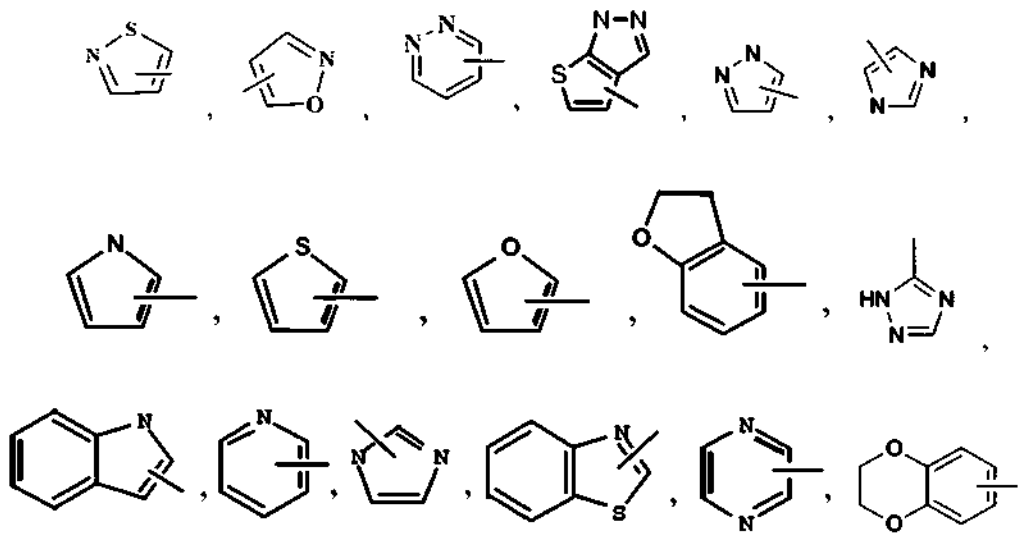
entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, nitro, ciano, OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(\text{alquilo})_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(\text{alqueno } C_{1-4})NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(\text{alqueno } C_{1-4})NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(\text{alqueno } C_{1-4})CO_2R_b$, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y/o heteroarilo, en los que R_a , R_b y R_c son como se han definido anteriormente para los grupos alquilo sustituido, y a su vez también están opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente. Cuando un heteroarilo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo a su vez está opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo (C_{1-4}), alqueno (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 , $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NHCO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NH_2$, $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_3^+$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(=O)(\text{alqueno } C_{1-4})NH_2$, $C(=O)(\text{alqueno } C_{1-4})NH(\text{alquilo})$, y/o $C(=O)(\text{alqueno } C_{1-4})N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$.

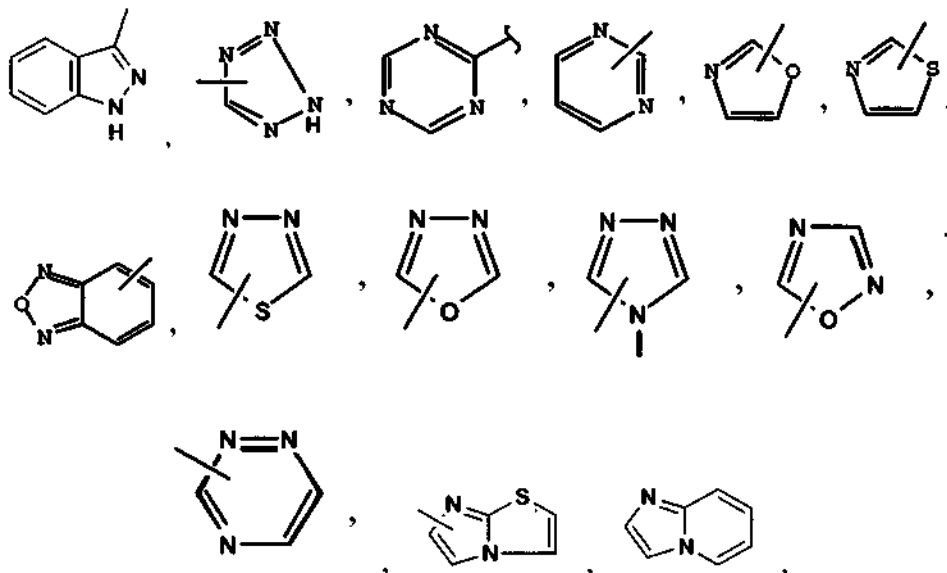
Los grupos heteroarilo monocíclico ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclico ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

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

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





y similares.

5 El término "heterociclilalquilo" o "heterocicloalquilo" o "cicloheteroalquilalquilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos heterociclilo como se ha definido anteriormente unidos a través de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena de alquilo.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente unido a través de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena de alquilo, alquilenilo, o alquenileno como se ha definido anteriormente.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CN.

10 El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NO₂.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -OH.

15 A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a un arilo denominado específicamente (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo) o heteroarilo (por ejemplo, imidazolilo), a menos que se indique específicamente lo contrario, la referencia o pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente 0-2, sustituyentes seleccionados entre los que se han mencionado anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, cuando sea apropiado.

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

20 El término "carbocíclico" significa 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 de cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso, los sustituyentes están seleccionados entre los que se han mencionado anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.

Cuando en el presente documento se usa el término "insaturado" para hacer referencia a un anillo o un grupo, el anillo o el grupo pueden estar totalmente insaturados o parcialmente insaturados.

25 A lo largo de toda la memoria descriptiva, un experto en la materia puede elegir los grupos y los sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

30 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico razonable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación de beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica preparando sales de ácido o de base de los mismos.

Los términos "sal" y "sales" farmacéuticamente aceptables pueden hacer referencia a sales básicas formadas con bases inorgánicas y orgánicas. Dicha sales incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos, tales como, sales de litio, sodio, y potasio (que son preferentes); sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de tipo amina (por ejemplo, sal de dicitohexilamina, benzatina, N-metil-D-glucamina, y sales de hidrabamina); y sales con aminoácidos como arginina, lisina, y similares; y zwitteriones, los denominados "sales internas." Son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, para aislar o para purificar el producto.

Los términos "sal" y "sales" farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición ácida. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o un ácido hidrohálico tal como HCl o HBr, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico, o tereftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico, o cítrico, tales como aminoácidos, (por ejemplo ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos de alquilo (C₁-C₄) o arilsulfónicos, que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con halógeno, por ejemplo ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dicha sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, son preferentes los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985), cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, un experto en la materia puede elegir grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

Cualquier compuesto que se puede convertir *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula I) es un profármaco.

El término "profármaco" representa un compuesto que, después de la administración a un sujeto, experimenta conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la fórmula, y/o una sal y/o solvato del mismo. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al ser hidrolizados en el organismo para producir compuestos de la fórmula *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede usar cuando el éster *per se* es activo, o en los casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre.

El término "profármacos" como se usa en el presente documento incluye ésteres y carbonatos formados al hacer reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de fórmula I con agentes de acilación sustituidos con alquilo, alcoxi, o arilo usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos, y similares.

En la materia se conocen bien diversas formas de profármacos y se describen en:

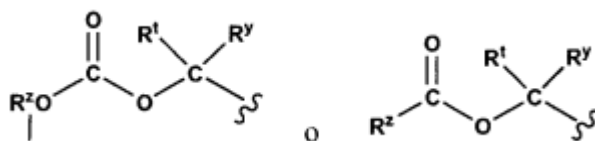
- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth y col., Capítulo 31 (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, editado por y H. Bundgaard (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. Capítulo 5, páginas 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
- d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Dichas referencias se incorporan en el presente documento por referencia.

Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula (I) incluyen alquilbencilo 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 usados, bien conocidos, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

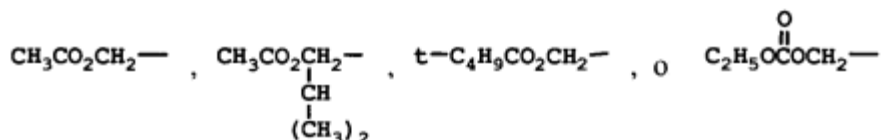
Los ejemplos de éster profármaco incluyen los siguientes grupos:

(1-alcanoiloxi)alquilo tales como



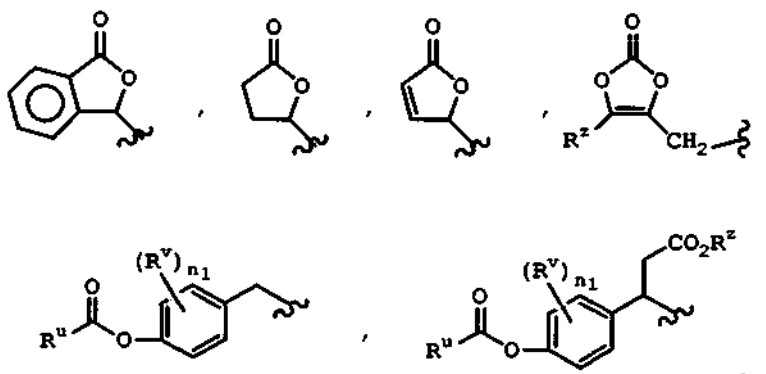
en los que R^z, R¹, y R^y son H, alquilo, arilo, o arilalquilo; sin embargo, R^zO no puede ser HO.

Los ejemplos de dichos ésteres profármaco incluyen



5

Otros ejemplos de ésteres profármaco adecuados incluyen



en los que R^z puede ser H, alquilo (tal como metilo o *t*-butilo), arilalquilo (tal como bencilo) o arilo (tal como fenilo); R^v es H, alquilo, halógeno o alcoxi, R^u es alquilo, arilo, arilalquilo, o alcoxilo, y n₁ es 0, 1 o 2.

10 El término "tautómero" se refiere a compuestos de fórmula I y sales de los mismos que pueden existir en su forma tautomérica, en los que se transponen átomos de hidrógeno a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos y las moléculas se reorganizan en consecuencia. Se debería entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en la que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

15 Además, los compuestos de fórmula I, con posterioridad a su preparación, se aíslan y se purifican preferentemente para obtener una composición que contiene una cantidad en peso mayor o igual que un 99% del compuesto de fórmula I (compuesto I "básicamente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "básicamente puros" de fórmula I también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

20 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, en mezcla o en forma pura o básicamente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono que incluyen uno cualquiera de los sustituyentes R y/o presentan polimorfismo. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas, o diastereoméricas, o en mezclas de las mismas. Los procedimientos de preparación pueden usar racematos, enantiómeros, o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se puede separar
25 mediante procedimientos convencionales por ejemplo, cromatográficos o cristalización fraccionada.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente fuerte como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

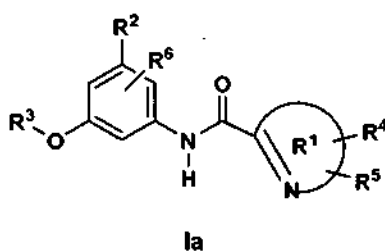
30 "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para tratar o prevenir diabetes y/o obesidad.

Como se usa en el presente documento, "que trata" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir que se produzca el estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que la padece; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar regresión del estado de enfermedad.

Síntesis

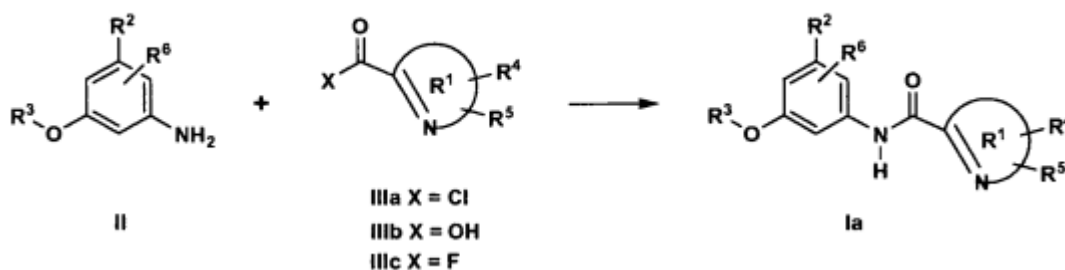
Los compuestos de fórmulas Ia y Ib se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y la descripción de los mismos, así como en los procedimientos de literatura pertinentes que pueden usar los expertos en la materia. Los reactivos y los procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen en lo sucesivo en el presente documento y en los Ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los Esquemas dados a continuación se puede realizar mediante procedimientos conocidos generalmente en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T.W. y col., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, publ. (1999)).

En el Esquema 1 se describen varios procedimientos diferentes de síntesis de compuestos de amidas de fórmula Ia.



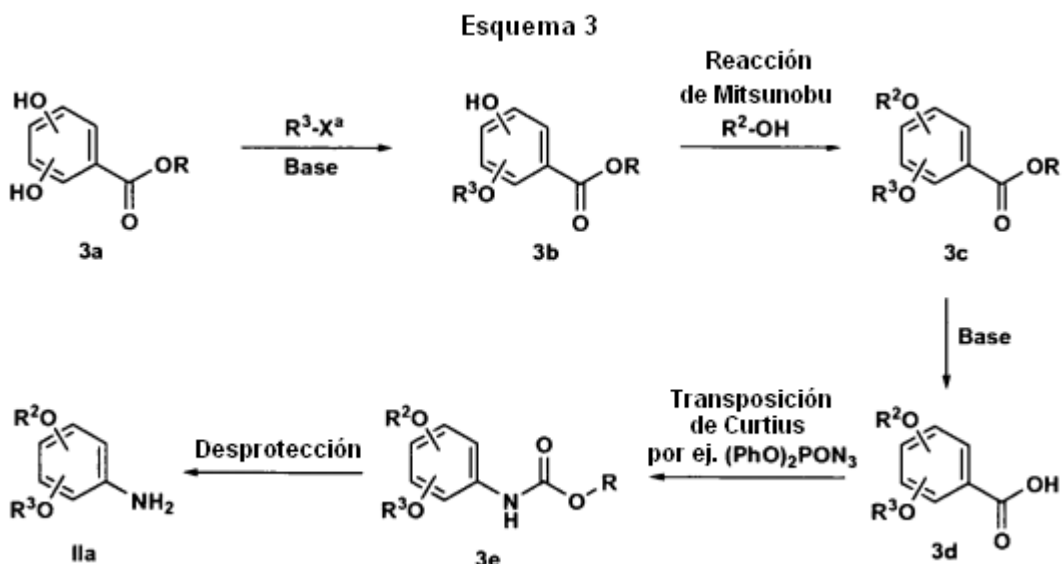
La arilamina II se acopla con el cloruro de ácido heteroaromático IIIa en presencia de una base de amina (el cloruro de ácido se genera usando condiciones de temperatura estándar, tales como tratamiento del ácido IIIb con cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF). Como alternativa, el tratamiento del ácido carboxílico IIIb con fluoruro cianúrico proporciona el fluoruro del ácido intermedio IIIc, que se hace reaccionar con la arilamina II en presencia de una base de amina (Suaifan y col., *Tetrahedron*, 62: 11245-11266 (2006)) para dar la amida Ia. Finalmente, se puede hacer reaccionar una mezcla de la arilamina II y el ácido heteroaromático IIIb usando procedimientos estándar de acoplamiento de amidas tales como as BOP/Et₃N, EDCI/HOAt/Et₃N, o DEPBT (Li y col., *Org. Lett.*, 1:91 (1999)) para dar directamente la amida Ia. Dentro del anillo heteroaromático R¹ y la arilamina II representada en el Esquema I y en todos los esquemas posteriores que se describen a continuación, los sustituyentes del anillo R⁴, R⁵ y R⁶ pueden estar presentes opcionalmente.

Esquema 1



La arilamina II y el cloruro de ácido IIIa o el ácido carboxílico IIIb están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de literatura estándar.

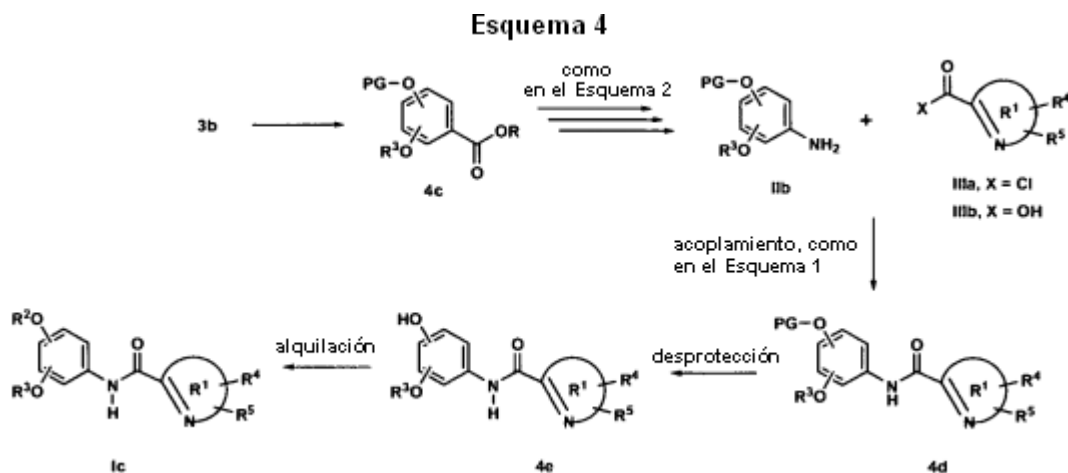
El Esquema 3 representa un procedimiento general para sintetizar la arilamina sustituida IIa.



La alquilación del bis-fenol 3a con un haluro de alquilo R^3-X^a (en el que $X^a = Cl$ o Br , o I) en presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3 , Cs_2CO_3) proporciona el bis-fenol 3b mono-alquilado. La reacción de Mitsunobu (por ejemplo, diisopropilazodicarboxilato (DIAD) y PPh_3) del fenol 3b con un alcohol R^2-OH proporciona el fenol bis-alquilado asimétrico 3c. El compuesto 3c se trata con una base (por ejemplo, $NaOH$ o $LiOH$ acuoso) para dar el ácido carboxílico 3d. La transposición de Curtius del ácido 3d en condiciones convencionales (por ejemplo, $(PhO)_2PON_3$ en presencia de un alcohol $R-OH$, en el que $R =$ alquilo o arilalquilo) proporciona el carbamato 3e, que se convierte en la arilamina 3f por hidrogenación (cuando $R = Bn$) o con una base (por ejemplo, $NaOH$, en la que $R =$ alquilo).

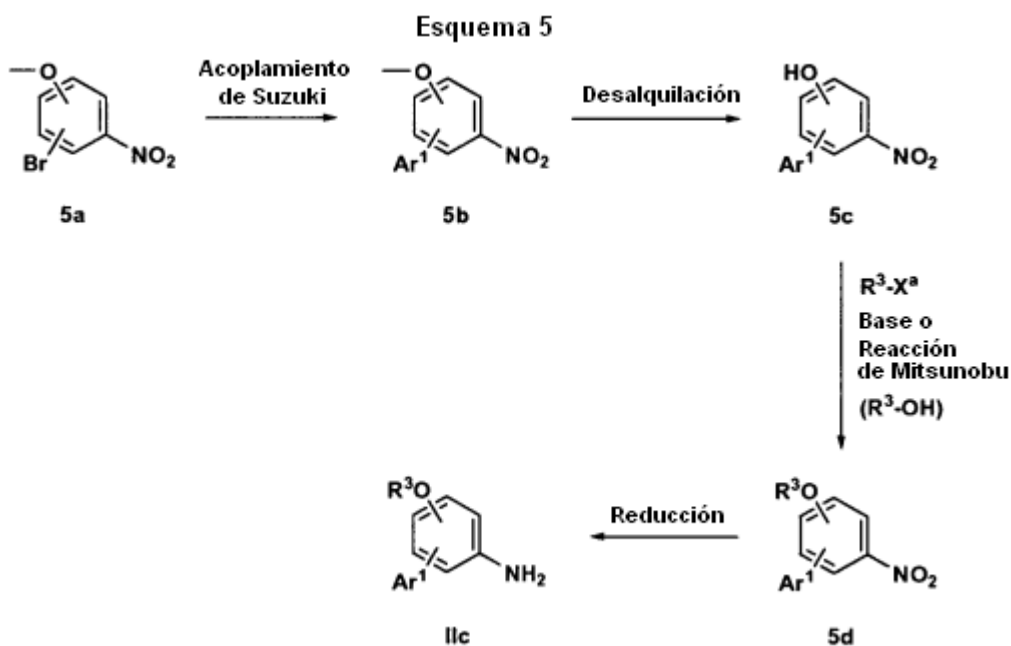
Como alternativa, el bis-fenol 3a se puede bis-alquilar simétricamente con R^3-X^a para proporcionar el éster benzoato 3c en el que $R^2 = R^3$. La transformación adicional de acuerdo con el Esquema 2 proporciona la fenilamina sustituida simétrica 3f en la que $R^2 = R^3$.

Como se muestra en el Esquema 4, cuando sea necesario, el fenol 3b se puede proteger (por ejemplo, TBDPSCI / imidazol, en forma del éter de TBDPS, o $BnBr / K_2CO_3$, en forma del éter bencílico, etc.) para proporcionar 4c, que se convierte en la arilamina sustituida 3f mediante la misma secuencia que se ha descrito previamente para convertir 3c en 3f en el Esquema 3. Una reacción de acoplamiento estándar (por ejemplo, $EDCI / HOBT$) entre 3f y 3g o 3h proporciona la amida 4d. La desprotección posterior de 4d proporciona 4e, que se puede alquilar con R^2-X^a en presencia de una base adecuada (por ejemplo, K_2CO_3 , Cs_2CO_3) o a través de una reacción de Mitsunobu (por ejemplo, DIAD y PPh_3) con un alcohol R_2-OH para proporcionar la fenilamida alquilada 4f.



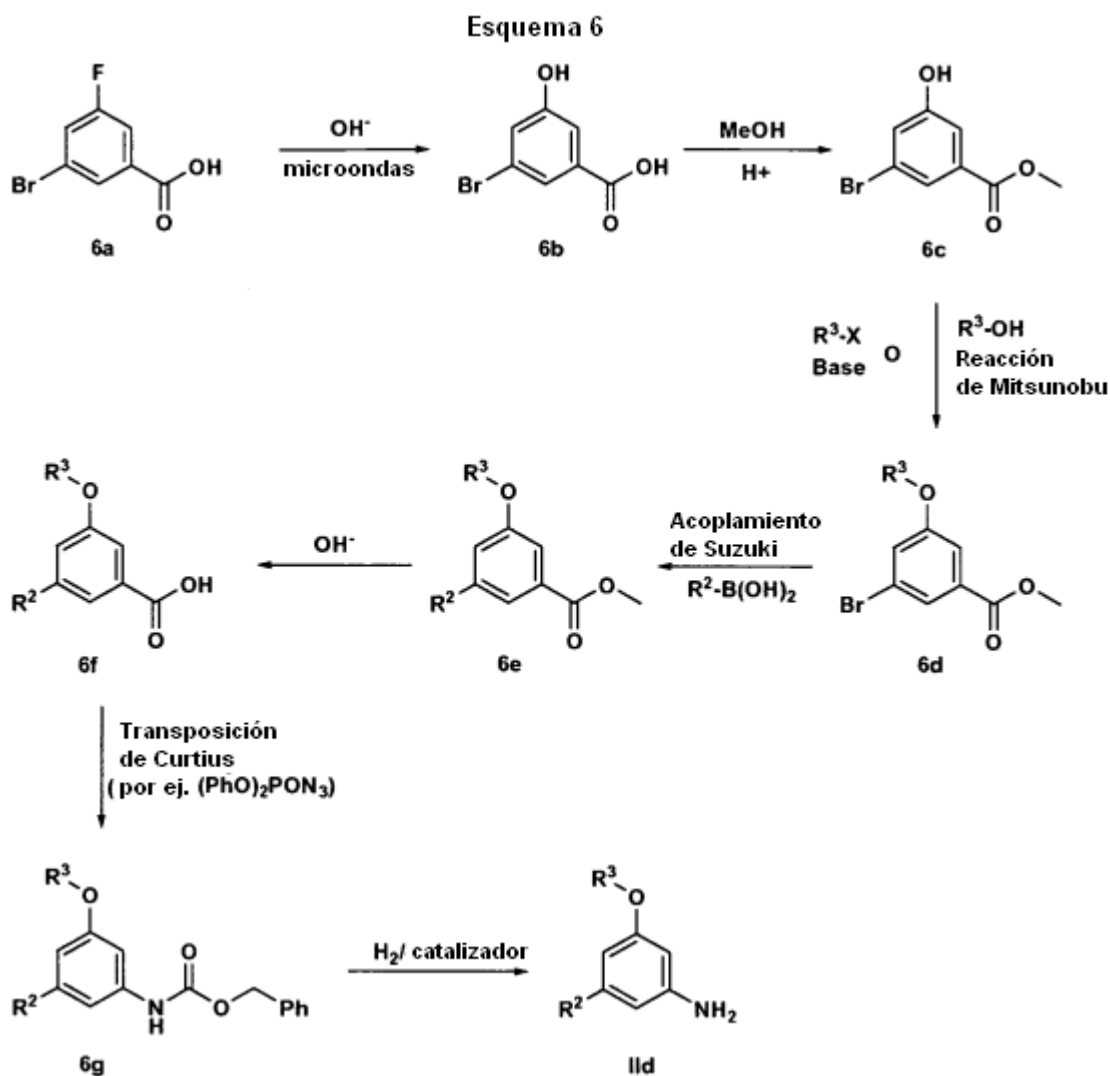
20

Otra ruta sintética general para la preparación de la arilamina sustituida 3f se muestra en el Esquema 5.



5 La reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalizador) del bromuro 5a con un ácido arilborónico proporciona el biarilo 5b. La desalquilación del éter con BBr_3 proporciona el fenol 5c. La alquilación posterior del fenol 5c con $\text{R}^3\text{-X}^a$ en presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3 , Cs_2CO_3) o mediante una reacción de Mitsunobu (por ejemplo, DIAD y PPh_3) del fenol 5c con el alcohol $\text{R}^3\text{-OH}$ proporciona 5d, que se convierte fácilmente en la amina IIc por reducción del grupo nitro (por ejemplo, $\text{H}_2 / \text{Pd-C}$, Fe / HOAc).

10 El Esquema 6 muestra otra secuencia sintética para la preparación de la arilamina sustituida IIc. El compuesto 6a se convierte en el fenol 6b a través de una reacción de sustitución nucleófila (por ejemplo, KOH en condiciones de microondas). La esterificación de 6b proporciona 6c, que se alquila en el oxígeno fenólico con $\text{R}^3\text{-X}$ en presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3 , Cs_2CO_3) o mediante una reacción de Mitsunobu (por ejemplo, DIAD y PPh_3) del fenol 6c con un alcohol $\text{R}^3\text{-OH}$ para proporcionar 6d. La reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalizador) de 6d con un ácido arilborónico $\text{R}_2\text{B}(\text{OH})_2$ proporciona 6e. La saponificación del éster de metilo 6e proporciona el ácido 6f, que se convierte adicionalmente en la arilamina IIc mediante una reacción de transposición de Curtius a través del carbamato 6g seguido de desprotección (por ejemplo, por hidrogenólisis con H_2/Pd).



- En cada uno de los procedimientos sintéticos mencionados anteriormente, cuando el compuesto del material de partida o el compuesto I tienen un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo tiol, se puede introducir en estos grupos un grupo protector usado generalmente en la química de péptidos o los conocidos generalmente en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T.W. y col., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, publ. (1999)). Además, el grupo protector se puede retirar de acuerdo con un procedimiento convencional en cualquier etapa de cada esquema de reacción.

Utilidades y Combinaciones

A. Utilidades

- 10 Los compuestos de la presente invención poseen actividad como potenciadores de la actividad de la enzima glucoquinasa, y, por lo tanto, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la glucoquinasa.

- 15 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento de una diversidad de afecciones y trastornos, que incluyen, pero no se limitan a, tratamiento, prevención, o ralentización de la evolución de la diabetes y de afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome Metabólico y sus afecciones componentes, y otras dolencias. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar en la prevención, inhibición, o
- 20 tratamiento de diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, retraso en la cicatrización de heridas, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anormal, isquemia del miocardio, apoplejía, Síndrome Metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, discapacidad cognitiva y

demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada con la proteasa del VIH, y glaucoma.

El Síndrome Metabólico o "Síndrome X" se describe en Ford, y col., J. Am. Med. Assoc, 287: 356-359 (2002) y Arbeen y col., Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents, 1: 1-24 (2001).

B. Combinaciones

5 La presente invención incluye dentro de su ámbito composiciones farmacéuticas que comprenden, como un principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención, o en combinación con uno u otros agente o agentes terapéuticos más, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros potenciadores de la actividad de glucoquinasa o con uno u otros agentes terapéuticos adecuados más, útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroescleróticos, agentes antiinfecciosos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antiisquémicos, agentes anticáncer, agentes anticitotóxicos, agentes antireestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes de reducción de lípidos, supresores del apetito, agentes potenciadores de la memoria, y agentes cognitivos.

20 Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen insulina y análogos de insulina: insulina LisPro, formulaciones inhaladas que comprenden insulina; péptidos de tipo glucagón; sulfonilureas y análogos: clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glipizida, gliburida, glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina, fenformina, buformina; alfa2-antagonistas e imidazolininas: midaglizol, isaglidol, deriglido, idazoxán, efaroxán, fluparoxán; otros secretagogos de insulina: linoglitrida, insulintropina, exendina-4, BTS-67582, A-4166; tiazolidindionas (agonistas del PPAR gamma): ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona; agonistas del PPAR-gamma no tiazolidindiona; moduladores selectivos del PPAR gamma (SPPARM; por ejemplo, metaglidásén de Metabolex); agonistas del PPAR-alfa; agonistas dobles del PPAR alfa/gamma; agonistas del PPAR delta, pan agonistas del PPAR alfa/gamma/delta; inhibidores de SGLT2; inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4); inhibidores de aldosa reductasa; agonistas de RXR: JTT-501, MX-6054, DRF2593, LG100268; inhibidores de la oxidación de ácidos grasos: clomoxir, etomoxir; inhibidores de α -glucosidasa: precosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25,637, camiglibosa, MDL-73,945; beta-agonistas: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316,243, TAK-667, AZ40140; inhibidores de fosfodiesterasa, tanto de tipo cAMP como cGMP: sildenafil, L686398: L-386,398; antagonistas de amilina: pramlintida, AC-137; inhibidores de lipoxigenasa: masoprocol; análogos de somatostatina: BM-23014, seglitida, octreotida; antagonistas de glucagón: BAY 276-9955; agonistas de la señalización de insulina, miméticos de insulina, inhibidores de PTP1B: L-783281, TER17411, TER17529; inhibidores de gluconeogénesis: GP3034; análogos y antagonistas de somatostatina; agentes antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994; agentes de estimulación del transporte de glucosa: BM-130795; inhibidores de la glucosa sintasa quinasa: cloruro de litio, CT98014, CT98023; y agonistas de los receptores de galanina.

40 Otras tiazolidindionas adecuadas incluyen MCC-555 de Mitsubishi (desvelado en la Patente de Estados Unidos N° 5.594.016), farglitazar de Glaxo-Wellcome (GI-262570), englitazona (CP-68722, Pfizer), o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J y J), JTT-501 (JPNT/P y U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 o balaglitazona (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi).

45 Los agonistas dobles del PPAR α/γ incluyen muraglitazar (Bristol-Myers Squibb), tesaglitazar (Astra/Zeneca), naveglitazar (Lilly/Ligand); AVE-0847 (Sanofi-Aventis); TAK-654 (Takeda), así como los desvelados por Murakami y col, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor α (PPAR α) and PPAR γ ; Effect of PPAR α Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes, 47: 1841-1847 (1998), documento WO 01/21602 y Patente de Estados Unidos N° 6.414.002, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia, usando dosificaciones como se ha expuesto en ese documento, cuyos compuestos designados como preferentes, son preferentes para su uso en el presente documento. Los agonistas del PPAR δ adecuados incluyen, por ejemplo, GW-501516 (Glaxo). Los pan agonistas del PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ adecuados incluyen, por ejemplo, GW-677954 (Glaxo).

Los antagonistas $\alpha 2$ adecuados también incluyen los desvelados en el documento WO 00/59506, que usan dosificaciones como se exponen en el presente documento.

55 Los inhibidores de SGLT2 adecuados incluyen dapagliflozina (Bristol-Myers Squibb), sergiflozina (Glaxo SmithKline), T-1095, florizina, WAY-123783, y los que se describen en el documento WO 01/27128.

Los inhibidores de DPP4 adecuados incluyen saxagliptina (Bristol-Myers Squibb), vildagliptina (Novartis) y sitagliptina (Merck) así como los que se desvelan en el documentos WO 99/38501, documento WO 99/46272, documento WO 99/67279 (PROBIODRUG), documento WO 99/67278 (PROBIO-DRUG), documento WO 99/61431

(PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) como se desvelan en Hughes y col., *Biochemistry*, 38 (36): 11597-11603 (1999), TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico) como se desvela en Yamada y col., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 8: 1537-1540 (1998), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, como se desvelan en Ashworth y col., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 6 (22): 1163-1166 y 2745-2748 (1996), que usan dosificaciones como se ha expuesto en las referencias anteriores.

Los inhibidores adecuados de aldosa reductasa incluyen los que se desvelan en el documento WO 99/26659.

Las meglitinidas adecuadas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD 1229 (PF/Kissei).

Los ejemplos de péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) incluyen GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.614.492 de Habener), así como AC2993 (Amylin), y LY-315902 (Lilly).

Otros agentes antidiabéticos que se pueden usar en combinación con compuestos de la invención incluyen ergoset y D-quirositol.

Los agentes antiisquémicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en el Physicians' Desk Reference e inhibidores de NHE, incluyendo los que se desvelan en el documento WO 99/43663.

Los ejemplos de agentes antiinfecciosos adecuados son agentes antibióticos, que incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en el Physicians' Desk Reference.

Los ejemplos de agentes de reducción de lípidos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen uno 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 la lipoxigenasa, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores del cotransportador ileal de Na⁺/ácidos biliares, reguladores positivos la actividad del receptor de LDL, agentes quelantes de ácidos biliares, inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, torcetrapib (Pfizer)), y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

Los inhibidores de MTP que se pueden usar como se ha descrito anteriormente incluyen los que se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N° 5.595.872, N° 5.739.135, N° 5.712.279, N° 5.760.246, N° 5.827.875, N° 5.885.983, y N° 5.962.440.

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen mevastatina y compuestos relacionados, como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.983.140, lovastatina, (mevinolina) y compuestos relacionados, como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.231.938, pravastatina, y compuestos relacionados, tal como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.346.227, simvastatina, y compuestos relacionados, como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 4.448.784 y N° 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden usar en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, desvelada en la Patente de Estados Unidos N° 5.354.772; cerivastatina como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 5.006.530 y N° 5.177.080; atorvastatina, como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 4.681.893, N° 5.273.995, N° 5.385.929, y N° 5.686.104; atavastatina (Nissan/nisvastatina de Sankyo (NK-104)), como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.011.930; visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)) como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.260.440; y compuestos relacionados de estatina desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 5.753.675; análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.613.610; análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, como se desvela en la solicitud PCT WO 86/03488; 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)alquil]piran-2-onas y derivados de las mismas, como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.647.576; dicloroacetato de SC-45355 de Searle (un derivado del ácido pentanodioco sustituido en 3); análogos de imidazol de mevalonolactona, como se desvela en la solicitud PCT WO 86/07054; derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propanofosfónico, como se desvela en la Patente Francesa N° 2.596.393; derivados de pirrol, furano y tiofeno 2,3-disustituídos, como se desvela en la Solicitud de Patente Europea N° 0221025; análogos de naftilo de mevalonolactona, como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.686.237; octahidronaftalenos, tal como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.499.289; análogos ceto de mevinolina (lovastatina), como se desvela en la Solicitud de Patente Europea N° 0142146 A2; y derivados de quinolina y piridina, como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 5.506.219 y N° 5.691.322.

Los agentes hipolipidémicos preferentes son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina, y ZD-4522.

Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de la HMG CoA reductasa, tales como los que se desvelan en el documento GB 2205837, son adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, α -fosfono-sulfonatos desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 5.712.396, los desvelados en Biller y col., *J. Med. Chem.*, 31 (10): 1869-1871 (1988), que incluyen (fosfinil-metil) fosfonatos de isoprenoides, así como

otros inhibidores de la escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 4.871.721 y N° 4.924.024 y en Biller, S.A. y col., *Current Pharmaceutical Design*, 2: 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen los pirofosfatos de terpenoides desvelados en Ortiz de Montellano, P. y col., *J. Med. Chem.*, 20: 243-249 (1977), el análogo A de difosfato de farnesilo y los análogos de pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) como se desvela en Corey y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 98: 1291-1293 (1976), los fosfinilfosfonatos indicados en McClard, R.W. y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 109: 5544 (1987) y los ciclopropanos indicados en Capson, T.L., defensa de Tesis Doctoral, Junio de 1987, Dept. Med. Chem. U. de Utah, Resumen, Tabla de Contenidos, páginas 16, 17, 40-43, 48-51, Sumario.

Los derivados del ácido fibrico que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato, y similares, probucol, y compuestos relacionados, como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.674.836, siendo preferentes probucol y gemfibrozilo, secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Sechalex®, Policexide®), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de 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, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituida), ácido nicotínico, acipimox, acifrán, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamonio) de diamina cuaternaria e iones, tal como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.759.923, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de diamina cuaternaria e iones, tal como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.027.009, y otros agentes reductores conocidos del colesterol sérico.

El inhibidor de ACAT que se puede usar en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluye los desvelados en *Drugs of the Future*, 24: 9-15 (1999), (Avasimibe); Nicolosi y col., "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", *Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.), 137 (1): 77-85 (1998); Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB 100-containing lipoprotein", *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1):16-30 (1998); Smith, C. y col., "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1):47-50 (1996); Krause, B.R. y col., Chapter 6: "ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", *Inflammation: Mediators and Pathways*, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R.R. y col., eds., pp. 173-198 (1995); Sliskovic y col., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", *Curr. Med. Chem.*, 1(3):204-225 (1994); Stout y col., "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8 (6): 359-362 (1995), o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

El agente hipolipidémico puede ser un regulador por incremento de la actividad del receptor LD2, tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

Los ejemplos de inhibidores adecuados de la absorción de colesterol para su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen SCH48461 (Schering-Plough), así como los desvelados en *Atherosclerosis*, 115: 45-63 (1995) y *J. Med. Chem.*, 41:973 (1998).

Los ejemplos de inhibidores adecuados del cotransportador ileal de Na⁺/ácidos biliares para su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen compuestos como se desvela en *Drugs of the Future*, 24: 425-430 (1999).

Los inhibidores de la lipoxigenasa que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen inhibidores de la 15-lipoxigenasa (15-LO), tales como derivados de benzoimidazol, como se desvela en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO, como se desvela en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, como se desvela en el documento WO 96/38144, inhibidores de 15-LO, como se desvela en Sendobry y col., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxigenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology*, 120: 1199-1206 (1997), y Cornicelli y col., "15-Lipoxigenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5: 11-20 (1999).

Los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio (de tipo L y de tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán, y los compuestos desvelados en las Patentes de Estados Unidos N° 5.612.359 y N° 6.043.265),

antagonista Doble ET/All (por ejemplo, los compuestos desvelados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopeptidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

5 Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un antagonista o un agonista inverso del receptor de cannabinoides de tipo I, un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la absorción de serotonina (y dopamina), un fármaco beta receptor de tiroides, y/o un agente anoréctico.

10 Los antagonistas y los agonistas inversos del receptor de cannabinoides de tipo 1 que se pueden usar opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen rimonabant, SLV 319, y los que se analizan en Hertzog, D.L., Expert Opin. Ther. Patents, 14: 1435-1452 (2004).

Los agonistas adrenérgicos beta 3 que se pueden usar opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer), u otros agonistas beta 3 conocidos, como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 5.541.204, N° 5.770.615, N° 5.491.134, N° 5.776.983, y N° 5.488.064, siendo preferentes AJ9677, L750,355, y CP331648.

15 Los ejemplos de inhibidores de lipasa que se pueden usar opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen orlistat o ATL-962 (Alizyme), siendo preferente orlistat.

El inhibidor de la absorción de serotonina (y dopamina) que se puede usar opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson), o axokina (Regeneron), siendo preferentes sibutramina y topiramato.

20 Los compuestos receptores tiroideos beta que se pueden usar opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen ligandos del receptor tiroideo, tales como los que se desvelan en el documento WO 97/21993 (U. Cal SF), el documento WO 99/00353 (KaroBio), y el documento WO 00/039077 (KaroBio), siendo preferentes los compuestos de las solicitudes de KaroBio.

25 El agente anoréctico que se puede usar opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluye dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, o mazindol, siendo preferente dexamfetamina.

Otros compuestos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agonistas del receptor de CCK (por ejemplo, SR-27895B); antagonistas del receptor de galanina; antagonistas de MCR-4 (por ejemplo, HP-228); leptina o miméticos; inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1; miméticos de urocortina, antagonistas de CRF, y proteínas de unión a CRF (por ejemplo, RU-486, urocortina).

30 Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes anticáncer y citotóxicos, que incluyen, pero no se limitan a agentes de alquilación tales como mostazas de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas, y triazenos; antimetabolitos tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; antibióticos tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina, y plicamicina; enzimas tales como L-asparaginasa; inhibidores de la proteína famesil transferasa; inhibidores de la 5 α reductasa; inhibidores de la 17 β -hidroxi esteroide deshidrogenasa de tipo 3; agentes hormonales tales como glucocorticoides, estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, acetato de octreotida; agentes interruptores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizantes de microtúbulos tales como taxanos, por ejemplo, paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®), y sus análogos, y epotilonas, tales como las epotilonas A-F y sus análogos; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de vinca, epipodofilotoxinas, taxanos; e inhibidores de la topoisomerasa; inhibidores de la proteína prenil transferasa; y agentes diversos tales como hidroxiurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; y otros agentes usados como agentes anticáncer y citotóxicos tales como modificadores de la respuesta biológica, factores de crecimiento; moduladores del sistema inmune; y anticuerpos monoclonales. Los
35
40
45

Los ejemplos de agentes adecuados potenciadores de la memoria, agentes antidemencia, o agentes cognitivos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina, deprenilo, y fisostigmina.

50 Las patentes y las solicitudes de patente que se han mencionado anteriormente se incorporan en el presente documento por referencia.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference, así como en las patentes que se han expuesto anteriormente, o como de otro modo lo determina un experto habitual en la
55

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, o polvos; vía sublingual; vía bucal; vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, que incluye la administración a las membranas nasales, tal como mediante pulverización por 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 individual que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos.

En la realización del procedimiento de la invención para el tratamiento de diabetes y de enfermedades relacionadas, se usará una composición farmacéutica que contiene los compuestos de fórmula I, con o sin otros agente o agentes antidiabéticos y/o agente o agentes antihiperlipidémicos y/o otro tipo de agentes terapéuticos en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular usando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado, tal como vehículos, excipientes, aglutinantes, y similares farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar a un paciente mamífero, que incluye seres humanos, monos, perros, etc. mediante una vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, perlas, gránulos, o polvos. La dosis para adultos está entre 0,5 y 2,000 mg al día, preferentemente entre 1 y 500 mg, que se pueden administrar en una dosis única o en forma de dosis individuales de 1-4 veces al día.

Una cápsula típica para su administración oral contiene compuestos de la estructura 1 (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 asépticamente 250 mg de compuestos de estructura I en un vial, liofilizando asépticamente y cerrando herméticamente. Para su uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos de trabajo sirven para ilustrar mejor, pero no para limitar, algunas de las realizaciones preferentes de la presente invención.

General

El término HPLC se refiere a un cromatógrafo analítico líquido de alto rendimiento Shimadzu que usa uno de los siguientes procedimientos:

Procedimiento A: columna YMC o Phenomenex C18 de 4,6 x 50 mm y 5 μ m; gradiente continuo de 4 min de un 0 a un 100%, después mantener a un 100% de disolvente B durante 1 minuto; cuando A = MeOH al 10%: H₂O al 90%: H₃PO₄ al 0,2% y B = MeOH al 90%: H₂O al 10%: H₃PO₄ al 0,2%; caudal = 4 ml/min, detección de UV a 220 nm.

Procedimiento B: columna Zorbax SB C18 de 4,6 x 75 mm y 5 μ m; gradiente continuo de 8 min de disolvente A al 50%: B al 100% de B, después mantener a un 100% de disolvente B durante 2 minutos; cuando A = MeOH al 10% + H₂O al 90% + H₃PO₄ al 0,2%, y B = MeOH al 90% + H₂O al 10% + H₃PO₄ al 0,2%; caudal = 2,5 ml/min, detección de UV a 220 nm.

Procedimiento A por LCMS: ESI, espectro de ión positivo; columna Phenomenex ODS S5 de 4,6 x 50 mm; detección de UV a 220 nm; caudal = 4 ml/min; gradiente continuo de 4 min de un 100% de A a un 100% de B, en el que A = MeOH al 10%: H₂O al 90%: TFA al 0,1%, y B = MeOH al 90%: H₂O al 10%: TFA al 0,1%.

Procedimiento B por LCMS: ESI, espectros de ión positivo y negativo; con una columna Phenomenex Luna C18 de 4,6 x 50 mm; detección de UV a 220 nm; caudal = 4 ml/min; gradiente continuo de 4 min de un 100% de A a un 100% de B, en el que A = MeCN : H₂O a 10:90 (que contienen NH₄Ac 10 mM), y B = CH₃CN : H₂O a 90:10 (que contiene NH₄Ac 10 mM).

HPLC preparativa (prep) se realizó con un sistema automatizado Shimadzu HPLC usando continuamente disolvente A (MeOH al 10%/ H₂O al 90%/ TFA al 0,2%) frente a disolvente B (MeOH al 90%/H₂O al 10%/TFA al 0,2%). Las columnas preparativas se rellenan con resina de 5 micrómetros o equivalente, en YMC o Phenomenex ODS C 18.

Abreviaturas

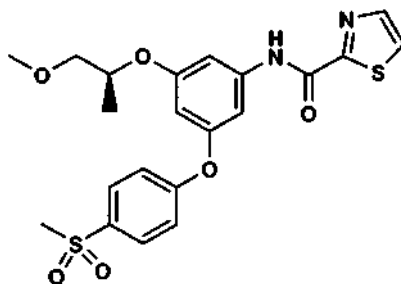
Las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos y en otras partes en el presente documento:

Ph = fenilo
Bn = bencilo
i-Bu = isobutilo
Me = metilo
Et = etilo
Pr = propilo

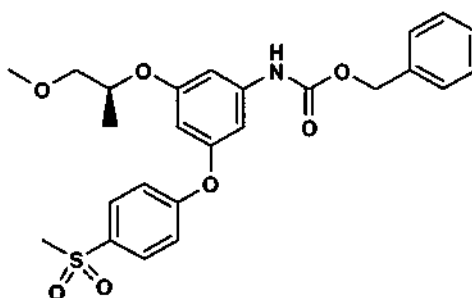
	Bu = butilo
	AIBN = 2,2'-Azobisisobutironitrilo
	TMS = trimetilsililo
	TMSCHN ₂ = (trimetilsilil)diazometano
5	FMOC = fluorenilmetoxicarbonilo
	Boc o BOC = <i>terc</i> -butoxicarbonilo
	Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo
	HOAc o AcOH = ácido acético
	TBDPSCI = <i>terc</i> -butilclorodifenilsilano
10	TMSI = yodotrimetilsilano
	DCM = diclorometano
	DEPBT = 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4[3H]-ona
	DIEA = N,N-diisopropiletilamina
	DMA = N,N-dimetilacetilamida
15	DMF = N,N-dimetilformamida
	DMSO = dimetilsulfóxido
	EtOAc = acetato de etilo
	K ₂ CO ₃ = carbonato potásico
20	NaHCO ₃ = bicarbonato sódico
	THF = tetrahidrofurano
	TFA = ácido trifluoroacético
	mCPBA = ácido 3-Cloroperoxibenzoico
	NMM = N-metil morfolina
25	NBS = N-Bromosuccinimida
	DIAD = Azodicarboxilato de diisopropilo
	DEAD = Azodicarboxilato de dietilo
	n-BuLi = n-butillitio
	Oxone® = Monopersulfato
30	Pd/C = paladio sobre carbono
	PtO ₂ = óxido de platino
	H ₂ O = agua
	TEA = trietilamina
	EDAC = hidrocloreuro de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o hidrocloreuro de 1-[(3-(dimetilamino)propil)]-3-etilcarbodiimida)
35	HOBT o HOBT·H ₂ O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HOAT = 1-hidroxil-7-azabenzotriazol
	reactivo de PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino fosfonio
	BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino) fosfonio
	equiv = equivalente o equivalentes
40	min = minuto o minutos
	h = hora u horas
	l = litro
	ml = mililitro
45	μl = microlitro
	g = gramo o gramos
	mg = miligramo o miligramos
	mol = mol o moles
	mmol = milimol o milimoles
	meq = miliequivalente
50	TA o T.A. = temperatura ambiente
	sat o satdo = saturado
	ac. = acuoso
	TLC = cromatografía en fase fina
	UV = ultravioleta
55	HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
	HPLC t _R = tiempo de retención por HPLC
	LC/MS = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
	MS o Espec Masas = espectrometría de masas
	RMN = resonancia magnética nuclear
60	p.f. = punto de fusión
	PXPd ₂ = Dímero de dicloro(clorodi- <i>terc</i> -butilfosfina)paladio (II) o [PdCl ₂ (<i>t</i> -Bu) ₂ PCl] ₂

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de las realizaciones preferentes de la invención.

Ejemplo 1

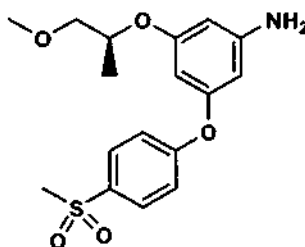


A.



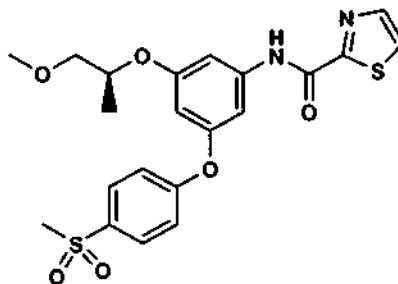
5 A una solución a TA de ácido (S)-3-(1-metoxipropan-2-iloxi)-5-(4-(metilsulfonyl)fenoxi) benzoico¹ (2 g, 5,26 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadieron sucesivamente PhCH₂OH (0,66 ml, 6,31 mmol), Et₃N (1,03 ml, 7,36 mmol) y (PhO)₂PON₃ (1,37 ml, 6,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se cromatografió ((SiO₂; 80 g; gradiente continuo de hex al 100% a hex:EtOAc a 50:50 durante 40 min, después mantener durante 20 min) para dar el compuesto de la Parte A (2,12 g, rendimiento de un 83%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,27 - 7,40 (m, 5 H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,35 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,49 - 4,56 (m, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 486, t_R = 3,50 min.

B.



15 A una solución del Compuesto de la Parte A (2,11 g, 4,35 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió Pd al 10%/C (0,211 g) en atmósfera de Ar a TA con agitación vigorosa. La reacción se agitó en 1 atmósfera de H₂ durante 1 h, después se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró *al vacío* para dar el Compuesto de la Parte B (1,52 g, 100%) en forma de un aceite pegajoso de color beige. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 352, t_R = 2,17 min.

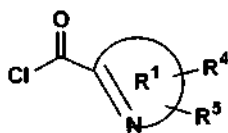
C.



A una solución a TA del compuesto de la Parte B (40 mg, 0,114 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) se añadió cloruro de 1,3-tiazol-2-carbonilo (27 mg, 0,185 mmol) seguido de Et_3N (59 μl ; 0,426 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, después se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió (SiO_2 ; 12 g; gradiente continuo de hex al 100% a hex:EtOAc 1:4 durante 25 min, después se mantuvo en hex:EtOAc a 1:4 durante 5 min) para dar el compuesto de la Parte C (63 mg, rendimiento de un 96%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,09 (s, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 3 H), 7,64 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 4,52 - 4,59 (m, 1 H), 3,54 - 3,59 (m, 1 H), 3,47 - 3,52 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): $(\text{M}+\text{H})/\text{z} = 463$, $t_{\text{R}} = 3,23$ min.

Ejemplos 2 a 5

Los ejemplos 2 a 5 se prepararon usando el mismo procedimiento general que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 1 a partir del compuesto de la Parte B del Ejemplo 1 y un cloruro de ácido apropiado

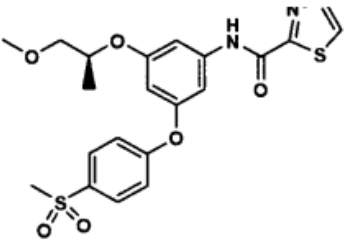
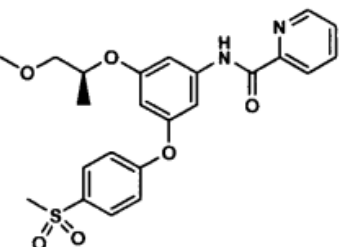
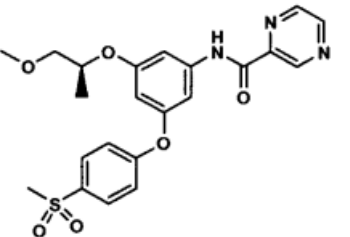
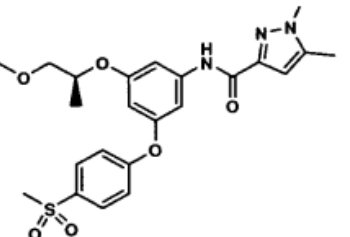
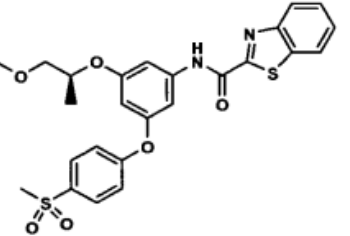


IIIa

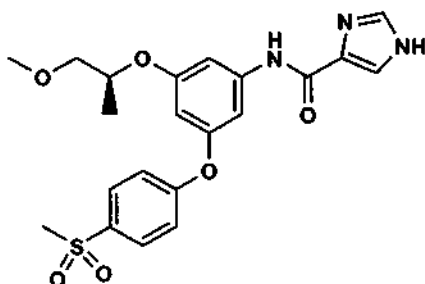
15

Las estructuras de los Ejemplos 1 a 5 y su caracterización espectral se muestran en la Tabla 1.

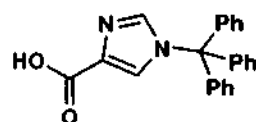
TABLA 1

Ejemplo N°	Estructura	RMN ¹ H, (M + H)/z, LCMS t _R
1		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,09 (s, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 3 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 4,52 - 4,59 (m, 1 H), 3,54 - 3,59 (m, 1 H), 3,47 - 3,52 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 463, t _R = 3,23 min.
(continuación)		
Ejemplo N°	Estructura	RMN ¹ H, (M + H)/z, LCMS t _R
2		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,13 (s, 1 H), 8,61 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 7,88 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2 H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 6,6, 4,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,33 (m, 1 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 6,46 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 4,53 - 4,62 (m, 1 H), 3,55 - 3,61 (m, 1 H), 3,47 - 3,52 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,33 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 457, t _R = 3,28 min.
3		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,66 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 8,82 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, <i>J</i> = 8,8 Hz, 3 H), 6,48 (s, 1 H), 4,54 - 4,61 (m, 1 H), 3,58 (dd, <i>J</i> = 10,4, 6,0 Hz, 1 H), 3,48 - 3,52 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,33 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 458, t _R = 3,08 min.
4		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,65 (s, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,51 - 4,59 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,53 - 3,60 (m, 1 H), 3,46 - 3,51 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3 H); Procedimiento B por LCMS (ESI, espectro de ión pos./neg.): (M+H)/z = 474, t _R = 3,04 min.
5		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,59 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1 H), 7,53 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 3 H), 6,50 (s, 1 H), 4,54 - 4,62 (m, 1 H), 3,56 - 3,61 (m, 1 H), 3,49 - 3,53 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 513, t _R = 3,69 min.

Ejemplo 6

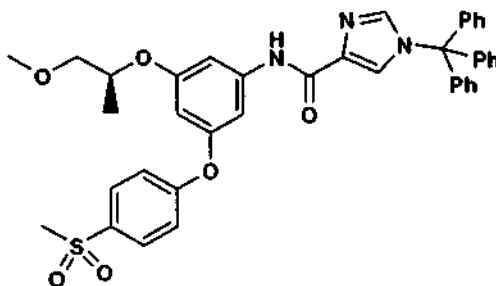


A.



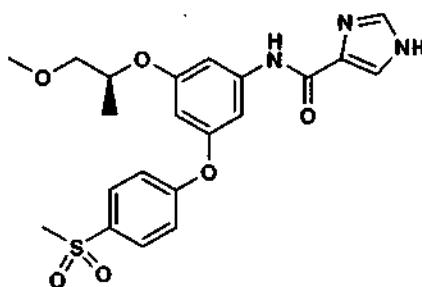
5 A una solución a TA de ácido 1*H*-imidazol-4-carboxílico (1,12 g, 9,99 mmol) en piridina (15 ml) y DMF (30 ml) se añadió cloruro de trifenilmetilo (3,06 g, 11,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, después se repartió entre EtOAc (500 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (20 ml), ácido cítrico al 10% (20 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacio*. El residuo se trituró con EtOAc para proporcionar ácido 1-tritil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (2,78 g, rendimiento de un 79%) en forma de un sólido de color blanco. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = no observado, t_R = 3,27 min.

B.



10 Se añadió BOP (503 mg, 1,14 mmol) a una solución a TA del compuesto de la Parte A (403 mg, 1,14 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), seguido de Et₃N (0,32 ml; 2,28 mmol). Después de agitar a TA durante 10 min, se añadió el compuesto de la Parte A del Ejemplo 1 (200 mg, 0,569 mmol). La reacción se agitó a TA durante 72 h; LCMS indicó el consumo completo del compuesto de la Parte A del Ejemplo 1. El compuesto de la Parte B en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = no observado, t_R = 3,47 min.

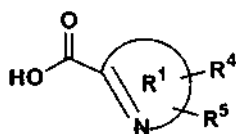
C.



- 5 Se añadió TFA (5 ml) al compuesto de la Parte B en bruto y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se cromatografió (SiO₂; 40 g; gradiente continuo de hex:EtOAc a 100:0 a hex:EtOAc a 0:100 durante 30 min, después se mantuvo en EtOAc al 100% durante 20 min) para dar el compuesto del título (215 mg, rendimiento de un 85%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,77 (s, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 6,45 - 6,47 (m, 1 H), 4,56 - 4,61 (m, 1 H), 3,54 - 3,58 (m, 1 H), 3,49 - 3,53 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 1,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 446, t_R = 2,57 min.

Ejemplos 7 a 20

- 10 Los ejemplos 7 a 20 se prepararon usando el mismo procedimiento general como se ha descrito para la síntesis del Compuesto de la Parte B del Ejemplo 6 a partir del Compuesto de la Parte A del Ejemplo 6 y un ácido carboxílico IIIb apropiado (Esquema 1)

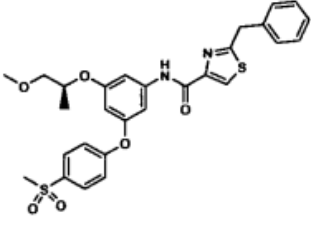
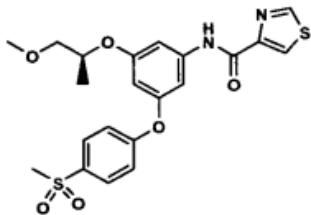
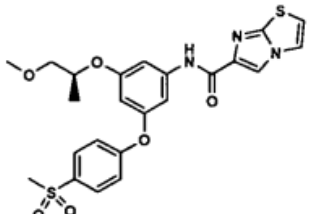


IIIb

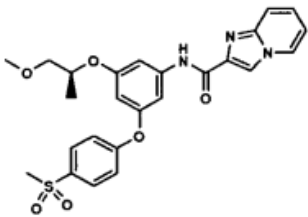
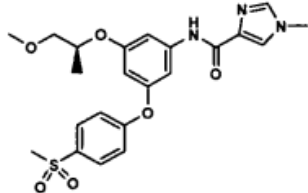
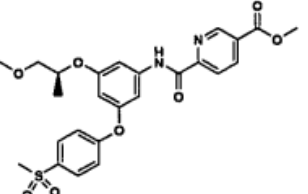
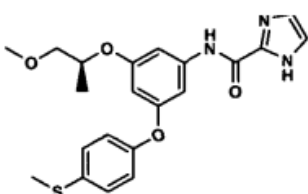
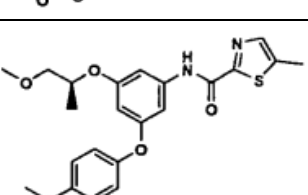
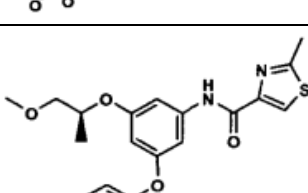
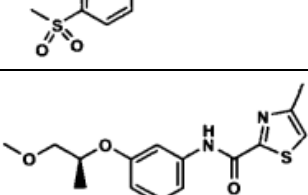
Las estructuras de los Ejemplos 7 a 20 y su caracterización espectral se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

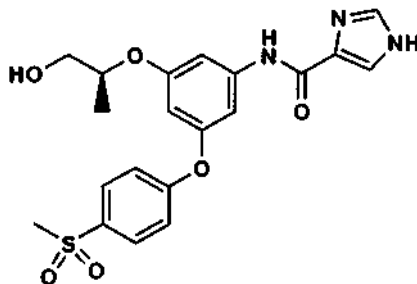
Ejemplo N°	Estructura	RMN ¹ H, (M + H)/z, LCMS t _R
7		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,08 - 7,13 (m, 3 H), 6,44 (s, 1 H), 4,52 (dd, <i>J</i> = 10,4, 6,0 Hz, 1 H), 3,52 - 3,58 (m, 1 H), 3,44 - 3,49 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 447, t _R = 2,80 min.
8		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,77 (s, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,51 - 4,60 (m, 1 H), 3,55 - 3,61 (m, 1 H), 3,47 - 3,53 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 446, t _R = 2,97 min.
9		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,13 (s, 1 H), 7,85 - 7,91 (m, 3 H), 7,18 - 7,23 (m, 2 H), 7,11 - 7,15 (m, 3 H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 4,52 - 4,60 (m, 1 H), 3,58 (dd, <i>J</i> = 10,2, 5,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,52 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 472, t _R = 3,35 min.
10		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,13 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 2 H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 6,38 - 6,41 (m, 1 H), 4,44 - 4,54 (m, 1 H), 3,49 - 3,55 (m, 1 H), 3,42 - 3,48 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 1,25 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 460, t _R = 2,55 min.

11		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,20 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,27 - 7,40 (m, 5 H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 6,45 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 4,51 - 4,62 (m, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 3,54 - 3,61 (m, 1 H), 3,46 - 3,52 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,33 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 553, t_R = 3,70 min.</p>
12		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,27 (s, 1 H), 8,80 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 8,27 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 4,52 - 4,61 (m, 1 H), 3,55 - 3,61 (m, 1 H), 3,48 - 3,53 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 463, t_R = 3,10 min.</p>
13		<p>RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,00 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,50 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,09 - 7,16 (m, 3 H), 6,98 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1 H), 6,41 - 6,45 (m, 1 H), 4,51 - 4,60 (m, 1 H), 3,55 - 3,60 (m, 1 H), 3,47 - 3,52 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 502, t_R = 3,18 min.</p>

(continuación)

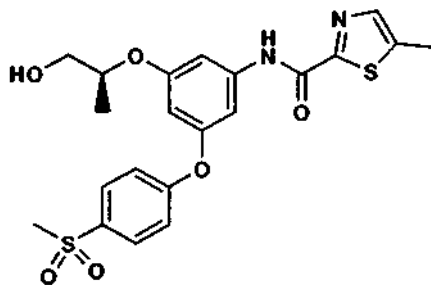
Ejemplo N°	Estructura	RMN ¹ H, (M + H) ⁺ /z, LCMS t _R
14		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,24 (s, 1 H), 8,14 - 8,20 (m, 2 H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,11 - 7,17 (m, 3 H), 6,89 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,42 - 6,47 (m, 1 H), 4,52 - 4,61 (m, 1 H), 3,55 - 3,61 (m, 1 H), 3,47 - 3,53 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H) ⁺ /z = 496, t _R = 2,76 min.
15		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,90 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 3 H), 7,08 - 7,16 (m, 4 H), 6,47 (s, 1 H), 4,52 - 4,60 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,58 - 3,64 (m, 1 H), 3,52 - 3,57 (m, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H) ⁺ /z = 460, t _R = 2,57 min.
16		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,01 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,48 - 8,53 (m, 1 H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 9,3 Hz, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 4,54 - 4,62 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,58 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 1 H), 3,49 - 3,52 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H) ⁺ /z = 515, t _R = 3,47 min.
17		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 11,09 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,41 (s, 2 H), 7,04 - 7,14 (m, 4 H), 6,45 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 4,50 - 4,65 (m, 1 H), 3,55 - 3,70 (m, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,31 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H) ⁺ /z = 446, t _R = 2,74 min.
18		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,99 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 6,43 - 6,47 (m, 1 H), 4,50 - 4,60 (m, 1 H), 3,55 - 3,59 (m, 1 H), 3,46 - 3,51 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H) ⁺ /z = 477, t _R = 3,03 min.
19		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,19 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 6,43 - 6,45 (m, 1 H), 4,51 - 4,60 (m, 1 H), 3,54 - 3,60 (m, 1 H), 3,47 - 3,51 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H) ⁺ /z = 477, t _R = 3,29 min.
20		RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,18 - 7,22 (m, 3 H), 6,49 - 6,52 (m, 1 H), 4,56 - 4,63 (m, 1 H), 3,54 - 3,58 (m, 1 H), 3,49 - 3,53 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H) ⁺ /z = 477, t _R = 3,39 min.

Ejemplo 21



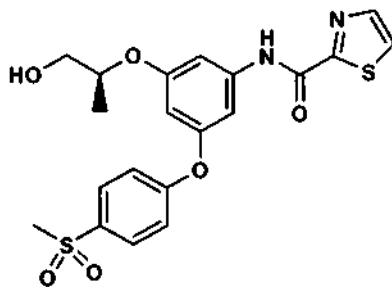
Se añadió TMSI (92 μ l, 0,675 mmol) a una solución del compuesto del Ejemplo 6 (60 mg, 0,135 mmol) en MeCN seco (0,6 ml) a TA en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, después se inactivó con H₂O (5 ml) y los compuestos volátiles se retiraron *al vacío*. El residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) y HCl acuoso 1 N (5 ml). Después de agitar durante 5 min, la fase acuosa se neutralizó a pH ~7-8 con K₂CO₃ sólido. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na₂S₂O₃·5H₂O acuoso al 10% (p/v) (10 ml) para retirar el yodo residual, se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC ODS-A-5 μ m de fase inversa de 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, gradiente continuo de A:B a 4:1 a disolvente B al 100% durante 12 min, después se mantuvo durante otros 4 min con B al 100%, en la que el disolvente A = H₂O:MeOH a 90:10 y el disolvente B = MeOH:H₂O a 90:10) para dar el compuesto del título (31 mg, rendimiento de un 53%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ ppm 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 4,32 - 4,41 (m, 1 H), 3,59 - 3,65 (m, 1 H), 3,54 - 3,59 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 1,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 432, t_R = 2,46 min.

Ejemplo 22



El compuesto del título (27,5 mg; rendimiento de un 94%; sólido de color blanco) se preparó a partir del Ejemplo 18 (30 mg; 0,063 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 21. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 3 H), 6,51 (s, 1 H), 4,43 - 4,52 (m, 1 H), 3,61 - 3,70 (m, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 1,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 463, t_R = 3,09 min.

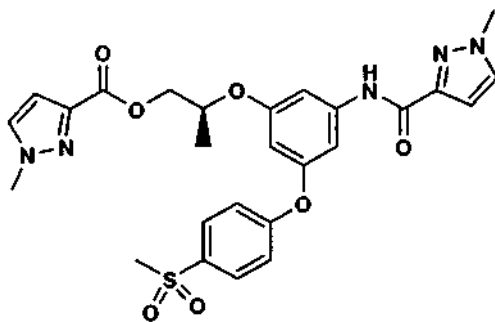
Ejemplo 23



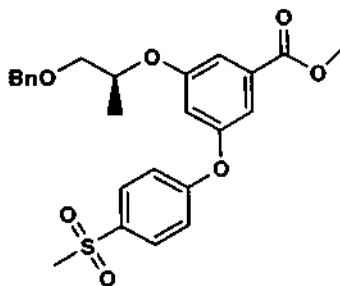
Se añadió cloruro de 1,3-tiazol-2-carbonilo (26 mg, 0,178 mmol) a una mezcla del Compuesto 24D (30 mg, 0,089 mmol) en THF (1 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó

5 vigorosamente a TA durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (5 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentró *al vacío*. El residuo en bruto se cromatografió (SiO_2 ; 12 g; gradiente continuo de hexanos:EtOAc a 100:0 a hexanos:EtOAc a 0:70% durante 25 min, se mantuvo con EtOAc al 70% durante 15 min) para dar el compuesto del título (24,8 mg, rendimiento de un 62%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,11 (s, 1 H), 7,88 - 7,94 (m, 3 H), 7,65 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 6,45 - 6,48 (m, 1 H), 4,48 - 4,56 (m, 1 H), 3,69 - 3,79 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 1,31 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): $(\text{M}+\text{H})/\text{z} = 449$, $t_{\text{R}} = 2,93$ min.

Ejemplo 24

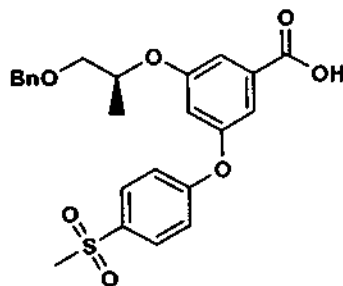


A.



15 A una solución de 3-hidroxi-5-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)benzoato de metilo (3,7 g, 11,5 mmol), (R)-(-)-1-Benciloxi-2-propanol (2,5 g, 15 mmol), Ph_3P soportado sobre polímero (30 g de 1 mmol/g, 30 mmol) en 150 ml de THF se añadió gota a gota una solución de DIAD (3,4 ml, 17,3 mmol) durante 15 min en atmósfera de N_2 (temperatura interna mantenida a ≤ 5 °C). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante una noche, después se filtró. Los sólidos se lavaron completamente con THF y CH_2Cl_2 . Los filtrados combinados se concentraron *al vacío*. La mezcla se cromatografió en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano; 1:1) para dar 6 g de el compuesto de la Parte A ligeramente impuro (6 g, 110%) en forma de un aceite incoloro. $[\text{M}+\text{H}] = 471$; RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,90 (2 H, d, $J = 8,79$ Hz), 7,48 (1 H, s), 7,27 - 7,37 (6 H, m), 7,09 (2 H, d, $J = 8,79$ Hz), 6,83 - 6,89 (1 H, m), 4,60 - 4,69 (1 H, m), 4,58 (2 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,54 - 3,70 (2 H, m), 3,06 (3 H, s), 1,34 (3 H, d, $J = 6,15$ Hz).

B.

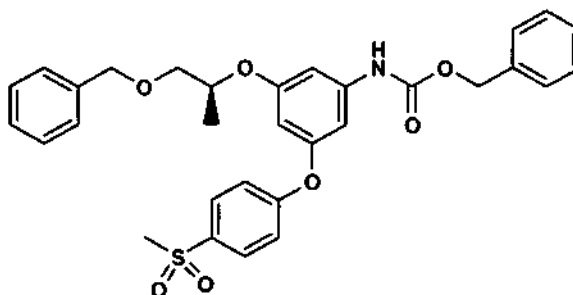


Una solución de la Parte A (6 g, 13 mmol), LiOH (1,6 g, 39 mmol) y H_2O (50 ml) en THF (20 ml) se agitó a TA durante 3 h y después se concentró *al vacío*. La solución acuosa se lavó con éter (15 ml x 4), se neutralizó a pH = 4

con HCl concentrado, se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O, y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró *al vacío* para dar el compuesto de la Parte B (5 g, 95%) en forma de un sólido de color blanco. [M+H] = 457; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,91 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 7,52 (1 H, s), 7,27 - 7,38 (6 H, m), 7,11 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 6,90 (1 H, t, J = 2,20 Hz), 4,61 - 4,70 (1 H, m), 4,59 (2 H, s), 3,56 - 3,70 (2 H, m), 3,07 (3 H, s), 1,35 (3 H, d, J = 6,59 Hz).

5

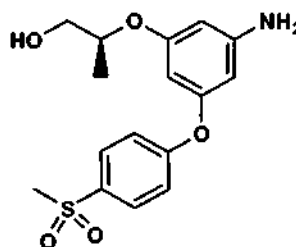
C.



A una solución a TA del compuesto de la Parte B (630 mg, 1,38 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadieron sucesivamente PhCH₂OH (0,17 ml, 1,66 mmol), Et₃N (0,27 ml, 1,93 mmol) y (PhO)₂PON₃ (0,36 ml, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche, después se enfrió a TA. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se cromatografió (SiO₂; 120 g; gradiente continuo de hexanos al 100% a hex:EtOAc a 1:1 durante 40 min, después se mantuvo con hex:EtOAc a 1:1 durante 20 min) para dar el compuesto de la Parte C (571 mg, rendimiento de un 74%) en forma de un sólido de color blanco. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 562, t_R = 3,96 min.

10

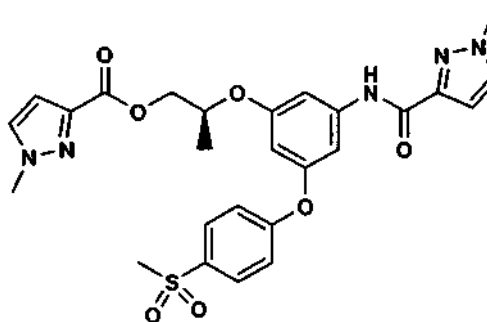
D.



A una solución del compuesto de la Parte C (570 mg, 1,02 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió Pd al 10%/C (57 mg, 0,536 mmol) en atmósfera de Ar a TA con agitación vigorosa. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 6 h, después se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto de la Parte D (312 mg, rendimiento de un 91%) en forma de un sólido de color blanco. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 338, t_R = 1,89 min.

15

E.



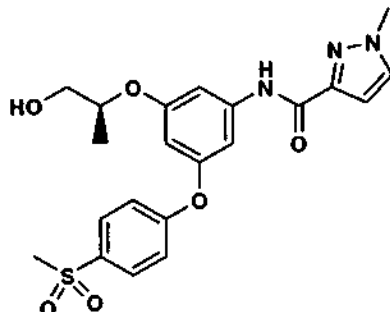
20

Se añadió BOP (104 mg, 0,236 mmol) a una solución de ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (30 mg, 0,236 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) a TA, seguido de Et₃N (0,050 ml; 0,354 mmol). Después de agitar a TA durante 10 min, se añadió el compuesto de la Parte D (20 mg, 0,059 mmol). La reacción se agitó a TA durante 48 h, después se cromatografió directamente (SiO₂; 12 g; gradiente continuo de hex:EtOAc a 20:80 a EtOAc al 100% durante 10 min, se mantuvo con EtOAc al 100% durante 20 min) para dar el compuesto de la Parte E (32,2 mg, rendimiento de un 92%) en forma

25

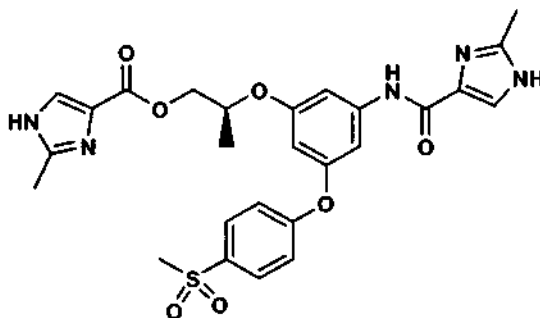
de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,70 (s, 1 H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 3 H), 6,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 4,72 - 4,81 (m, 1 H), 4,53 (dd, *J* = 11,5, 6,6 Hz, 1 H), 4,39 (dd, *J* = 11,5, 3,8 Hz, 1 H), 3,95 (d, *J* = 2,7 Hz, 6 H), 3,05 (s, 3 H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 554, t_R = 3,03 min.

Ejemplo 25



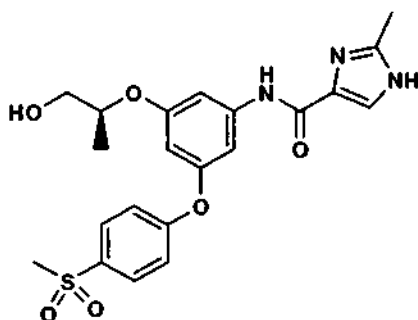
Se añadió KOH (8 mg, 0,135 mmol) a una solución del Ejemplo 24 (30 mg, 0,054 mmol) en MeOH (1 ml)/THF (1 ml)/H₂O (0,5 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 h; los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentró *al vacío*. El residuo en bruto se cromatografió (SiO₂; 12 g; gradiente continuo de hex:EtOAc a 100:0 a Hex:EtOAc a 0:100% durante 10 min, se mantuvo con EtOAc al 100% durante 20 min) para dar el compuesto del título (7 mg, rendimiento de un 32%) en forma de un aceite pegajoso incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 6,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,47 - 4,56 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,68 - 3,78 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 446, t_R = 2,72 min.

Ejemplo 26



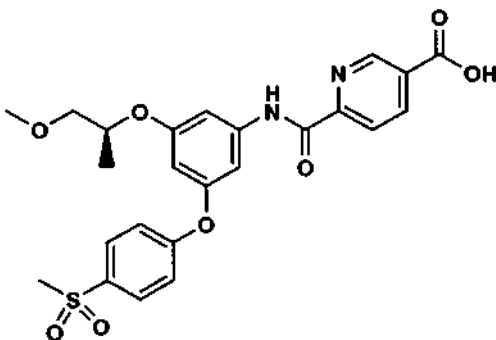
Se añadió BOP (262 mg, 0,592 mmol) a una solución de ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico monohidrato (85 mg, 0,592 mmol) en piridina (1,5 ml) a TA, seguido de Et₃N (0,12 ml; 0,888 mmol). Después de agitar a TA durante 10 min, se añadió el compuesto de la Parte D del Ejemplo 24 (50 mg, 0,148 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante una noche, después se enfrió a TA. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentró *al vacío*. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna YMC ODS-A-5μm de fase inversa de 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, gradiente continuo de A:B a 4:1 a disolvente B al 100% durante 10 min, se mantuvo con B al 100% durante 2 min, en la que el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA a 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA a 90:10:0,1) para dar el compuesto del título (27,5 mg, rendimiento de un 34%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 3 H), 6,50 (s, 1 H), 4,77 - 4,84 (m, 1 H), 4,40 - 4,45 (m, 1 H), 4,34 - 4,39 (m, 1 H), 3,10 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 554, t_R = 2,16 min.

Ejemplo 27



5 El compuesto del título (7,1 mg, rendimiento de un 44%, sólido de color blanco) se preparó a partir del Ejemplo 26 (20 mg; 0,036 mmol) usando KOH de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 3 H), 7,13 - 7,15 (m, 1 H), 6,48 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 4,43 - 4,52 (m, 1 H), 3,61 - 3,70 (m, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,29 (d, J = 6,2 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 446, t_R = 2,26 min.

Ejemplo 28

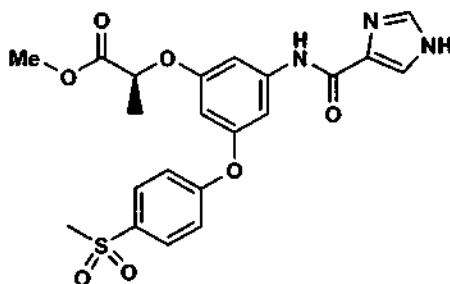


10 Se añadió LiOH·H₂O (6 mg, 0,14 mmol) a una solución del Ejemplo 16 (24 mg, 0,047 mmol) en THF (0,4 ml) y H₂O (0,2 ml) a TA. La reacción se agitó a TA durante una noche, después se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se extrajo con H₂O (3 x 20 ml). Las fases acuosas combinadas se ajustaron a pH ~3 con HCl acuoso 1 N y se extrajeron con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna YMC ODS-A-5μm de fase inversa de 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, gradiente continuo de A:B a 4:1 a B al 100% durante 12 min, después se mantuvo con B al 100% durante 3 min; en la que el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA a 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA a 90:10:0,1) para proporcionar el compuesto del título (16,1 mg, rendimiento de un 69%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,24 (s, 1 H), 8,52 - 8,56 (m, 1 H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 4,57 - 4,66 (m, 1 H), 3,55 - 3,60 (m, 1 H), 3,50 - 3,55 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 501, t_R = 3,29 min.

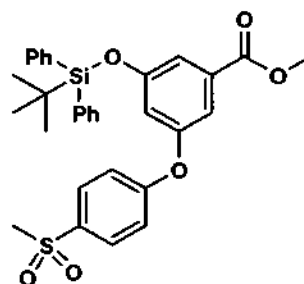
15

20

Ejemplo 29



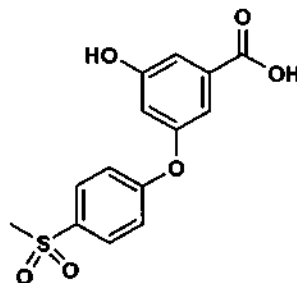
A.



5 A una solución a TA de 3-hidroxi-5-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)benzoato de metilo² (1,25 g, 3,88 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió imidazol (581 mg, 8,54 mmol), seguido de TBDPS-Cl (1,2 ml, 4,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, después se repartió entre EtOAc (200 ml) y H₂O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentró *al vacío*. El residuo (un aceite de color beige) se cromatografió (SiO₂; 120 g; gradiente continuo de hexano a hex:EtOAc a 7:3 durante 40 min, se mantuvo con hex:EtOAc a 7:3 durante 20 min) para dar el compuesto de la Parte A (1,98 g, rendimiento de un 91%) en forma de un sólido de color blanco. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 561, t_R = 4,44 min.

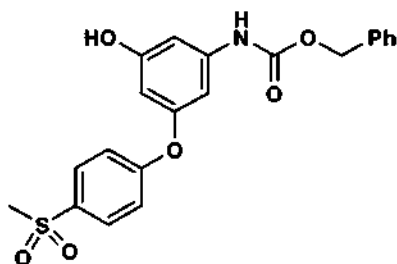
10

B.



15 Se añadió LiOH H₂O (444 mg, 10,59 mmol) a una solución de el compuesto de la Parte A (1,98 g, 3,53 mmol) en THF (24 ml) y H₂O (12 ml) a TA. La reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se extrajo con H₂O (3 x 20 ml). Las fases acuosas combinadas se ajustaron a pH ~3 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto de la Parte B (1,08 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 3,11 (s, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 309, t_R = 2,25 min.

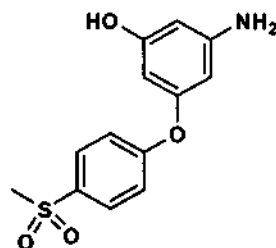
C.



5

A una solución a TA del compuesto de la Parte B (1,0 g, 3,24 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se añadieron alcohol bencílico (0,40 ml, 3,89 mmol), Et₃N (0,63 ml, 4,54 mmol) y (PhO)₂PON₃ (0,84 ml, 3,89 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche, después se enfrió a TA. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se cromatografió (SiO₂; 120 g; gradiente continuo de hexano a hex:EtOAc a 1:1 durante 40 min, se mantuvo con hex:EtOAc a 1:1 durante 20 min) para dar el compuesto de la Parte C (0,65 g, rendimiento de un 49%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ ppm 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,28 - 7,38 (m, 5 H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 6,54 - 6,59 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 414, t_R = 3,10 min.

D.

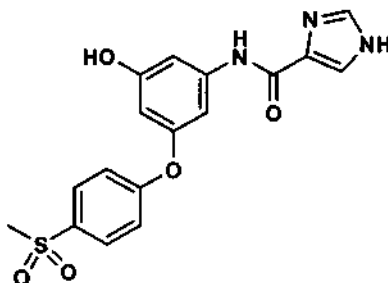


10

A una solución del compuesto de la Parte C (150 mg, 0,36 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd al 10%/C (15 mg) en atmósfera de Ar a TA con agitación vigorosa. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 3 h, después se filtró a través de Celite®. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* para dar el compuesto de la Parte D (95,9 mg, rendimiento de un 95%) en forma de un sólido de color beige. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 280, t_R = 1,57 min.

15

E.

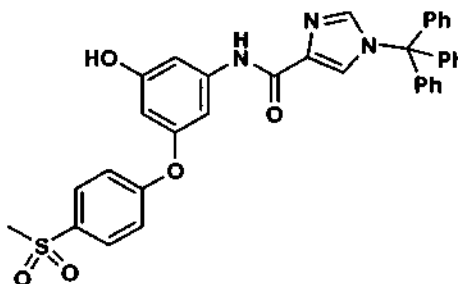


20

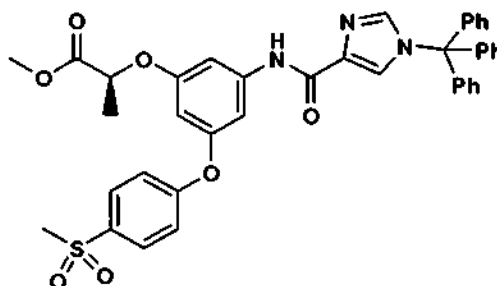
Se añadió BOP (301 mg, 0,68 mmol) a una solución de ácido 4-imidazolecarboxílico monohidrato (76 mg, 0,68 mmol) en piridina (3 ml) a TA, seguido de Et₃N (0,19 ml; 1,36 mmol). Después de agitar a TA durante 10 min, se añadió el compuesto de la Parte D (95 mg, 0,34 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante una noche; LC-MS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml), THF (2 ml) y H₂O (1 ml). Se añadió KOH (~ 15 mg) a la reacción, que se agitó a TA durante 1 h. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (10 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a ~8 con HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna YMC ODS-A-5µm de fase inversa de 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, gradiente continuo de a A:B a 4:1 a B al 100% durante 10 min, se mantuvo con B al 100% durante 2 min, en la que el disolvente A = H₂O:MeOH a 90:10 y el disolvente B = MeOH:H₂O a 90:10) para dar el compuesto de la Parte E (34,2 mg, 27%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ ppm 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,71 (s, 1 H),

25

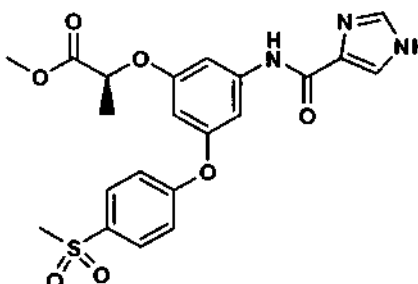
7,66 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,03 - 7,06 (m, 2 H), 6,30 (t, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 3,07 (s, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 374, $t_R = 2,20$ min.

F.

5 Se añadió cloruro de tritilo (29,1 mg, 0,104 mmol) a una solución del compuesto de la Parte E (30 mg, 0,080 mmol) en piridina (0,2 ml) y DMF (0,4 ml) a TA. La reacción se agitó a TA durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío*. El producto en bruto se cromatografió (SiO₂; 4 g; gradiente continuo de hexano a hexano:EtOAc a 1:4 durante 20 min, después se mantuvo con hexano:EtOAc a 1:4 durante 15 min) para dar el compuesto de la Parte F (39 mg, rendimiento de un 79%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 9 H), 7,14 - 7,19 (m, 8 H), 7,10 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,27 - 6,29 (m, 1 H), 3,09 (s, 3 H); Procedimiento por B LCMS (ESI, espectro de ión pos./neg.): (M-H)/z = 614, $t_R = 3,83$ min.

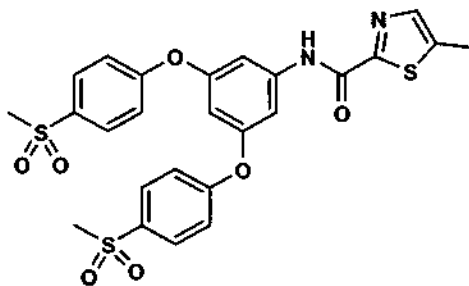
G.

15 A una solución del compuesto de la Parte F (32 mg, 0,052 mmol) en THF seco (0,5 ml) se añadió Ph₃P unida a un polímero (45 mg, 0,135 mmol, 3 mmol/g) y (R)-2-hidroxi-propanoato de metilo (7,45 μ l, 0,078 mmol) en atmósfera de Ar a TA. Después se añadió gota a gota DIAD (0,018 ml, 0,094 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. La resina se retiró por filtración y se lavó con 10 ml de THF. Los filtrados combinados se concentraron *al vacío*. El producto en bruto se cromatografió (SiO₂; 4 g; gradiente continuo de hexano a hex:EtOAc a 3:7 durante 20 min, después se mantuvo con hex:EtOAc a 3:7 durante 15 min) para dar el compuesto de la Parte G (28,8 mg, rendimiento de un 79%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,95 (s, 1 H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,32 - 7,37 (m, $J = 4,9$ Hz, 9 H), 7,07 - 7,15 (m, 10 H), 6,36 (s, 1 H), 4,71 - 4,82 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 1,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 702, $t_R = 3,96$ min.

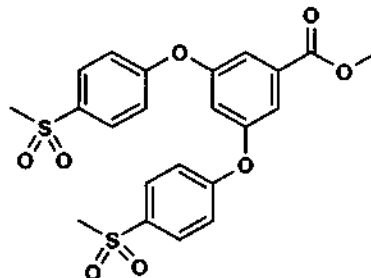
H.

Una solución del compuesto de la Parte G (26 mg, 0,037 mmol) y TFA (0,3 ml) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) se agitó a TA durante 10 min. Los compuestos volátiles se evaporaron *al vacío* y el residuo se cromatografió (SiO₂; 4 g; gradiente continuo de hexano a hex:EtOAc a 95:5 durante 15 min, después se mantuvo con hex:EtOAc a 95:5 durante 15 min) para dar el compuesto del título (9,5 mg, rendimiento de un 56%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,59 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 4,78 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 1,60 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 460, t_R = 2,44 min.

Ejemplo 30

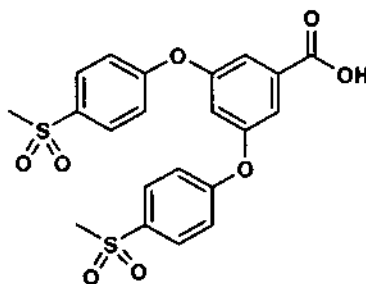


A.



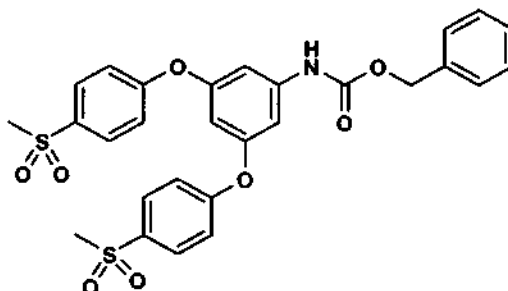
Una solución de 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (2,5 g, 14,9 mmol), 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzene (5,18 g, 29,8 mmol) y K₂CO₃ anhidro (8,23 g, 59,6 mmol) en DMF seca (100 ml) se calentó a 120 °C durante 10 h, después se enfrió a TA y se filtró. El sólido se lavó con CH₂Cl₂ (100 ml) y el filtrado combinado se concentró *al vacío*. El residuo se cromatografió (SiO₂; 80 g; gradiente continuo de hexano al 100% a EtOAc al 100% durante 40 min) para proporcionar el compuesto de la Parte A (6,1 g) en forma de un sólido de color blanco. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 477, t_R = 2,99 min.

B.



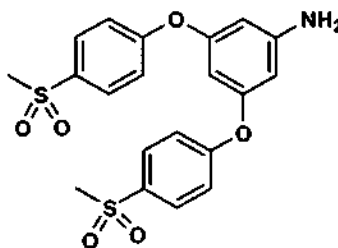
Una solución a TA del compuesto de la Parte A (2,3 g, 4,83 mmol), y LiOH·H₂O (4,1 g, 97,5 mmol) en THF (10 ml)/H₂O (5 ml) se agitó durante 2 h. La reacción se acidificó a pH ~1 con HCl acuoso 1 N, se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentró *al vacío* para dar el compuesto de la Parte B (2,2 g) en forma de un sólido de color blanco. Procedimiento B por LCMS (ESI, espectros de ión positivo y negativo): (M-H)/z = 461, t_R = 1,43 min.

C.



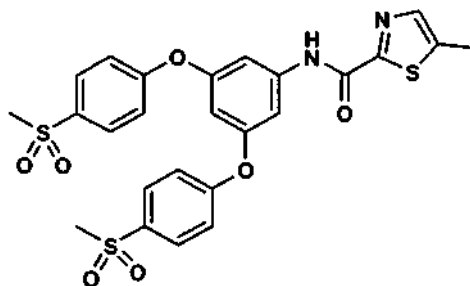
5 A una solución a TA del compuesto de la Parte B (1 g, 2,16 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió alcohol bencílico (0,27 ml, 2,59 mmol), Et₃N (0,422 ml, 3,03 mmol) y (PhO)₂PON₃ (0,562 ml, 2,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche, después se enfrió a TA y se concentró *al vacío*. El residuo se cromatografió (SiO₂; 120 g; gradiente continuo de hexano al 100% a hex:EtOAc al 40:60 durante 35 min, después se mantuvo con hex:EtOAc a 40:60 durante 25 min) para dar el compuesto de la Parte C (782 mg, rendimiento de un 64%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 10,13 (s, 1 H), 7,95 - 8,08 (m, 5 H), 7,26 - 7,47 (m, 10 H), 6,69 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 3,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 2 H), 3,26 (d, *J* = 2,2 Hz, 6 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 568 t_R = 3,42 min.

D.



10 A una solución a TA del compuesto de la Parte C (780 mg, 1,374 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (30 ml) se añadió Pd al 10%/C (78 mg) en atmósfera de Ar. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 1 h, después se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto de la Parte D (597 mg, rendimiento de un 100%) en forma de un sólido de color beige. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 434, t_R = 2,54 min.

E.

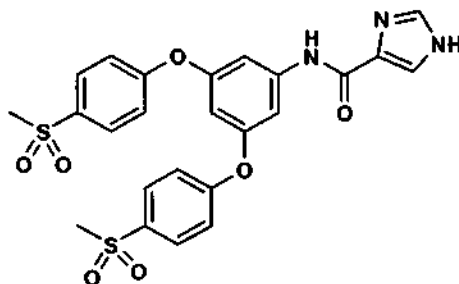


20 Se añadió EDAC (19,90 mg, 0,104 mmol) a una solución de 5-metiltiazol-2-carboxilato sódico (17,1 mg, 0,104 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) y Et₃N (0,014 ml, 0,104 mmol), seguido de HOBT (14 mg, 0,104 mmol) y DMAP (0,85 mg, 6,92 μmol) a TA. Después de agitar a TA durante 10 min, se añadió el compuesto de la Parte D (30 mg, 0,069 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche; LC-MS mostró que la mayor parte del material de partida se había convertido en el producto deseado. La reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se cromatografió (SiO₂; 4 g; gradiente continuo de hexano al 100% a EtOAc al 100% durante 40 min, después se mantuvo con EtOAc al 100% durante 10 min) para dar el compuesto del título (3,6 mg, rendimiento de un) 7% en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400

25

MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,02 (s, 1 H), 7,91 - 7,96 (m, 4 H), 7,79 (s, 1 H), 7,60 (d, $J = 2,2$ Hz, 2 H), 7,27 - 7,32 (m, 4 H), 6,74 (t, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 3,21 (s, 6 H), 2,53 (s, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 559, $t_R = 3,30$ min.

Ejemplo 31

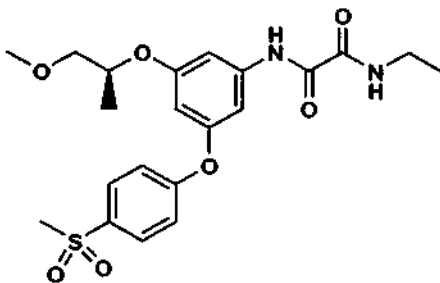


5

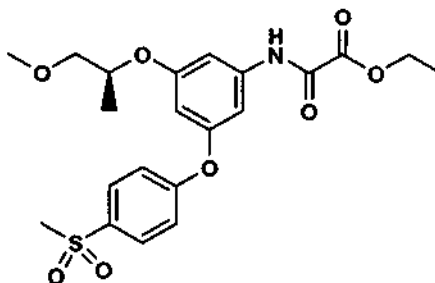
El compuesto 31 (21,6 mg; rendimiento de un 44%; sólido de color blanco) se preparó a partir del compuesto de la Parte D del Ejemplo 30 (40 mg; 0,092 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 29E. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,22 (s, 1 H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 4 H), 7,80 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,63 (d, $J = 2,2$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 4 H), 6,64 (t, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 3,20 (s, 6 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 528, $t_R = 2,52$ min.

10

Ejemplo 32



A.

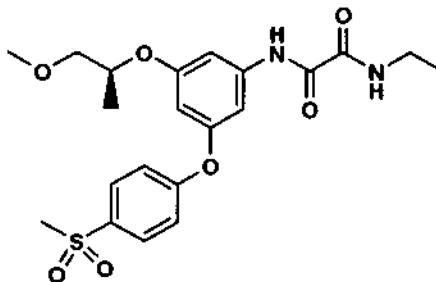


Una solución de cloroacetato de etilo (16 μl ; 0,148 mmol), compuesto de la Parte B de Ejemplo 1 (40 mg, 0,114 mmol) y Et_3N (48 μl ; 0,34 mmol) en CH_2Cl_2 (1,2 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se cromatografió (SiO_2 ; 12 g; gradiente continuo de hex al 100% a hex:EtOAc a 3:7 durante 25 min, después se mantuvo con hex:EtOAc a 3:7 durante 10 min) para dar el compuesto de la Parte A (40,2 mg, rendimiento de un 78%) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,83 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,10 - 7,14 (m, 3 H), 6,99 (s, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,49 - 4,56 (m, 1 H), 4,38 - 4,43 (m, 2 H), 3,54 - 3,58 (m, 1 H), 3,46 - 3,50 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 452, $t_R = 3,04$ min.

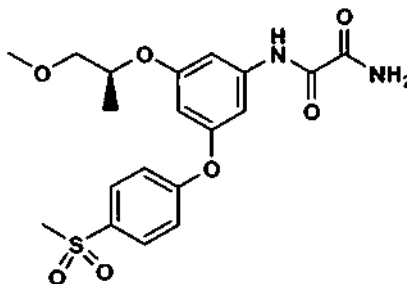
15

20

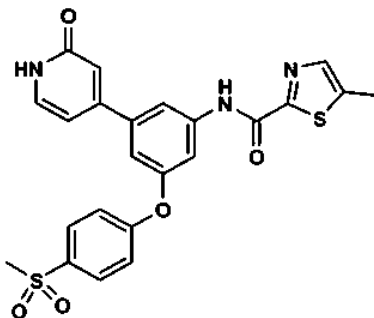
B.



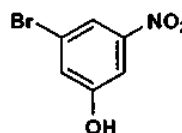
5 Se añadió etilamina (1,0 ml, 2,0 M en CH₃OH) al compuesto de la Parte A del Ejemplo 32 (21,8 mg, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se cromatografió (SiO₂; 4 g; gradiente continuo de hex al 100% a hex:EtOAc a 1:4 durante 20 min, después se mantuvo con hex:EtOAc a 1:4 durante 10 min) para dar el compuesto del título (24,6 mg, 100%) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,08 - 7,13 (m, 3 H), 7,01 (s, 1 H), 6,45 - 6,47 (m, 1 H), 4,47 - 4,55 (m, 1 H), 3,53 - 3,58 (m, 1 H), 3,46 - 3,50 (m, 1 H), 3,37 - 3,44 (m, 5 H), 3,05 (s, 3 H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 451, t_R = 3,00 min.

10 **Ejemplo 33**

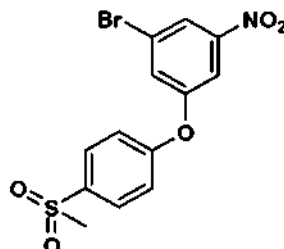
15 El compuesto del título (15 mg; rendimiento de un 95%; sólido de color castaño) se preparó a partir del compuesto de la Parte A del Ejemplo 32 y NH₃ en MeOH (1 ml de una solución 1,0 M) usando el mismo procedimiento que el que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 32. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,18 (s, 1H), 7,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,11 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,09 (s a, 1H), 7,02 (s a, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 3,56 (dd, 1H, J = 10,5, 6,1 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 10,5, 4,4 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,31 (d, 3H, J = 6,1 Hz) ppm; Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 423, t_R = 2,70 min.

Ejemplo 34

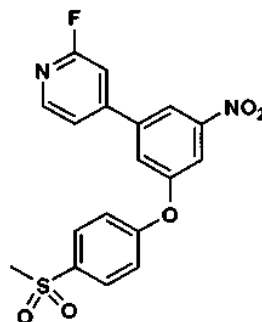
A.



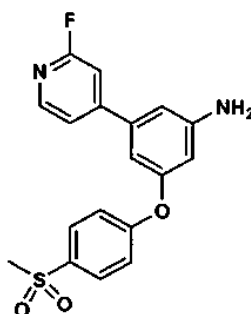
Se añadió BBr_3 (8,62 ml de una solución 1,0 M en CH_2Cl_2 ; 8,62 mmol) a una solución de 1-bromo-3-metoxi-5-nitrobenzoceno (500 mg, 2,16 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Se permitió que la reacción se calentara a TA y se agitó a TA durante una noche, después se inactivó con precaución con MeOH (30 ml) y se agitó durante 1 h a TA. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* para dar el compuesto de la Parte A en bruto en forma de un sólido de color marrón. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,62 - 7,64 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 5,84 (s, 1 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 220, t_R = 3,14 min.

B.

A una solución del compuesto de la Parte A (469 mg, 2,15 mmol) en DMF (4 ml) se añadió 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoceno (562 mg, 3,23 mmol) a TA, seguido de K_2CO_3 (891 mg, 6,45 mmol). La mezcla se calentó a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 48 h, después se enfrió a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró *al vacío*. El aceite residual de color rojo se cromatografió (SiO_2 ; 40 g; gradiente continuo de hex al 100% a hex:EtOAc a 2:3 durante 40 min, después se mantuvo con hex:EtOAc a 2:3 durante 10 min) para dar el compuesto de la Parte B (474 mg, rendimiento de un 59%) en forma de un sólido de color beige. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 374, t_R = 3,23 min.

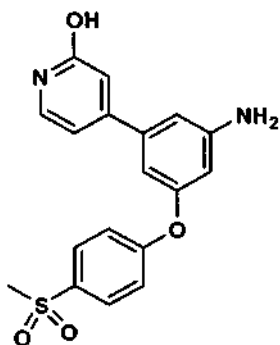
C.

A una solución desgasificada del compuesto de la Parte B (120 mg, 0,322 mmol) en DME (1,6 ml)/ H_2O (0,4 ml) se añadió sucesivamente ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (91 mg, 0,645 mmol), K_2CO_3 (89 mg, 0,645 mmol) y $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0) (18,6 mg, 0,016 mmol). La reacción se calentó a $150\text{ }^\circ\text{C}$ en un Emrys Optimizer® (microondas) durante 15 min, después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y H_2O (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se cromatografió (SiO_2 ; 12 g; gradiente continuo de hex al 100% a hex:EtOAc a 1:1 durante 25 min, después se mantuvo con hex:EtOAc a 1:1 durante 15 min) para dar el compuesto de la Parte C (100 mg, rendimiento de un 80%) en forma de un sólido de color blanco. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 389, t_R = 2,99 min.

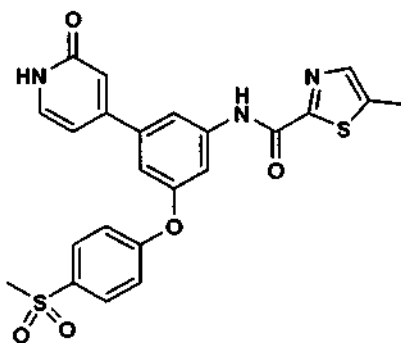
D.

25

Se añadió polvo de hierro (71,9 mg, 1,29 mmol) a una suspensión del compuesto de la Parte C (100 mg, 0,257 mmol) en AcOH (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, después se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto de la Parte D (96,8 mg, 100%) en forma de un sólido de color beige. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 359, t_R = 2,52 min.

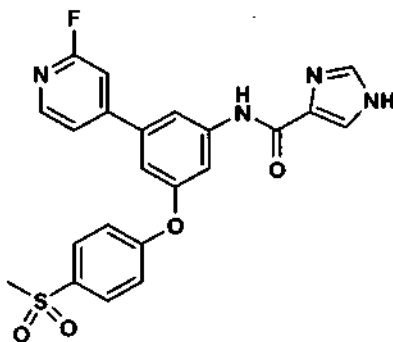
E.

Una mezcla del compuesto de la Parte D (60 mg, 0,167 mmol) y NaOH acuoso 1 N (1,5 ml) se calentó a 160 °C en un Emrys Optimizer® (microondas) durante 15 min, después se enfrió a TA y se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto de la Parte E (53,2 mg, rendimiento de un 89%) en forma de un sólido de color blanco. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 357, t_R = 1,85 min.

F.

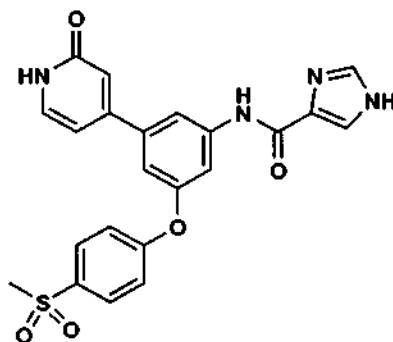
Se añadió BOP (49,6 mg, 0,112 mmol) a una solución de 5-metilthiazol-2-carboxilato sódico (18,5 mg, 0,112 mmol) en piridina (0,5 ml) a TA, seguido de Et₃N (31 μl ; 0,224 mmol). Después de agitar a TA durante 10 min, se añadió el compuesto de la Parte E (20 mg, 0,056 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche, después se enfrió a TA. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se cromatografió (SiO₂; 4 g; gradiente continuo de CH₂Cl₂ al 100% a CH₂Cl₂:MeOH a 9:1 durante 20 min, después se mantuvo con CH₂CH₂:MeOH a 9:1 durante 15 min) para dar el compuesto del título (1,2 mg, rendimiento de un 5%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ ppm 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,46 - 6,52 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 482, t_R = 3,01 min.

Ejemplo 35



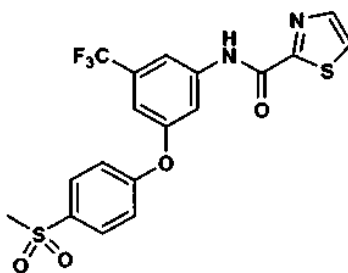
Se añadió BOP (148 mg, 0,335 mmol) a una solución de ácido 1*H*-imidazol-4-carboxílico (37,5 mg, 0,335 mmol) en piridina (1,5 ml) a TA, seguido de Et₃N (93 µl; 0,67 mmol). Después de agitar a TA durante 10 min, se añadió el compuesto de la Parte D del Ejemplo 34 (60 mg, 0,167 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h, después se enfrió a TA. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se cromatografió (SiO₂; 12 g; gradiente continuo de CH₂Cl₂ al 100% a CH₂Cl₂:MeOH a 95:5 durante 30 min, después se mantuvo con CH₂Cl₂:MeOH a 95:5 durante 15 min) para dar el compuesto del título (72,7 mg, rendimiento de un 96%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ ppm 8,23 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,89 - 7,94 (m, 3 H), 7,75 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,50 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 3,09 (s, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 453, t_R = 2,65 min.

15 Ejemplo 36

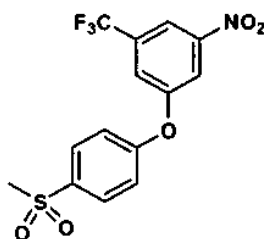


El compuesto del Ejemplo 35 (25 mg, 0,055 mmol) se disolvió en NaOH acuoso 1 N (0,3 ml) y la reacción se calentó a 140 °C en un Emrys Optimizer® (microondas) durante 6 min, después se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna YMC ODS-A-5µm de fase inversa de 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, gradiente continuo de A:B a 4:1 a B al 100% durante 12 min, después se mantuvo con B al 100% durante 3 min, en la que el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA a 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA a 90:10:0,1) para dar el compuesto del título (6,4 mg, rendimiento de un 26%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,77 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 3 H), 6,77 (s, 1 H), 6,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 3,12 (s, 3 H); Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 451, t_R = 2,14 min.

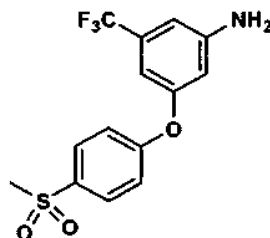
Ejemplo 37



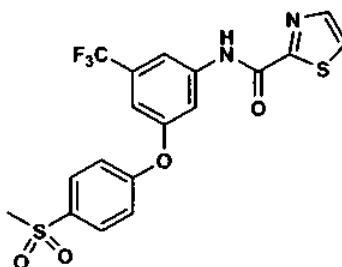
A.



B.



C.



- 5 Una solución de 3-nitro-5-(trifluorometil)fenol (207 mg, 1,0 mmol), 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benceno (523 mg, 3,0 mmol) y K_2CO_3 anhidro (414 mg, 3,0 mmol) en DMF seca (100 ml) se calentó a 120 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a TA, se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 (100 ml). El filtrado se concentró *al vacio*. El material en bruto se cromatografió (SiO_2 ; 40 g; EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto de la Parte A (361 mg, rendimiento de un 100%) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,06 - 7,96 (m, 2 H), 7,28 - 7,22 (m, 5 H), 3,06 (s, 3H) ppm; Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 362, t_R = 3,24 min.

- 10 Una solución del compuesto de la Parte A (361 mg, 1,0 mmol) y Pd/C (10%, 50 mg) en MeOH (3 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 durante 1 h. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto de la Parte B en bruto en forma de un sólido de color castaño (331 mg, rendimiento de un 100%). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 332, t_R = 2,99 min.

El compuesto de la Parte C (41 mg, rendimiento de un 95%, sólido de color blanco) se preparó mediante la reacción del compuesto de la Parte B (33,1 mg; 0,1 mmol) y cloruro de tiazol-2-carbonilo (19 mg, 0,13 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,29 (s, 1 H), 8,00 - 7,91 (m, 3H), 7,82 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,69 (d, 1 H, J = 2,8 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,12 (s, 1 H), 3,08 (s, 3H); Procedimiento B por HPLC; t_R = 6,83 min; Procedimiento A por LCMS (ESI, espectro de ión positivo): (M+H)/z = 433, t_R = 3,47 min.

Referencias

1. El ácido (S)-3-(1-metoxipropan-2-iloxi)-5-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)benzoico necesario se preparó de acuerdo con procedimientos conocidos en el documento WO 2005/121110 y en el documento WO 2005/080359.
2. El 3-hidroxi-5-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)benzoato de metilo necesario se preparó de acuerdo con procedimientos conocidos en el documento WO 2005/121110.

Ensayos y datos biológicos

Los compuestos de fórmula I de la invención, incluyendo los compuestos descritos en los Ejemplos de la misma, se han ensayado en el siguiente ensayo y han mostrado que son activadores de la glucoquinasa. En general, se ha identificado que los compuestos de la presente invención, tal como los compuestos particulares desvelados en los siguientes ejemplos, potencian la actividad de la glucoquinasa a concentraciones equivalentes a, o con más potencia que, 100 μM, preferentemente 10 μM, más preferentemente 1 μM, mostrando a los compuestos de la presente invención, por lo tanto, como potenciadores especialmente eficaces de la actividad de la glucoquinasa. Las potencias se pueden calcular y expresar como CE₅₀ (concentración para conseguir un 50% de activación total) y/o la activación de porcentaje máximo por encima del fondo, y se refiere a la actividad medida usando el sistema de ensayos que se describe a continuación.

Los compuestos de fórmula I de la invención, incluyendo los compuestos descritos en los Ejemplos de la misma, se han ensayado en el siguiente ensayo y han mostrado que son activadores de la glucoquinasa.

Ensayo Enzimático en Tándem de la Glucoquinasa

La actividad enzimática de la glucoquinasa humana (GK) se midió mediante incubación de GK, ATP, y glucosa durante períodos de tiempo distintos seguido de inactivación con EDTA (ácido etilendiamintetraacético). Las cantidades relativas de la glucosa-6-fosfato producto (G6P) se midieron después mediante la ejecución de un ensayo de detección que usa deshidrogenasa G6P y midiendo la conversión de TioNAD (tio-nicotinamida adenina dinucleótido) en TioNADH (tio-dihidronicotinamida adenina dinucleótido) a una longitud de onda de 405 nm. Esta reacción enzimática 'sin acoplar' se indica como un ensayo en 'tándem' de GK. La activación de la GK mediante compuestos se puede evaluar usando este ensayo. El protocolo del ensayo en tándem de la GK que se describe a continuación se usó usando un intervalo de concentraciones del compuesto activador a partir de 0 a 100 μM a 5 y 12 mM de glucosa. La glucoquinasa humana de longitud total (GK, 15 nM) se incubó con glucosa 5 o 12 mM en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos con un fondo transparente. Para iniciar la reacción de la GK, magnesio-ATP (concentración final 3 mM) se añadió a GK en tampón (condiciones finales del tampón para el tampón de HEPES 25 mM, pH 7,1, que contenía ditreititol 1 mM y DMSO al 5%). El volumen de reacción total fue 20 μl. Se permitió que la reacción avanzara durante diez minutos y después se inactivó con 5 μl de EDTA; final a 45 mM). Los componentes de la reacción de detección, TioNAD y G6PDH (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) (concentraciones finales de 650 μM y 3,33 Unidades, respectivamente), se añadieron después en conjunto en un volumen de 25 μl, (para dar un volumen total de 50 μl). Las medidas de absorbancia se hicieron a 405 nm en un lector de absorbancia de placas Spectramax Plus 384 (Molecular Devices). Se leyó la absorbancia, se restaron los niveles de fondo de glucosa-6-fosfato, tras lo que se calculó la activación como un porcentaje de la actividad del control. La actividad del control se determinó usando GK en presencia de vehículo (DMSO), con la glucosa-6-fosfato del fondo eliminada. La glucosa-6-fosfato del fondo se determinó mediante la inactivación previa de GK con EDTA antes del inicio de la reacción con ATP.

Expresión y Purificación de GK Humano

La GK hepática humana de longitud total (sin etiqueta) se expresó en células BL21 STAR (DE3)pLysS (Invitrogen) a 25 °C como se describe en Mookhtiar y col. (1). La proteína se purificó básicamente como se describe en Lange (2) con una ligera modificación. Brevemente, se lisaron sedimentos celulares mediante tres rondas de congelación y descongelación, se centrifugó a 15000 g para aclarado, y se precipitó con (NH₄)₂SO₄ al 40-65%. El sedimento resultante se volvió a suspender en tampón, se dializó, y se aplicó directamente a una columna Q-Sepharose (Sigma) seguido de elución con un gradiente lineal de KCl 100-600 mM. Las fracciones que contienen GK se agruparon, se dializaron durante una noche frente a HEPES 25 mM a pH 7,2/MgCl₂ 1 mM/EDTA 1 mM/KCl 0,1 M/DTT 1 mM, después se dializó de nuevo con el mismo tampón con glicerol al 10% añadido.

Referencias

1. Mookhtiar, K.A. y col., "Heterologous expression and characterization of rat liver glucokinase regulatory protein", *Diabetes*, 45: 1670-1677 (1996).

2. Lange, A.J. y col., "Expression and site-directed mutagenesis of hepatic glucokinase", *Biochem. J.*, 277: 159-163 (1991).

Los datos biológicos para los Ejemplos seleccionados se muestran en la tabla dada a continuación.

Ejemplo N°	CE ₅₀ (nM) con Glucoquinasa Humana @ Glucosa 12 mM
18	67
22	77
5	165
6	191
8	513
31	575

5 Para otros Ejemplos, los valores de CE₅₀ no se pudieron calcular a partir de las curvas de activación, de modo que los datos de activación máxima (expresados como un % de la activación de la medida inicial) para algunos Ejemplos seleccionados se muestran en la tabla dada a continuación.

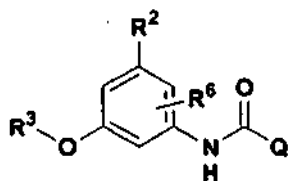
Ejemplo N°	Activación máxima (%) de Glucoquinasa Humana @ Glucosa 12 mM
7	131%
37	163%

Estudios In Vivo: Ensayo Oral de Tolerancia a la Glucosa (OGTT)

10 Se realizaron ensayos orales de tolerancia a la glucosa en ratones C57BL/6J macho DIO (con obesidad inducida por dieta) alimentados con una dieta alta en grasas (60% de kcal provenientes de la grasa) durante 26 semanas antes de la experimentación. Los ratones se mantuvieron en ayunas durante una noche antes de su uso en los experimentos. Se administró por vía oral un compuesto o vehículo de ensayo (dimetil acetamida al 10% + etanol al 10% + Cremophore al 10% + agua al 70%) 60 min antes de la administración oral de una solución de glucosa a una dosis de 2 g/kg de peso corporal (ensayo oral de tolerancia a la glucosa; OGTT). Los niveles de glucosa en sangre se midieron a partir de muestras de sangre de la cola tomadas en diferentes puntos temporales antes y después de la administración de glucosa (curso de tiempo de 2 horas). Se generó una curva de tiempo de la glucosa en sangre y se calculó el cambio partir de la medida inicial del área bajo la curva (Δ AUC) a partir de 0-120 min (siendo cero el tiempo de administración de la glucosa). El ejemplo 6 redujo los niveles AUC de glucosa en un ensayo OGTT en ratones DIO como se ha descrito anteriormente en un 66% a una dosis de 30 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y todos los estereoisómeros del mismo, incluyendo enantiómeros y diastereómeros del mismo;

en la que Q es R' opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes adicionales elegidos independientemente entre R⁴ y R⁵ que pueden ser iguales o diferentes;

R¹ es un anillo de heteroarilo monocíclico o bicíclico, que contiene un átomo de nitrógeno adyacente al carbono del anillo unido al carbonilo y que posee un átomo de nitrógeno adicional, y cuando los sustituyentes están unidos a un átomo de N del anillo, no se forma un centro de nitrógeno cuaternario;

R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre alquilo, arilalquilo, alcocarbonilo, o carboxilo;

R⁶ es H;

R⁷ y R⁸ (independientemente del grupo del que forma parte cada uno) son iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, o R⁷ y R⁸ están ciclados entre sí para formar un heterociclo de 3 a 7 miembros;

R⁹ (independientemente del grupo del que forma parte cada uno) está seleccionado independientemente entre H, alquilo, arilo, o arilalquilo;

R¹⁰ (independientemente del grupo del que forma parte cada uno) está seleccionado independientemente entre alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

R² es Y-Z-;

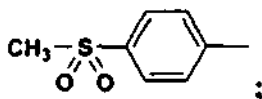
Z es O o un enlace;

Y es alquilo-, arilo-, heterociclilo-, o heteroarilo C₁-₆; -

en la que cada Y independientemente está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos R¹²;

cada R¹² está seleccionado independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH₃-aF₃, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁-₆, Oalquilo C₁-₆, -COOH, OH, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, -S-R¹⁰, -S(O)-R¹⁰, -SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -CO₂R⁹, -C(O)N⁷R⁸, amida unida a N (-NR⁷C(O)R⁹), sulfonamida unida a N (-NR⁹SO₂R¹⁰), carbamato unido a N (-NR⁸CO₂R¹⁰), carbamato unido a O (-OCONR⁷R⁸), urea unida a N (-NR⁹C(O)NR⁷R⁸), -(CH₂)ₚ-PO(OR⁷)(OR⁸), -(CH₂)ₚ-PO(OR⁷)R⁸, -(CH₂)ₚ-O-PO(OR⁷)R⁸, -(CH₂)ₚ-O-PO-(R⁷)R⁸, -(CH₂)ₚ-P(O)R⁷R⁸, arilo, heteroarilo, o heterociclilo;

R³ es



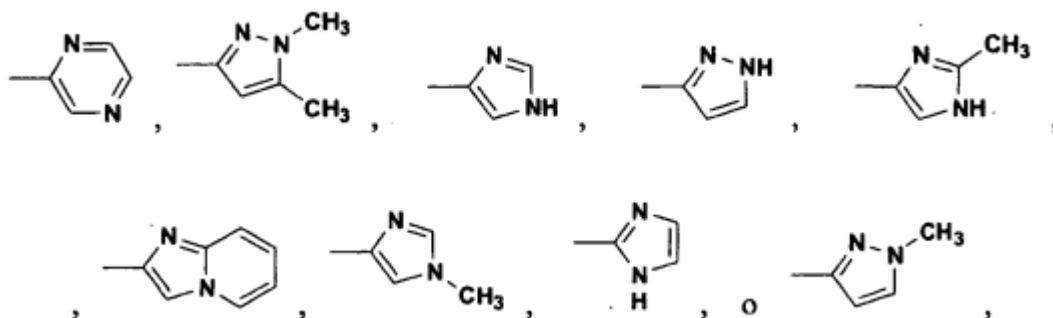
cada a es un número entero seleccionado independientemente entre 1, 2, 3; y

p es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 o 2

en la que "cicloalquilo" incluye grupos hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado (que contiene 1 o 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos.

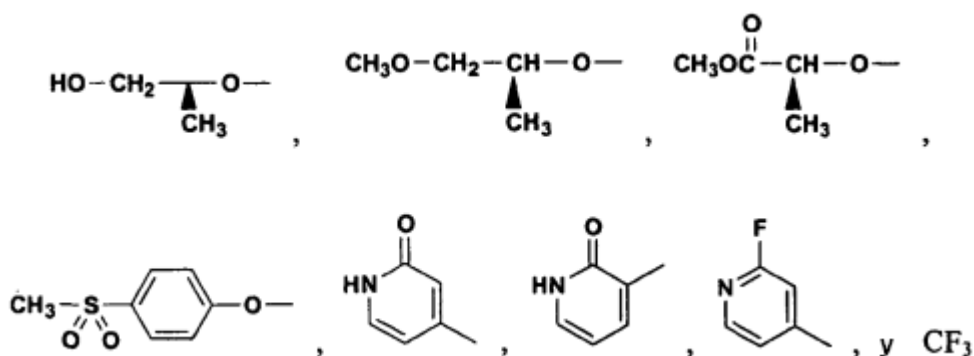
2. El compuesto según la reivindicación 1 en el que el anillo R¹ es un nitrógeno que contiene un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y todos los estereoisómeros del mismo, incluyendo enantiómeros y diastereómeros del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 en el que Q es es



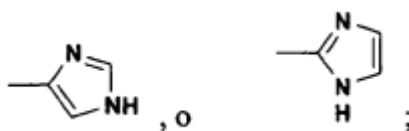
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y todos los estereoisómeros del mismo, incluyendo enantiómeros y diastereómeros del mismo.

5 4. El compuesto según la reivindicación 1 en el que el grupo R² es

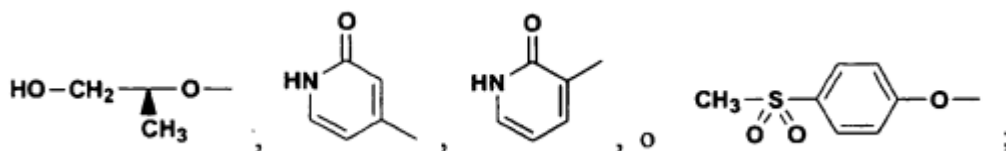


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y todos los estereoisómeros del mismo, incluyendo enantiómeros y diastereómeros del mismo.

10 5. El compuesto según la reivindicación 1 en el que Q es

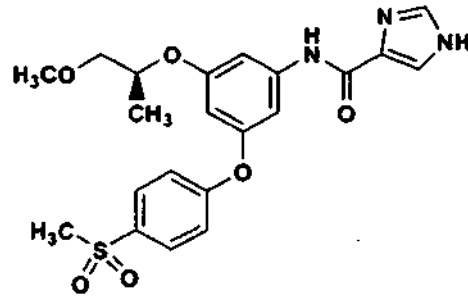


y R² es



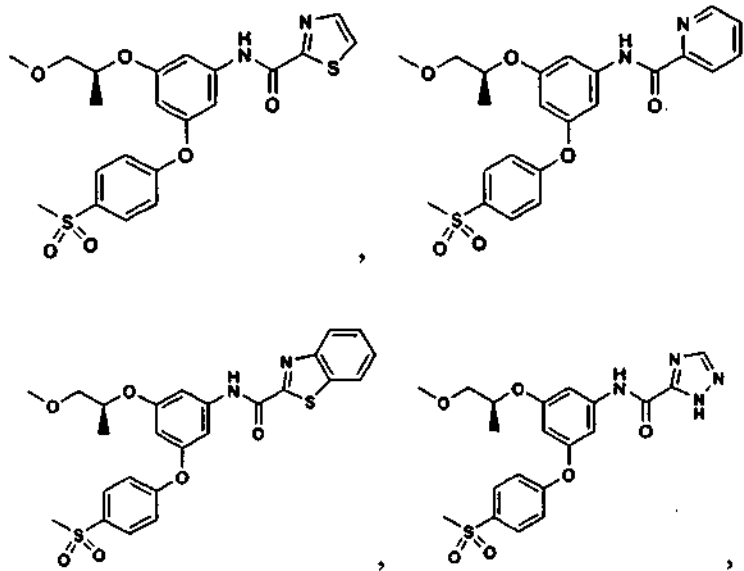
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y todos los estereoisómeros del mismo, incluyendo enantiómeros y diastereómeros del mismo.

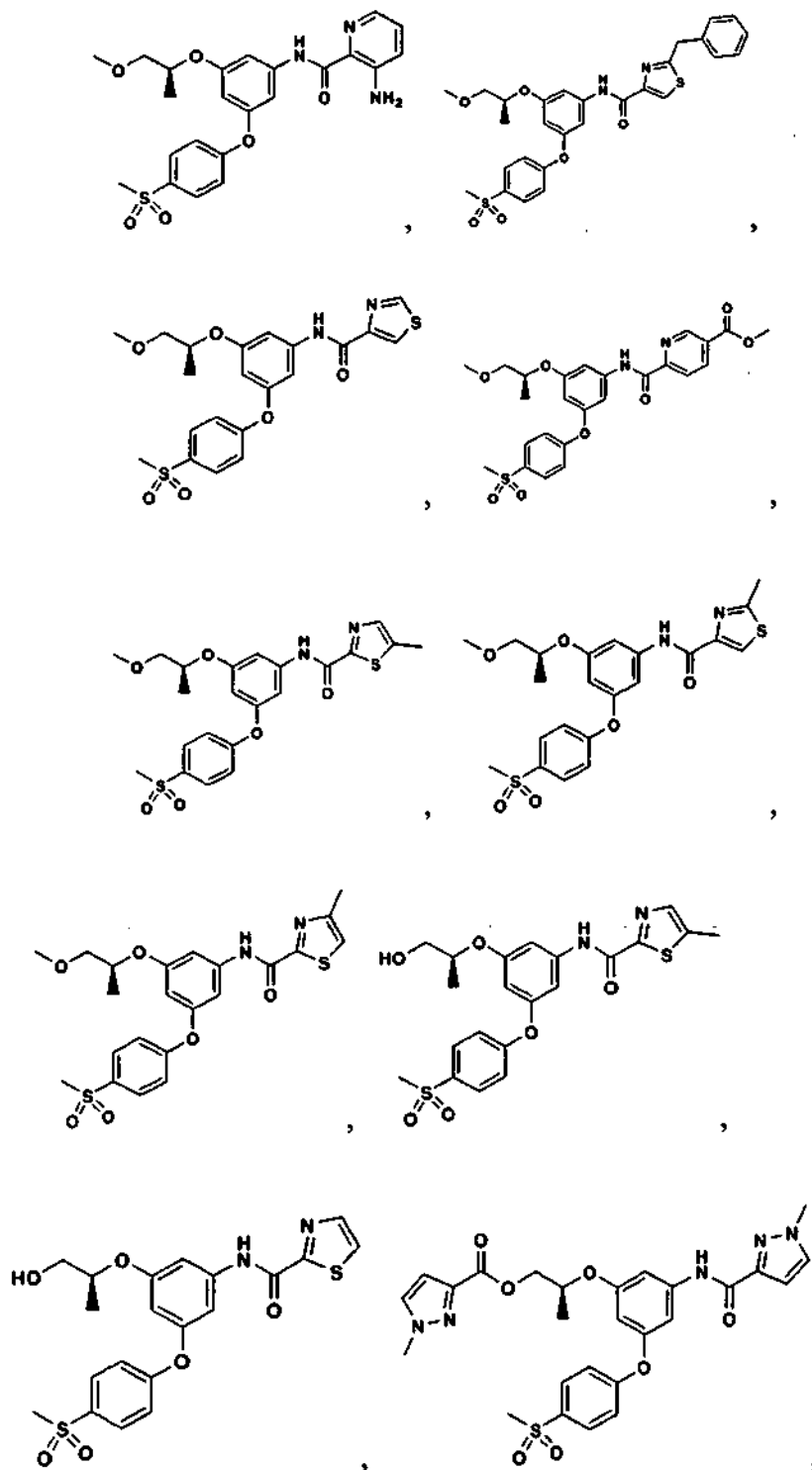
6. El compuesto según la reivindicación 1 en el que el compuesto es

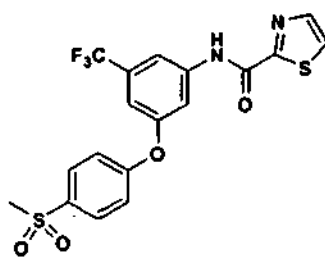
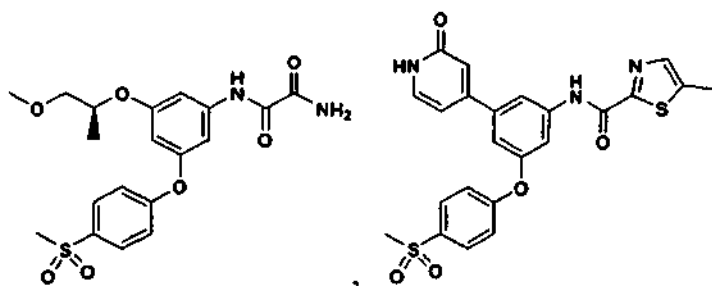
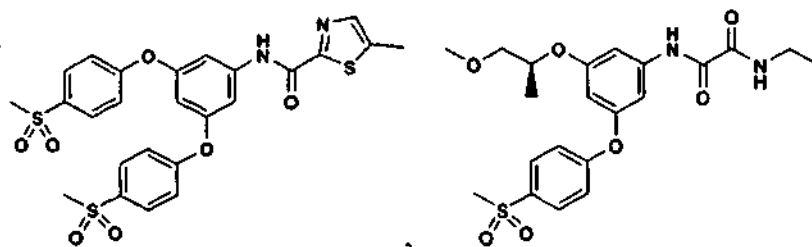
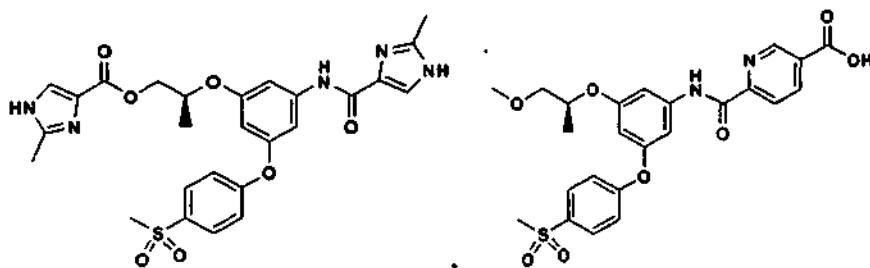


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y todos los estereoisómeros del mismo, incluyendo enantiómeros y diastereómeros del mismo.

7. Un compuesto que tiene la estructura







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y todos los estereoisómeros del mismo, incluyendo enantiómeros y diastereómeros del mismo.

5 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y todos los estereoisómeros del mismo, incluyendo enantiómeros y diastereómeros del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende adicionalmente otro agente terapéutico que es un agente antidiabético, agente antihiper glucémico, agente antihiperinsulinémico, agente antiretinopático, agente antineuropático, agente antinefropático, agente antiateroesclerótico, agente antiinfeccioso, agente antiisquémico, agente antihipertensivo, agente antiobesidad, agente antidislipidémico, agente antihiperlipidémico, agente antihipertrigliceridémico, agente antihipercolesterolémico, agente antiisquémico, agente anticáncer, agente anticitotóxico, agente antireestenótico, agente antipancreático, agente de reducción de lípidos, supresor del apetito, agente potenciador de la memoria, o agente cognitivo.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir, o ralentizar la evolución de una enfermedad que necesita terapia activadora de la glucoquinasa.
- 5 11. El compuesto según la reivindicación 10 en el que la enfermedad es diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, retraso en la cicatrización de heridas, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anormal, isquemia del miocardio, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, discapacidad cognitiva y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa del VIH, y glaucoma.
- 10 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un procedimiento de activación de la enzima glucoquinasa.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un procedimiento para tratar la diabetes de Tipo II.