

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 103**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/65** (2006.01) **A61K 31/425** (2006.01)

**C07D 215/36** (2006.01)

**C07D 215/20** (2006.01)

**C07D 277/74** (2006.01)

**C07D 211/82** (2006.01)

**C07D 235/28** (2006.01)

**C07C 311/21** (2006.01)

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2000** **E 00946961 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013** **EP 1192137**

54 Título: **Compuestos para la modulación de la actividad de PPAR $\gamma$**

30 Prioridad:

**30.06.1999 US 141672 P**

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

**08.01.2014**

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (50.0%)**  
**One Amgen Center Drive**  
**Thousand Oaks, CA 91320-1799, US y**  
**JAPAN TOBACCO INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MCGEE, LAWRENCE R.;**  
**HOUZE, JONATHAN B.;**  
**RUBENSTEIN, STEVEN M.;**  
**HAGIWARA, ATSUSHI;**  
**FURUKAWA, NOBORU y**  
**SHINKAI, HISASHI**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 437 103 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos para la modulación de la actividad de PPAR  $\gamma$

## 5 SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que modulan el receptor PPAR $\gamma$  y que son útiles en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo II (y de las complicaciones de la misma), hipercolesterolemia (y enfermedades relacionadas con niveles anormalmente altos o bajos de lipoproteína o de triglicéridos en plasma) y alteraciones inflamatorias.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR) son proteínas transductoras que pertenecen a la superfamilia de los receptores de esteroides/tiroides/retinoides. Los PPAR fueron identificados originalmente como receptores huérfanos, sin ligandos conocidos, pero designados por su capacidad en mediar los efectos pleotrópicos de los proliferadores de peroxisoma de ácidos grasos. Estos receptores funcionan como factores de transcripción regulados por ligandos que controlan la expresión de genes diana por unión a su secuencia de ADN correspondiente como heterodímeros con RXR. Los genes diana codifican enzimas involucradas en el metabolismo de lípidos y la diferenciación de adipocitos. De acuerdo con ello, el descubrimiento de factores de transcripción involucrados en el control del metabolismo de lípidos ha proporcionado la comprensión de la regulación de la homeostasis de la energía en invertebrados, y ha proporcionado además objetivos para el desarrollo de agentes terapéuticos para alteraciones tales como obesidad, diabetes y dislipidemia.

El PPAR $\gamma$  es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción activados por ligandos, y se ha demostrado que es expresado a la manera específica de los tejidos adiposos. Su expresión es inducida de manera temprana durante el curso de la diferenciación de varias líneas celulares de preadipocitos. Desarrollos adicionales han demostrado actualmente que el PPAR $\gamma$  desempeña un papel principal en la cascada de señalización adipogénica. El PPAR $\gamma$  regula también el gen ob/leptina que está involucrado en la regulación de la homeostasis de la energía y la diferenciación de adipocitos que se ha demostrado que es una etapa crítica a enfocar para antiobesidad y estados diabéticos.

En un esfuerzo por comprender el papel de PPAR $\gamma$  en la diferenciación de adipocitos, varias investigaciones se han centrado en la identificación de activadores de PPAR $\gamma$ . Una clase de compuestos, las tiazolidindionas, que se sabía que tenían efectos adipogénicos sobre los preadipocitos y las células madre mesenquimales in vitro y efectos antidiabéticos en modelos animales de diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) se demostró también que eran ligandos selectivos de PPAR $\gamma$ . Más recientemente, compuestos que activan selectivamente PPAR $\gamma$  murino se ha demostrado que poseen actividad antidiabética in vivo en ratones.

A pesar de los avances realizados en la clase de agentes antidiabéticos de la tiazolidindiona, efectos secundarios inaceptables han limitado su utilización clínica. De acuerdo con ello, sigue existiendo la necesidad de potentes activadores selectivos de PPAR $\gamma$  que serán útiles para el tratamiento de NIDDM y otras alteraciones relacionadas con el metabolismo de los lípidos y la homeostasis de la energía. De forma adicional, los compuestos que bloquean la actividad de PPAR $\gamma$  serían útiles para interferir con la maduración de preadipocitos en adipocitos y, por lo tanto, serían útiles en el tratamiento de la obesidad y alteraciones relacionadas asociadas con la maduración indeseable de adipocitos. De manera sorprendente, la presente invención da a conocer compuestos que son útiles como activadores y también como antagonistas de la actividad de PPAR $\gamma$  y composiciones que los contienen, junto con procedimientos para su utilización.

## 50 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Abreviaciones y definiciones:

Las siguientes abreviaciones se utilizan en esta descripción: PPAR $\gamma$ : receptor  $\gamma$  activado por proliferador de peroxisoma; NIDDM: diabetes mellitus no dependiente de insulina; Et<sub>3</sub>N: trietilamina; MeGH: metanol y DMSO: dimetilsulfóxido.

El término "alquilo" significa por sí mismo, o como parte de otro sustituyente, si no se indica de otro modo, una cadena recta o ramificada o radical de hidrocarburo cíclico, o una combinación de los mismos, que puede ser completamente saturada, mono o poli insaturada y que puede incluir radicales di y multivalentes, designándose el número de átomos de carbono (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> significa de uno a diez carbonos). Se incluyen entre los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil) etilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo es un grupo que tiene uno o varios dobles o triples enlaces. Se incluyen entre los ejemplos de grupos alquilo insaturados vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienil),

2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienil), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y homólogos e isómeros de orden más elevado. El término "alquilo", si no se indica de otro modo, está destinado también a incluir los derivados alquilo definidos en más detalle a continuación como "heteroalquilo" "cicloalquilo" y "alquileo". El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otros sustituyentes significa un radical divalente derivado de un alcano, por ejemplo, por  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . De manera típica, un grupo alquilo tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferentes los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena corta, que tiene en general ocho o menos átomos de carbono.

El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, si no se indica lo contrario, significa una cadena recta o ramificada o un radical hidrocarburo cíclico, o una combinación de los mismos, consistiendo en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N y S pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede estar situado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está fijado al resto de la molécula. Entre los ejemplos se incluyen  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CHOCH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_3$  y  $-\text{CH}=\text{CHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ . Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ . También se incluyen en el término "heteroalquilo" los radicales descritos de manera más detallada a continuación como "heteroalquileo" y "heterocicloalquilo". El término "heteroalquileo", por sí mismo o como parte de otros sustituyentes, significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ . Para grupos heteroalquileo, los heteroátomos pueden ocupar también cualquier o ambos términos de la cadena. De manera adicional, para grupos de enlace de "alquileo" y "heteroalquileo", así como otros grupos de enlace previstos en la presente invención, no se implica orientación de los grupos de enlace.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, si no se dice de otro modo, representan versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está fijado al resto de la molécula. Entre los ejemplos de cicloalquilo se incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Entre los ejemplos de heterocicloalquilo se incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridil), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismo o como parte de otros sustituyentes, si no se dice lo contrario, significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos como "fluoroalquilo" están destinados a incluir monofluoroalquilo y polifluoroalquilo.

El término "arilo", utilizado solo o en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo), si no se indica lo contrario, significa un sustituyente aromático que puede ser de anillo único o de varios anillos (hasta tres anillo) que se fusionan entre sí o se enlazan de forma covalente. Cada uno de los anillos puede contener de cero a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y de azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los grupos arilo que contienen heteroátomos pueden ser designados como "heteroarilo" y se pueden fijar al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Entre los ejemplos no limitativos de los grupos arilo se incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo. Se seleccionan sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo de arilo indicados anteriormente entre el grupo de sustituyentes aceptables descritos más adelante. El término "arilalquilo" está destinado a incluir los radicales en los que un grupo arilo está fijado a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) o un grupo heteroalquilo (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi) propilo y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo" y "arilo") están destinados a incluir formas, tanto sustituida como no sustituidas del radical indicado. Se indican más adelante sustituyentes preferentes para cada tipo de radical.

Los sustituyentes para radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo los grupos a los que se hace referencia frecuentemente como alquileo, alqueno, heteroalquileo, heteroalqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) pueden ser una variedad de grupos seleccionados entre:  $-\text{OR}'$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{NR}'$ ,  $=\text{N-OR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ , halógeno,  $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CN}$  y  $-\text{NO}_2$  en un número comprendido entre cero a  $(2\text{N}+1)$ , en el que N es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R'' y R''' se refieren cada uno de ellos independientemente a hidrógeno, ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ) alquilo y heteroalquilo no sustituidos, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo no sustituido,

grupos alcoxi o tioalcoxi o grupos arilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo. Cuando R' y R'' están fijados al mismo átomo de nitrógeno, pueden ser combinados con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' está destinado a incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. De la explicación anterior de sustituyentes, los técnicos en la materia comprenderán que el término "alquilo" está destinado a incluir grupos tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y similares). Preferentemente, los grupos alquilo (y los alcoxi, heteroalquilo, etc. relacionados) son no sustituidos o tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -OR', =O, -NR'R'', -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -CN y -NO<sub>2</sub>. Más preferentemente, el alquilo y grupos relacionados tienen 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -OR', =O, -NR'R'', -SR', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -CN y -NO<sub>2</sub>.

De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo son variados y se seleccionan entre halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NR'-C(O)NR''R'', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR''C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluoro (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxi y perfluoro (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo, en un número comprendido entre cero y el número total de valencias libres del sistema de anillo aromático, y en el que R', R'' y R''' son seleccionados independientemente entre hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo y heteroalquilo, arilo no sustituido, (arilo no sustituido)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo y (arilo no sustituido)oxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo. Preferentemente, los grupos arilo son no sustituido o tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -NR''C(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', perfluoro (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxi y perfluoro (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo. Aún más preferentemente, los grupos arilo tienen 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', perfluoro (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxi y perfluoro (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo pueden ser sustituidos opcionalmente por un sustituyente de la fórmula en que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace único y q es un entero de 0 a 2. De manera alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo pueden ser sustituidos opcionalmente por el sustituyente de fórmula -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-, en la que A y B son independientemente -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -S-, -5(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- o un enlace único y r es un entero de 1 a 3. Uno de los enlaces únicos del nuevo anillo formado de esta manera puede ser sustituido opcionalmente por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo pueden ser sustituidos opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, en la que s y t son independientemente enteros de 0 a 3 y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- ó -S(O)<sub>2</sub>NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)<sub>2</sub>NR'- es seleccionado de hidrógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo no sustituido.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "heteroátomo" está destinado a significar oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicón (Si).

Los términos "sales farmacéuticamente aceptables" está destinado a incluir sales de los compuestos activos que son preparados con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes específicos que se encuentran en los compuestos que se han descrito. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales por adición de bases al establecer contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada tal cual o en un disolvente inerte adecuado. Se incluyen entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables por adición de bases las sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánicas o magnésicas, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales por adición de ácidos al establecer contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, tal cual o en forma de disolvente inerte apropiado. Se incluyen entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido las derivadas de ácido inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, carbónico monohidrógeno, fosfórico, fosfórico monohidrógeno, fosfórico dihidrógeno, sulfúrico, sulfúrico monohidrógeno, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos, tales como ácido acético, propiónico, isobutírico, oxálico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencensulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginatos y similares y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galactunórico y similares (ver, por ejemplo, Berge, S.M., y otros, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen tanto funcionalidades básicas como ácidas, que permiten que los compuestos sean convertidos en sales por adición de ácido o de sales básicas.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar por contacto de la sal con una base o ácido y aislando el compuesto principal de manera convencional. La forma principal del compuesto difiere de las diferentes formas de sales en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero de otra forma las sales son equivalentes a la forma principal del compuesto a los efectos de la presente invención.

Además de formas de sales, la presente invención da a conocer compuestos que se encuentran en forma de pro-medicamentos. Los pro-medicamentos de los compuestos descritos en esta descripción son los compuestos que sufren fácilmente cambios físicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. De manera adicional, los pro-medicamentos pueden ser convertidos en los compuestos de la presente

invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los pro-medicamentos pueden ser convertidos lentamente a los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un recipiente de parche transdérmico, con una enzima o reactivo químico apropiado.

5 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas y también como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están destinadas a quedar comprendidas dentro del ámbito de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas cristalinas múltiples o en formas amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para las utilidades previstas por la presente invención y están destinadas a quedar comprendidas dentro del ámbito de la misma.

10 Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están todos ellos destinados a quedar comprendidos dentro del ámbito de la presente invención.

15 Los compuestos de la presente invención pueden comprender también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o varios de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo 125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, radioactivos o no, están destinados a quedar incluidos en el ámbito de la presente invención.

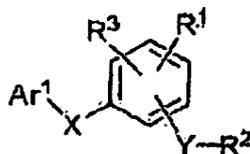
#### Generalidades:

25 Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que interaccionan con  $\text{PPAR}\gamma$ . Dependiendo del entorno biológico (por ejemplo, tipo de la célula, estado patológico del huésped, etc.), estos compuestos pueden activar o pueden bloquear las acciones de  $\text{PPAR}\gamma$ . Al activar el receptor  $\text{PPAR}\gamma$  los compuestos podrán ser utilizados como agentes terapéuticos capaces de modular estados mediados por el receptor  $\text{PPAR}\gamma$ . Tal como se ha observado anteriormente, un ejemplo de dichos estados es NIDDM. Adicionalmente, los compuestos son útiles para prevenir y tratar estados de diabetes (por ejemplo, neuropatía, retinopatía, glomerulosclerosis y alteraciones cardiovasculares), y tratar hiperlipidemia. De modo adicional, los compuestos son útiles para la modulación de estados inflamatorios que se ha observado más recientemente que son controlados por  $\text{PPAR}\gamma$  (ver, Ricote, y otros, Nature, 391:79-82 (1998) y Jiang, y otros, Nature, 391:82-86 (1998)). Se incluyen entre los ejemplos de estados inflamatorios la artritis reumatoide y la aterosclerosis.

35 Los compuestos que actúan mediante antagonismo de  $\text{PPAR}\gamma$  son útiles para tratar hipertensión, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y alteraciones metabólicas.

#### Realizaciones de la invención:

40 En un aspecto, la presente invención da conocer compuestos representados por la fórmula



45 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que

$\text{Ar}^1$  es un 3-quinolinilo sustituido o no sustituido;

X es -O-, -NH-, ó -S-;

Y es -NH-S(O)<sub>2</sub>-;

50  $\text{R}^1$  es un elemento seleccionado entre el grupo de halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alcoxi, -C(O)R<sup>14</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, y -C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, en el que

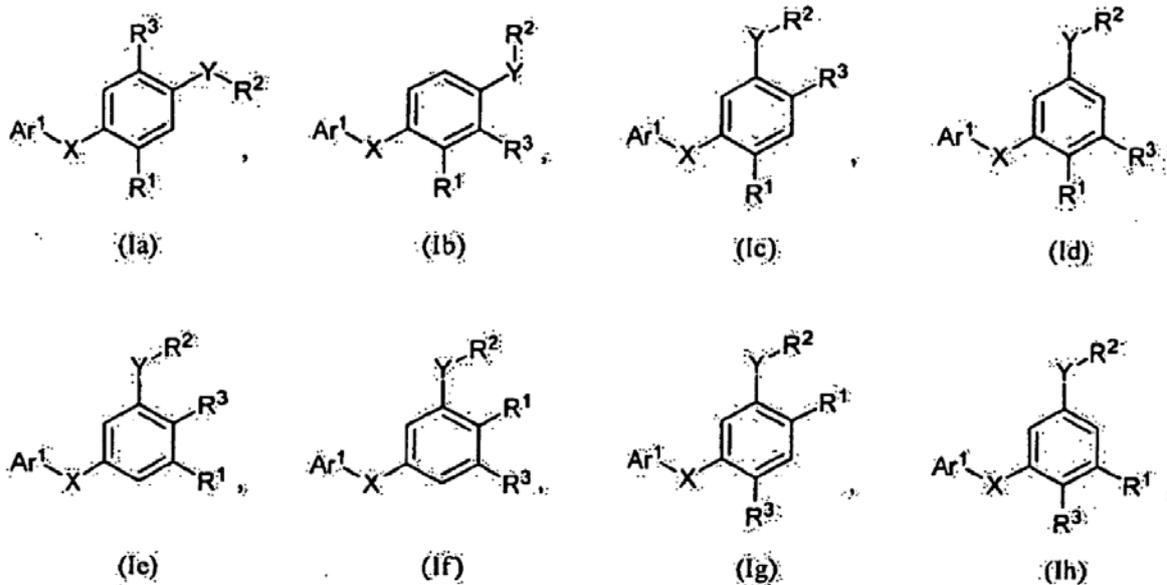
$\text{R}^{14}$  es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) heteroalquilo; en el que heteroalquilo significa una cadena estable recta o ramificada o un radical de hidrocarburo cíclico o combinaciones de los mismos, consistiendo en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consisten en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, los heteroátomos O, N y S pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo; arilo, y arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo;

55  $\text{R}^{15}$  y  $\text{R}^{16}$  son elementos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) heteroalquilo; en el que heteroalquilo significa una cadena estable recta o ramificada o un radical de hidrocarburo cíclico o combinaciones de los mismos, consistiendo en el número indicado de átomos de carbono y

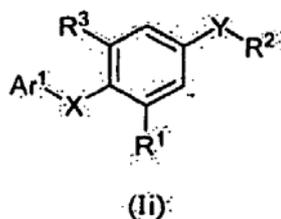
de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consisten en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, los heteroátomos O, N y S pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo; arilo, y arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo; o considerados conjuntamente con el nitrógeno al que está fijado cada uno forman un elemento de anillo con 5, 6 ó 7 miembros;

- 5 R<sup>2</sup> es un grupo fenilo que tiene de 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -O (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, -C (O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, y -NH<sub>2</sub>; y  
R<sup>3</sup> es un elemento seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metoxi y trifluorometoxi.

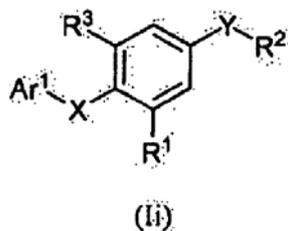
10 Preferentemente, representado por una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en



15 y



Más preferentemente, representada por la fórmula

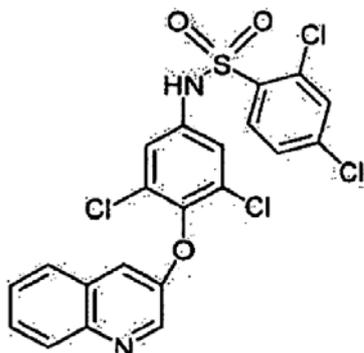


20 De manera ventajosa, en la ella R<sup>1</sup> es un elemento seleccionado del grupo que consiste en halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alcoxi; R<sup>2</sup> es un grupo fenilo que tiene de 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -O (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, -C (O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo y -NH<sub>2</sub>; y R<sup>3</sup> es  
25 seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metoxi y trifluorometoxi.

Preferentemente, en la que R<sup>2</sup> es un grupo fenilo que tiene de 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OCF<sub>3</sub>, y -CF<sub>3</sub>.

Más preferentemente, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente un halógeno y R<sup>2</sup> es un grupo fenilo que tiene de 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OCF<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

5 De manera ventajosa, en el que el compuesto es de fórmula



10 Preferentemente, el quinolinilo es no sustituido.

En otro aspecto de la presente invención se da a conocer una composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores.

15 En otro aspecto de la presente invención, se da a conocer la utilización de un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores para la fabricación de un medicamento para su utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped.

20 En otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores para su utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped.

25 Preferentemente, en el que dicho huésped es un mamífero seleccionado del grupo que comprende humanos, perros, monos, ratones, ratas, caballos y gatos.

Además preferentemente, en el que dicho compuesto es formulado para administración oral.

Ventajosamente, en el que dicho compuesto está formulado para administración tópica.

Preferentemente, en el que dicha modulación previene un estado mediado por PPAR $\gamma$ .

30 Además preferentemente, en el que dicha alteración o estado se selecciona del grupo que consiste en NIDDM, obesidad y hipercolesterolemia, y otras enfermedades mediadas por lípidos, y estados inflamatorios.

Ventajosamente, en el que dicho compuesto está formulado para administración parenteral.

35 Preferentemente, en el que dicha alteración metabólica está mediada por PPAR $\gamma$ .

Además preferentemente, en el que dicha alteración metabólica es NIDDM:

Ventajosamente, en el que dicho estado inflamatorio es artritis reumatoide o aterosclerosis.

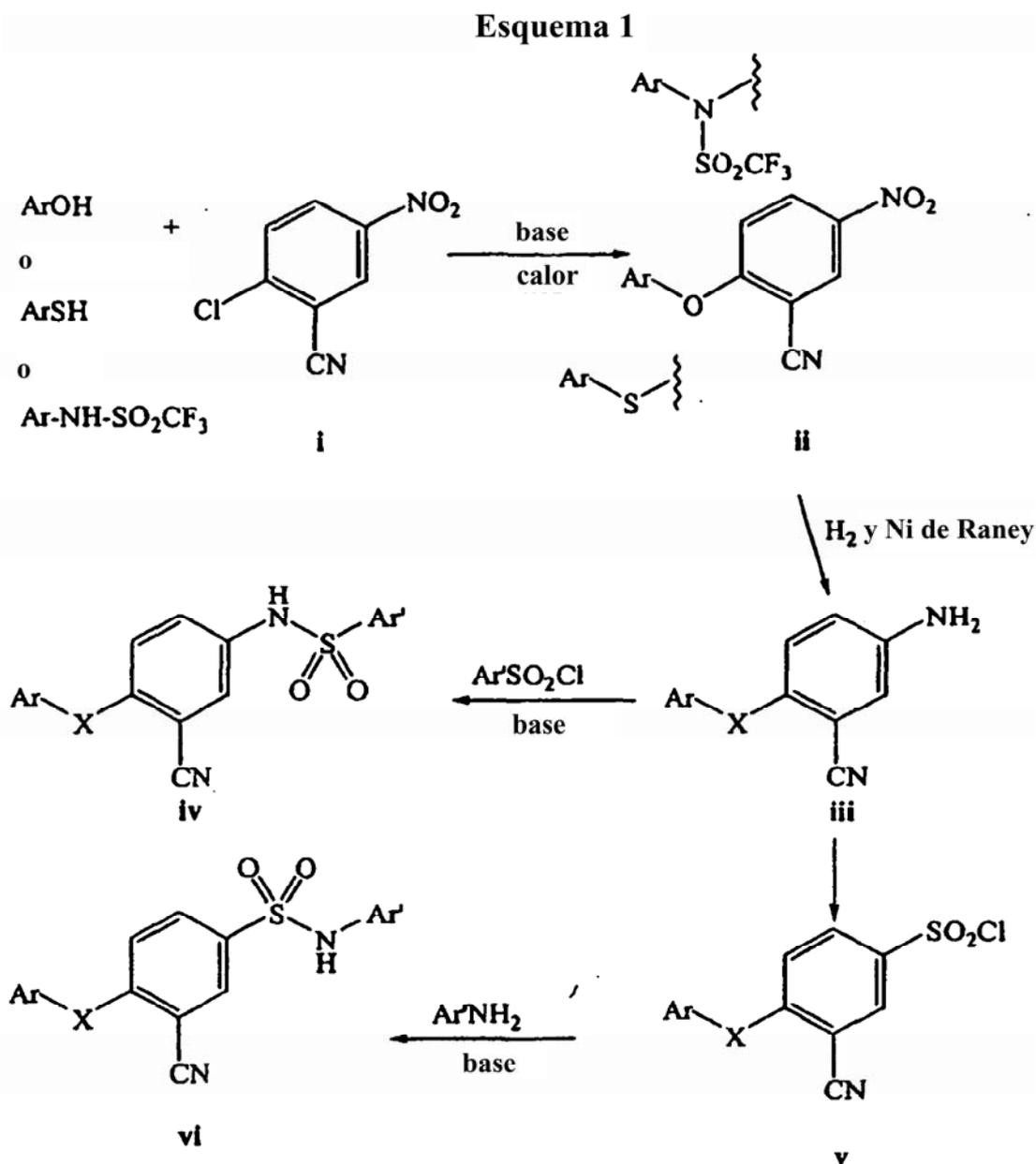
40 Preferentemente, en el que el huésped es humano.

#### Preparación de los compuestos

45 Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados utilizando métodos sintéticos estándar. Con finalidad de ejemplo, el esquema 1 muestra procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula estructural (Ia). Los técnicos en la materia comprenderán que se pueden utilizar procedimientos similares para la síntesis de compuestos en las otras clases estructurales.

50 Tal como se ha mostrado en el esquema 1, se pueden preparar compuestos de la presente invención partiendo de 2-cloro-5-nitrobenzonitrilo (i) disponible comercialmente. El tratamiento de J con un fenol, tiofenol u opcionalmente anilina protegida en presencia de una base y calor proporciona el aducto (ii). La reducción del grupo nitro en ii, por ejemplo, con H<sub>2</sub>, en presencia de catalizador de níquel de Raney, proporciona un derivado de anilina (iii). La

5 sulfonilación de iii con un haluro de arilsulfonilo apropiado ( $\text{Ar}'\text{SO}_2\text{Cl}$ ) en presencia de una base (típicamente una amina terciaria) proporciona el compuesto diana (iv). El compuesto iii puede también ser convertido en un compuesto relacionado de fórmula (vi) en el que la orientación del enlace de sulfonamida está invertido. De este modo, la conversión de la anilina iii en cloruro de bencensulfonilo v se puede lograr utilizando procedimientos descritos en Hoffman, Organic Syntheses Collective Volume VII, p. 508- 511. El subsiguiente tratamiento de v con una anilina apropiada proporciona el compuesto objetivo vi.



10 Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse partiendo, por ejemplo, de 3,4-difluoronitrobenzoceno, 3-cloro-4-fluoronitrobenzoceno, 2-cloro-5-nitroanisól, 3-bromo-4-fluoronitrobenzoceno y similares.

#### Análisis de los compuestos

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser evaluados por modulación del receptor PPAR<sub>γ</sub> utilizando ensayos tales como los descritos por Jiang, y otros, Nature 391:82-86 (1998), Ricote, y otros, Nature 391:79-82 (1998) y Lehmann, y otros, J. Biol. Chem. 270(12): 12953-12956 (1995). De manera alternativa, los compuestos pueden ser evaluados en cuanto a su capacidad de desplazar BRL 49653 radiomarcado de una proteína de fusión de PPAR<sub>γ</sub>-GST del modo siguiente:

20

Materiales:

Proteína de fusión PPAR $\gamma$ -GST (preparada de acuerdo con procedimientos estándar), [ $^3$ H]- BRL 49653 que tiene 50 Ci/mmol de actividad específica, placa de filtrado Polyfiltronics Unifilter 350 y perlas de Sepharose® glutatión (de farmacia: lavadas dos veces con tampón de unión 10x en el que se pueden excluir BSA y DTT).

Procedimiento:

Tampón de unión (10 mM Tris-HCl, pH 8,0, 50 mM KCl, 10 mM DTT, 0,02% BSA y 0,01% NP-40) se añade en cantidades de 80 microlitros a los pocillos de una placa de filtración. El compuesto de prueba es añadido a continuación a 10 microlitros de DMSO. La proteína de fusión PPAR $\gamma$ -GST y el compuesto BRL radiomarcado son pre-mezclados en tampón de unión que contiene 10 mM DTT y se añade en cantidades de 10 microlitros en los pocillos de la placa para proporcionar concentraciones finales de 1  $\mu$ g/pocillo de proteína de fusión PPAR $\gamma$ -GST y compuesto 10 nM [ $^3$ H]-BRL 49653. La placa es incubada durante 15 minutos. Se añaden perlas de agarosa glutatión en 50  $\mu$ l de tampón de unión y la placa es sacudida vigorosamente durante una hora. La placa es lavada cuatro veces con 200  $\mu$ L/pocillo de tampón de unión (sin BSA y DTT). El fondo de la placa es estanqueizado y se añaden 200  $\mu$ L/pocillo de cóctel de centelleo. La parte superior de la placa es estanqueizada a continuación y se determina la radioactividad.

Formulación y administración de los compuestos (composiciones)

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados y administrados en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. De este modo, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por inyección, es decir, inyección intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Asimismo, los compuestos descritos se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, intranasalmente. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar transdérmicamente. De acuerdo con ello, la presente invención facilita también composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable o excipiente y un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención se pueden utilizar portadores farmacéuticamente aceptables sólidos o líquidos. Los preparados sólidos tienen formas que comprenden materiales en polvo, tabletas, píldoras, cápsulas, comprimidos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o varias sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes de sabor, aglomerantes, conservantes, agentes de desintegración de tabletas o material de encapsulado.

En los materiales en polvo, el portador es un sólido finamente dividido que se encuentra en mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo es mezclado con el portador que tiene las características aglomerantes necesarias en proporciones adecuadas y es compactado adoptando la forma y dimensiones deseadas.

Los materiales en polvo y tabletas contienen, preferentemente de 5% ó 10% a 70% del compuesto activo. Son portadores adecuados carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" está destinado a incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulado, tal como un portador, facilitando una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros portadores, está rodeado por un portador que, de esta manera, queda asociado con el mismo. De manera similar, se incluyen comprimidos y pastillas. Se pueden utilizar tabletas, materiales en polvo, cápsulas, píldoras, comprimidos y pastillas como formas de dosificación sólida adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo es dispersado de manera homogénea en su interior por agitación. La mezcla homogénea fundida es vertida a continuación en moldes de los tamaños convenientes. Se deja enfriar y, por lo tanto, solidificar.

Las preparaciones en forma líquida comprenden soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o agua/propilenglicol. Para inyección parenteral se pueden formular preparaciones líquidas en solución acuosa de polietilenglicol.

Se pueden preparar soluciones acuosas preparadas para uso oral disolviendo el componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes adecuados, saborizantes, estabilizantes y espesantes, según deseo. Se pueden preparar suspensiones acuosas preparadas para uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen formas sólidas en preparaciones destinadas a su conversión, poco tiempo antes de la utilización, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Estas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

La preparación farmacéutica tiene lugar, preferentemente, en dosificación unitaria. En esta forma, la preparación es subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada conteniendo el envase cantidades determinadas de preparación, tales como tabletas envasadas, cápsulas y materiales en polvo en viales o ampollas. Asimismo, la dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, comprimido o pastilla o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar de 0,1 mg a 1.000 mg, preferentemente de 1,0 mg a 100 mg de acuerdo con la aplicación particular y potencia del componente activo. En caso deseado, la composición puede comprender también otros agentes terapéuticos activos.

En el uso terapéutico para el tratamiento de la obesidad, NIDDM o estados inflamatorios, los compuestos utilizados en el procedimiento farmacéutico de la invención son administrados con una dosis inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg diariamente. Es preferible una dosis diaria que oscila entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. No obstante, las dosificaciones pueden variar dependiendo de las exigencias del paciente, la gravedad del estado objeto de tratamiento y el compuesto utilizado. La determinación de la dosis apropiada para una situación específica se encuentra dentro de los conocimientos del práctico. De modo general, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis es incrementada con aumentos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias del momento. A efectos de comodidad, la dosis total diaria se puede dividir y administrar en porciones durante el día, en caso deseado.

Se explican los siguientes ejemplos a título ilustrativos, no estando destinados a limitar el alcance de la invención.

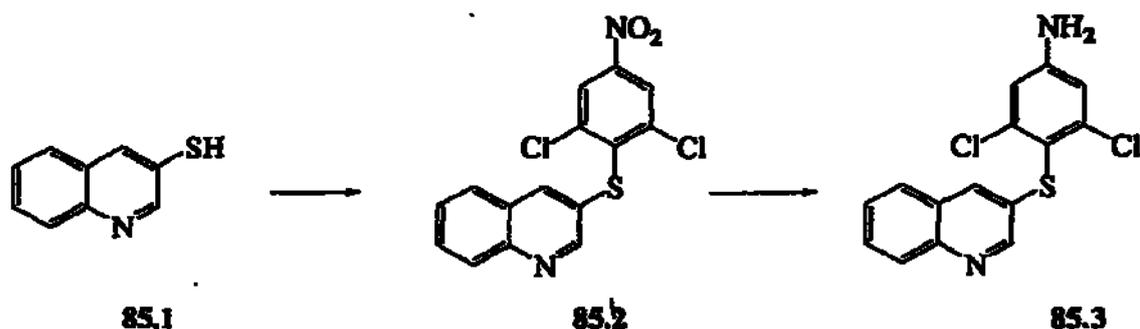
## EJEMPLOS

Los reactivos y disolventes utilizados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Los espectros <sup>1</sup>H-RMN fueron registrados en un espectrómetro Varian Gemini 400 MHz RMN. Los picos significativos son tabulados en el siguiente orden: número de protones, multiplicidad (s, singlete ("singlet"); d, doblete ("doublet"); t, triplete ("triplet"); q, cuarteto ("quartet"); m, multiplete ("multiplet"); br s, singlete amplio ("broad singlet")) y constante(s) de acoplamiento en Herzios. Se registraron espectros de masas por ionización de electrones ("Electron Ionization") (EI) en un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A. Los resultados de la espectrometría de masas se indican como la proporción de masa con respecto a la carga, seguido por la abundancia relativa de cada ión (en paréntesis). En las tablas se indica un valor único m/e para M+H (o indicado en forma M-H) del ión que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los modelos de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. Se llevó a cabo análisis de espectrometría de masas por ionización por electropulverización ("electrospray ionization") (ESI) en un espectrómetro de masas por electropulverización Hewlett-Packard 1100 MSD utilizando el HP1 100 HPLC para suministro de muestras. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/mL y se infundió 1 microlitro con el disolvente de administración en el espectrómetro de masas que escaneó de 100 a 1500 daltons. Todos los compuestos pudieron ser analizados en la modalidad positiva ESI utilizando 1:1 acetonitrilo/agua con 1% de ácido acético como disolvente de administración. Los compuestos que se indican a continuación pudieron ser analizados también en la modalidad negativa ESI utilizando 2 mM NH<sub>4</sub>OAc en acetonitrilo/agua como disolvente de administración.

**Abreviaturas:** N-hidroxibenzotriazol (HOBT), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), N-metilmorfolina (NMM), 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (HOAT), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDCI).

## EJEMPLO 85

Muestra la síntesis del compuesto 85.3



El compuesto 85.1 se preparó mediante una modificación del procedimiento publicado de Albert y Barlin (J. Chem. Soc. 2384-2396 (1959)). Se suspendió 3-aminoquinolina (15,0 g, 105 mmol) en una mezcla de 10N HCl (40 mL), hielo (21 g) y agua (100 mL) a 0-5°C, antes se añadió lentamente nitrito sódico (7,6 g, 110 mmol). La mezcla se añadió entonces en porciones a otra solución de etil xantato potásico (20,8 g, 125 mmol) en agua (60 mL) a 45°C. La mezcla se calentó durante 1 hora antes de enfriamiento. La mezcla se extrajo entonces con éter. La solución etérea se lavó con una solución de 2N NaOH, agua y solución salina antes de secar sobre sulfato magnésico. Después de filtrado, la eliminación del disolvente proporcionó un aceite marrón (15 g), que se disolvió entonces en etanol (150 mL) y fue sometido a reflujo con KOH (25 g) bajo atmósfera de nitrógeno durante una noche. El disolvente de etanol se eliminó entonces en vacío, y el residuo se separó entre agua y éter. La solución etérea se descartó. La solución acuosa se acidificó a pH = ~4, antes de extraer con éter. La solución etérea se lavó entonces con solución salina, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar producto en bruto (7,5 g) como aceite marrón. La cromatografía flash subsiguiente con eluyente (0%-5%-10% acetato de etilo/diclorometano) produjo 3-mercaptoquinolina (85,1) (5,35 g, 32% de rendimiento) como un sólido.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  9,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95-8,05 (2H, m), 7,75-8,02 (1H, m), 7,60-7,67 (1H, m).

A una mezcla de 3-mercaptoquinolina (85.1) (1,18 g, 7,33 mmol) y 1,2,3-cloro-5-nitrobenzoceno (1,66 g, 7,33 mmol) disuelta en etanol (100 mL), se añadió una solución THF de t-BuOK (7,5 mL, 1M). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante una noche antes de enfriamiento. Después de la eliminación del disolvente de etanol, la mezcla se separó entre acetato de etilo y agua. La solución orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. El filtrado se concentró entonces para proporcionar un producto en bruto, que fue sometido entonces a cromatografía flash con eluyente (10% hexano/diclorometano) para proporcionar 85.2 (1,80 g, 70% de rendimiento) como aceite amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  8,75 (1H, d, J = 2,3), 8,51 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,74-7,80 (1H, m), 7,60-7,66 (1H, m).

Una solución acetato de etilo (100 mL) de 85.2 (1,80 g, 5,1 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (6,88 g, 30 mmol) se calentó en reflujo durante una noche antes de enfriamiento. La solución se vertió a continuación en una solución de 1N NaOH (400 mL). Después de agitación durante 30 min, la mezcla se separó, y la solución orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado y solución salina. Después de secado sobre sulfato magnésico, la solución se filtró y se concentró en vacío. El residuo se mezcló con diclorometano (10 mL) y fue sometido a sonicación. El filtrado en vacío subsiguiente facilitó la anilina 85.3 (1,35 g, 82% de rendimiento) como sólido blancuzco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$  8,61 (1H, d, J = 2,4), 7,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,67-7,72 (1H, m), 7,54-7,60 (1 H, m). pf 213,2°C.

#### EJEMPLO 86

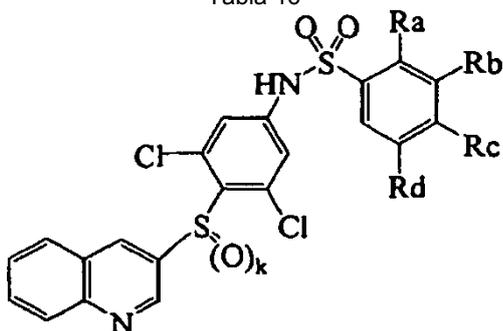
Muestra la síntesis del compuesto 86 (ver tabla 16).

La anilina 85.3 (250 mg, 0,78 mmol) y cloruro de 2-clorobencensulfonilo (339 mg, 1,60 mmol) se disolvieron en un disolvente mixto de THF (5 mL) y diclorometano (5 mL). A la solución se añadió piridina (0,185 mL, 2,34 mmol) y una cantidad catalizadora de DMAP. La solución se calentó a 50°C para separar el diclorometano por destilación, y a continuación THF con ayuda de vacío. El residuo fue sometido a cromatografía flash con eluyente (2,5% acetato de etilo / diclorometano) para proporcionar sulfonamida 86 (302 mg, 78%) como sólido blancuzco.

$^1\text{H}$  RMN(DMSO)  $\delta$  11,58 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,83-8,00 (3H, m), 7,67-7,75 (3H, m), 7,56-7,65 (2H, m), 7,31 (2H, s). MS (M+H) 494,9. pf: 219,6°C. Anal. calcd: C 50,87, H 2,64, N 5,65; encontrado C 50,86, H 2,62, N 5,52.

Los compuestos de la tabla 16 se prepararon por el procedimiento del ejemplo 86 a partir del compuesto 84.3 y el correspondiente cloruro de arilsulfonilo.

Tabla 16



	k	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>	m/e (M+H)
<b>86</b>	0	Cl	H	H	H	495
<b>87.1</b>	0	Cl	H	Cl	H	529
<b>87.2</b>	0	H	H	H	H	461
<b>87.3</b>	0	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	561 (M-H)
<b>88.1</b>	1	Cl	H	H	H	511
<b>88.2</b>	1	Cl	H	Cl	H	543 (M-H)
<b>88.3</b>	1	H	H	H	H	477

**EJEMPLO 87**

5

**Ejemplo 87.1**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 11,66 (1H, amplio), 8,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,85-8,00 (4H, m), 7,70-7,75 (2H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,32 (2H, s). MS (M+H) 529,0. pf 214,0°C. Análisis elemental: teoría C 47,56, H 2,28, N 5,28; encontrado C 47,30, H 2,36, N 5,37.

10

**Ejemplo 87.2**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): δ 11,22 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,82-7,98 (5H, m), 7,57-7,75 (5H, m), 7,34 (2H, s). MS (M+H) 461,0. pf 246,8°C. Análisis elemental teoría C 54,67, H 3,06, N 6,07; encontrado C 54,71, H 3,05, N 5,94.

15

**Ejemplo 87.3**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 11,70-12,00 (1 H, amplio), 8,60-8,67 (1H, m), 8,35-8,43 (1H, m), 8,20-8,25 (1H, m), 7,56-8,06 (6H, m), 7,32-7,38 (2H, m). MS (M-H) 560,9. pf: 225,1°C. Análisis elemental: teoría C 46,86, H 2,15, N 4,97; encontrado C 47,01, H 2,26, N 4,98.

20

**EJEMPLO 88**

25 Procedimiento general para la oxidación de azufre a sulfóxido:

Un naftilioeter de los ejemplos 86 ó 87 (0,2 mmol) se disolvió en un disolvente mixto de diclorometano (10 mL) y metanol (5 mL). A la solución se añadió mCPBA (120 mg, 0,7 mmol, 77% puro) en seis lotes durante intervalos de 20 minutos. Entonces la solución se lavó con 5% de solución de tiosulfato sódico, 1% de solución de bicarbonato sódico y solución salina y entonces se secó sobre sulfato magnésico. Después de filtrado, el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto, que fue sometido a cromatografía flash con eluyente (5%-30% acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar el correspondiente sulfóxido.

30

**Ejemplo 88.1**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO): δ 11,75 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,15-8,20 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,85-7,91 (1H, m), 7,67-7,75 (3H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 7,17 (2H, s). MS (M+H) 511. pf 239,5 °C con descomposición. Análisis elemental: teoría C 49,28, H 2,56, N 5,47; encontrado C 49,30, H 2,63, N 5,37.

35

**Ejemplo 88.2**

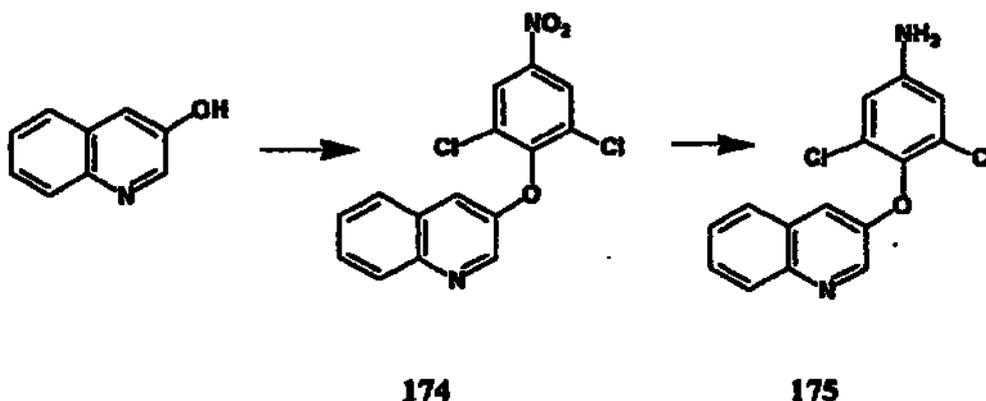
<sup>1</sup>H RMN (DMSO): δ 11,5-12,0 (amplio), 8,83 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,15-8,20 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,85-7,92 (2H, m), 7,55-7,75 (2H, m), 7,17 (2H, s). MS (M-H) 542,9. mp: 234,4. Análisis elemental: teoría C 46,17, H 2,21, N 5,13; encontrado C 45,97, H 2,26, N 4,92.

40

45

**Ejemplo 88.3**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 11,43 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,09 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,82-7,90 (3H, m), 7,58-7,74 (4H, m), 7,21 (2H, s). MS (M+H) 476,9. pf 261,8°C con descomposición. Análisis elemental: teoría C 52,83, H 2,96, N 5,87; encontrado C 52,71, H 3,05, N 5,71.

**EJEMPLO 174**

10 3-Hidroxiquinolína (preparado según el procedimiento de Naumann, y otros, Synthesis, 1990, 4, 279-281) (3 g) y 1,2,3-tricloro-5-nitrobenzeno (4,7 g) se disolvieron en DMF (80 mL) y se calentaron con carbonato de cesio (7,4 g) durante 2 hr a 60°C. La reacción fue vertida en hielo/agua (500 ml). El precipitado blancuzco resultante se recogió mediante filtración y se enjuagó con hexano para proporcionar el compuesto 174 como un sólido (6,9 g) adecuado para utilización en la próxima reacción.

15 <sup>1</sup>H RMN en CDCl<sub>3</sub> 8,863 (d, J=2,2Hz, 1H), 8,360 (s, 2H), 8,106 (d, J=8,6Hz, 1H), 7,646 (m, 2H), 7,529 (d, J=8,6Hz, 1H), 7,160 (d, J=2,2Hz, 1H).

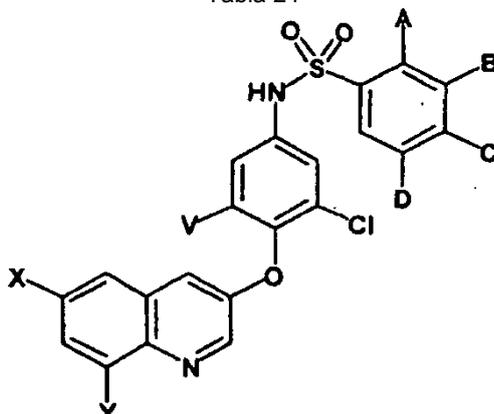
**EJEMPLO 175**

20 A una solución del compuesto 180 (6,9 g) en etanol/THF/agua (relación 40:20:10) se añadió cloruro de amonio (3,3 g) y hierro en polvo (3,4 g). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 5 hr. La mezcla calentada entonces se filtró mediante Celite y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada seguido por agua y a continuación solución salina. La solución se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para proporcionar el compuesto 175 como sólido blancuzco (5,6 g).

25 <sup>1</sup>H RMN en (DMSO) δ 8,846 (d, J=2,9Hz, 1H), 8,010 (m, 1H), 7,915 (m, 1H), 7,645 (m, 1H), 7,560 (m, 1H), 7,401 (d, J=2,9Hz, 1H), 6,778 (s, 2H), 5,762 (s, 2H).

30 El tratamiento de la anilina 175 con varios sulfonilos de cloruro, de acuerdo con procedimientos convencionales, proporcionó las sulfonamidas de la tabla 24.

Tabla 24



Ejemplo	X	Y	V	A	B	C	D
176	H	H	Cl	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H
177	H	H	Cl	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H
178	H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
180	H	H	H	Cl	H	Cl	H
181	-CO <sub>2</sub> Me	H	Cl	Cl	H	Cl	H
182	H	-CO <sub>2</sub> Me	Cl	Cl	H	Cl	H
183	-CO <sub>2</sub> H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
184	H	-CO <sub>2</sub> H	Cl	Cl	H	Cl	H
185	Me	H	Cl	Cl	H	Cl	Me
186	H	H	F	Cl	H	Cl	Me

**EJEMPLO 176**

5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 11,4-11,6 (1H, amplio), 8,87 (1H, d, J= 2,9 Hz), 8,15-8,22 (2H, m), 8,00-8,08 (2H, m), 7,87 (1H, d, J= 8,0 Hz), 7,55-7,68 (2H, m), 7,47 (1H, d, J= 2,9 Hz), 7,35 (2H, s). MS (M-H) 545. pf 98,8°C.

**EJEMPLO 177**

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO) δ 11,58 (1H, s), 8,86 (1H, d, J= 2,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,23 (1H, s), 8,01 (1H, d, J= 8,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,53-7,68 (2H, m), 7,46 (1H, d, J= 2,9 Hz), 7,34 (2H, s). MS (M-H) 545,0

**EJEMPLO 178**

15 <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-acetona) 9,9 (1H, br s), 8,794 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,23 (1H, d, J= 8,4 Hz), 8,035 (1H, br d, J=8,4 Hz), 7,793 (1H, d, J= 1,5 Hz), 7,78 (1H, m), 7,62-7,70 (2H, m), 7,57 (1 H, td, J = 6,8, 1,2 Hz), 7,476 (2H, s), 7,364 (1H, d, J=2,6 Hz). MS (M-H) 511,0.

**EJEMPLO 179**

20 <sup>1</sup>H RMN (300MHz/CDCl<sub>3</sub>) δ 2,43 (3H, s), 7,10 (1H, d, J=3Hz), 7,26 (2H, s), 7,48-7,64 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,09 (1H, d, J= 8,7Hz), 8,78 (1H, d, J=3Hz). MS (M+H) 527. pf 233-235

**EJEMPLO 180**

25 <sup>1</sup>H RMN (300MHz/CDCl<sub>3</sub>) δ 7,14 (1H, dd, J=2,6Hz, J=8,9Hz), 7,26 (1H, d, J=8,9Hz), 7,33 (1H, d, J=2,6Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 7,66-7,69 (2H, m), 7,87 (1H, m), 7,93 (1H, d, J=2,0Hz), 8,00 (1H, m), 8,09 (1H, d, J=8,5Hz), 8,80 (1H, d, J=2,9Hz), 11,06 (1H, brs). MS (M+H) ) 479. pf 12: °C

**EJEMPLO 181**

Metil éster del ácido 3-[2,6-dicloro-4-(2,4-dicloro-bencensulfonilamino)-fenoxi]-quinolin-6-carboxílico (181)

35 Se agitó una solución de metil éster del ácido 3-(4-amino-2,6-dicloro-fenoxi)-quinolin-6-carboxílico (312) (0,93 mmol) y cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo (250 mg, 1,02 mmol) en piridina (0,13 ml, 1,53 mmol)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,7 ml) a temperatura ambiente durante 12 hr. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado a la mezcla de reacción, que se extrajo entonces dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt=2/1,80 g de gel de sílice) para proporcionar el compuesto 181 (237 mg, 41%, en 3 etapas).

40

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,90 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,8Hz), 7,79 (1H, d, J=3,0Hz), 7,96 (1H, d, J=1,8Hz), 8,11 (2H, s), 8,18 (1H, d, J=7,8Hz), 8,64 (1H, s), 8,99 (1H, d, J=3,0Hz), 11,42 (1H, br s). MS (M+H) 571.

#### 5 EJEMPLO 182

Metil éster del ácido 3-[2,6-dicloro-4-(2,4-dicloro-bencensulfonilamino)-fenoxi]-quinolin-8-carboxílico (182)

10 A una solución de metil éster del ácido 3-(4-amino-2,6-dicloro-fenoxi)-quinolin-8-carboxílico (315) (1,26 mmol) en piridina (0,15 ml, 1,80 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se añadió cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo (381 mg, 1,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado a la mezcla de reacción, que se extrajo a continuación dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt=2/1,80 g de gel de sílice) para proporcionar el compuesto 182 (506 mg, 70%) como sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,91 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,57-7,65 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J=2,1, 8,6Hz), 7,83 (1H, d, J=8,6Hz), 7,96 (2H, d, J=2,1Hz), 8,03 (1H, d, J=8,6Hz), 8,18 (1H, d, J=8,6Hz), 8,94 (1H, d, J=2,1Hz), 11,4 (1H, br s). MS (M+H) 571

#### 20 EJEMPLO 183

Ácido 3-[2,6-dicloro-4-(2,4-dicloro-bencensulfonilamino)-fenoxi]-quinolin-6-carboxílico (183)

25 A una solución de metil éster del ácido 3-[2,6-dicloro-4-(2,4-dicloro-bencensulfonilamino)-fenoxi]-quinolin-6-carboxílico (181) (200 mg, 0,35 mmol) en THF/MeOH (2 ml/2 ml) se añadió 4N NaOH (0,1 ml, 0,4 mmol). Esta mezcla se llevó a reflujo durante 2,5 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con 2N HCl, y entonces se concentró. El residuo se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró para proporcionar un sólido. El producto en bruto se recrystalizó con Hexano/AcOEt para proporcionar el compuesto 183 (153 mg, 78%).

30 <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,16 (2H, s), 7,62 (1H, dd, J=2,0, 8,5Hz), 7,73 (1H, d, J=2,9Hz), 7,82 (1H, s), 8,08-8,11 (3H, m), 8,60 (1H, s), 8,95 (1H, d, J=2,9Hz), 13,2 (1H, br s). MS (M+H) 557. pf 228-2

#### EJEMPLO 184

35 Ácido 3-[2,6-Dicloro-4-(2,4-dicloro-bencensulfonilamino)-fenoxi]-quinolin-8-carboxílico (184)

A una solución de metil éster del ácido 3-[2,6-dicloro-4-(2-cloro-4-trifluorometil-bencensulfonilamino)-fenoxi]-quinolin-8-carboxílico (183) (402 mg, 0,7 mmol) en THF/MeOH = 0,1 ml/0,3 ml se añadió 4N NaOH (0,2 ml, 0,77 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 12 hr. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró para eliminar materiales insolubles. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en NH<sub>4</sub>Cl acuoso, extrayéndose dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución salina, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró para proporcionar el compuesto 184 (197 mg, 50%) como sólido blanco.

40 <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (2H, s), 7,70-7,81 (2H, m), 7,90 (1H, d, J=2,2Hz), 7,96 (1H, d, J=2,2Hz), 8,17-8,19 (1H, m), 8,22-8,24 (1H, m), 8,38-8,39 (1H, m), 9,11 (1H, d, J=2,2Hz), 11,4 (1H, br s), 15,4 (1H, br s). MS (M+H) 557. pf 263-266°C.

#### EJEMPLO 185

2,4-dicloro-N-[3,5-dicloro-4-(6-metil-quinolin-3-iloxi)-fenil]-5-metil-bencensulfonamida (185)

50 A una solución de 3,5-dicloro-4-(6-metil-quinolin-3-iloxi)-fenilamina (339) (400 mg, 1,25 mmol) en piridina (0,12 ml, 1,48 mmol)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se añadió cloruro de 2,4-dicloro-5-metilbencensulfonilo (325 mg, 1,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt=2/1,80 g de gel de sílice) para proporcionar el compuesto (185) (453 mg, 66%) como sólido blanco.

55 <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,41 (3H, s), 2,44 (3H, s), 7,31 (3H, s), 7,49 (1H, d, J=8,7Hz), 7,61 (1H, s), 7,88-7,91 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,74 (1H, d, J=3,0Hz), 11,3 (1H, br s). MS (M+H) 541 pf 228-230°C.

#### EJEMPLO 186

#### 60 PARTE 1

Preparación de 3-cloro-5-fluoro-4-(quinolin-3-iloxi) nitrobenzoceno (186.1)

65 A una solución de 3,4-difluoronitrobenzoceno 1,00 g en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (20 ml), se añadió en porciones Cl<sub>2</sub>O en CCl<sub>4</sub> (25 ml, preparado según lo descrito en Cady G. H. y otros en Inorg. Synth. Vol 5, p156 (1957)). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en hielo picado y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (30 ml x 3). Las capas de éter combinadas se lavaron con 10% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y solución salina, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se concentró a aproximadamente 10 ml (esta solución contenía 3-Cloro-4,5-difluoronitrobenzoceno). Esta solución se diluyó con acetona (60 ml), y a continuación se añadieron de 0,75 g 3-hidroxiquinolina y de 2,2 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a esta solución. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 hr. Después de enfriamiento la mezcla de reacción se filtró mediante un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite, que se purificó entonces por cromatografía de columna (gel de sílice, AcOEt:Hexano=1:5) para proporcionar el intermediario del compuesto 186.1 (0,980 g) como aceite amarillo.

## 10 PARTE 2

Preparación de 3-cloro-5-fluoro-4-(quinolin-3-iloxi)fenilamina (186.2)

15 Se añadió hierro en polvo (1,92 g) a una solución de 3-cloro-5-fluoro-4-(quinolin-3-iloxi)nitrobenzoceno (186.1) (0,980 g) y NH<sub>4</sub>Cl (1,64 g) en EtOH (50 ml)-H<sub>2</sub>O (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr. Después de enfriamiento la mezcla de reacción se filtró mediante lecho corto de Celite. El filtrado se concentró, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con AcOEt (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración de disolvente proporcionó producto en bruto, que se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, AcOEt:Hexano=1:3) para proporcionar anilina 186.2 (0,420 g) como sólido incoloro.

## 20 PARTE 3

Preparación de N-[3-cloro-5-fluoro-4-(quinolin-3-iloxi)fenil]-2,4-dicloro-5-metil-bencensulfonamida (186)

25 Se añadió cloruro de 2,4-dicloro-5-metilbencensulfonilo 0,360 g a una solución de 3-cloro-5-fluoro-4-(quinolin-3-iloxi)fenilamina (186.2) (0,420 g) en piridina (2,2 ml). La mezcla se agitó temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de columna (gel de sílice, AcOEt:Hexano=1:3). El producto se trituró por hexano para proporcionar el compuesto del título (0,522 g). (73%) como un sólido.

30 <sup>1</sup>H RMN (300MHz/CDCl<sub>3</sub>) δ 2,43 (3H, s), 7,05 (1H, d, J=2,6Hz), 7,09-7,11 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=2,6Hz), 7,36 (1H, brs), 7,49-7,66 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=8,2Hz), 8,80 (1H, brs). MS (M+H) 511, pf 187 °C.

### EJEMPLO 308

35 3-Hidroxi-6-metilquinolina (308)

Una solución de 3-Amino-6-metilquinolina [(1,21 g, 7,65 mmol), preparada según J.Chem.Soc. 2024-2027 (1948) Morley, J. S.; Simpson, J. C. E.] en 6N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (25 ml) se enfrió en un baño de hielo. A la solución se añadió NaNO<sub>2</sub> (560 mg, 8,10 mmol) en agua (2 ml) y se agitó durante 30 min a 0 grados. Separadamente se sometió a reflujo 5% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se añadió la anterior mezcla de reacción Diazo a esta solución en reflujo. Después de 30 min la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se neutralizó por 6N NaOH. El material insoluble resultante se recogió mediante filtración. Este sólido se recristalizó por CHCl<sub>3</sub>/AcOEt para proporcionar el compuesto (308) (348 mg, 29%).

45 <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (1H, dd, J=1,9, 8,6Hz), 7,42 (1H, d, J=2,8Hz), 7,55 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=8,6Hz), 8,50 (1H, d, J=2,8Hz).

### EJEMPLO 309

50 3-(2,6-Dicloro-4-nitro-fenoxi)-6-metil-quinolina (309)

A una solución de 3-Hidroxi-6-metilquinolina (308) (348 mg, 2,19 mmol) en DMF (3,5 ml), se añadió NaH (60% suspensión de aceite, 90 mg, 2,25 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de 5 min se añadió 3,4,5-tricloronitrobenzoceno (509 mg, 2,25 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 grados con agitación durante 2 hr. Después de enfriamiento a temperatura ambiente. Se añadió hielo/agua a la mezcla de reacción, que se acidificó entonces con 2N HCl y se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de columna (Hexano/ AcOEt=4/1,80 g de gel de sílice) para proporcionar el compuesto 309 (510 mg, 67%).

60 <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,52-7,57 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=8,6Hz), 8,63 (2H, s), 8,86 (1H, d, J=2,9Hz).

### EJEMPLO 310

Ácido 3-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-quinolin-6-carboxílico (310).

65 A solución de 3-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-6-metil-quinolina (309) (510 mg, 1,46 mmol) y óxido de cromo (VI) (292 mg, 2,92 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O = 2,4 ml/4,7 ml se calentó a 100 grados mientras se añadieron tres porciones de

anhídrido crómico 292 mg en intervalos de ocho horas. Después de calentamiento durante 32 hr se detuvo y se dejó reposar durante la noche. El material insoluble se recogió mediante filtración, y se lavó este sólido con agua dos veces para proporcionar el compuesto (310) (443 mg, 80%).

$^1\text{H}$  RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,94 (1H, d, J=3,0Hz), 8,14 (2H, s), 8,56 (1H, s), 8,65 (2H, s), 9,09 (1H, d, J=3,0Hz).

5

**EJEMPLO 311**

Metil éster del ácido 3-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-quinolin-6-carboxílico (311)

10 A una solución de ácido 3-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-quinolin-6-carboxílico (310) (443 mg, 0,93 mmol) en THF seco (20ml) se añadió  $\text{CH}_2\text{N}_2$  en solución  $\text{Et}_2\text{O}$  [Preparado a partir de Nitrosometilurea (1,65 g) y 50% de KOH (5 ml)]. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió AcOH (1 ml) a la mezcla de reacción, que se concentró a continuación. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado al residuo, que se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró para proporcionar el compuesto 311 (415mg).

15

$^1\text{H}$  RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,89 (3H, s), 5,75 (2H, br s), 6,76 (2H, s), 7,73 (1H, d, J=2,9Hz), 8,09 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,94 (1 H, d, J=2,9Hz).

**EJEMPLO 312**

20

Metil éster del ácido 3-(4-Amino-2,6-dicloro-fenoxi)-quinolin-6-carboxílico (312)

25 Se añadió hierro en polvo (296 mg, 5,3 mmol) a una solución de metil éster del ácido 3-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-quinolin-6-carboxílico (311) (0,93 mmol) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (283 mg, 5,3 mmol) en EtOH/THF/agua (8 ml/16 ml/1 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 hr. Los materiales insolubles fueron eliminados por lecho de Celite, que se lavó por THF, acetona y entonces EtOH. El filtrado se concentró, y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado, extrayéndose dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró para proporcionar el compuesto 312 (372 mg, en peso).

25

30

$^1\text{H}$  RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,89 (3H, s), 5,75 (2H, s), 6,76 (2H, s), 7,73 (1H, d, J=2,9Hz), 8,09 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,94 (1H, d, J=2,9Hz).

**EJEMPLO 313**

35 Metil éster del ácido 3-Hidroxi-8-quinolincarboxílico (313)

A la mezcla de ácido 8-quinolin carboxílico (500 mg, 2,89 mmol) en THF (80 ml) se añadió  $\text{CH}_2\text{N}_2$  en solución  $\text{Et}_2\text{O}$  [Preparado a partir de Nitrosometilurea (1,65 g) y 50% de KOH (5 ml)] a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 hr y entonces se concentró para proporcionar el intermediario de éster.

40

$^1\text{H}$  RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,92 (3H, s), 7,60-7,70 (2H, m), 7,93-7,96 (1H, m), 8,14-8,17 (1H, m), 8,44-8,48 (1H, m), 8,97-8,99 (1H, m)

40

45 Se añadió 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0,6 ml) a una solución del intermediario de metil éster del ácido 8-quinolincarboxílico (2,89 mmol) en AcOH (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85 grados durante 7,5 hr. La mezcla de reacción se trató con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, y se extrajo seis veces con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró. El residuo en bruto se trituró con  $\text{CHCl}_3$ /Tolueno para proporcionar el compuesto 313 (256 mg, 44%, en 2 etapas).

45

$^1\text{H}$  RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,89 (3H, s), 7,52 (1H, d, J=6,9Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 7,66 (1H, dd, J=1,5, 6,9Hz), 7,95 (1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 8,63 (1H, d, J=2,7Hz), 10,5 (1H, br s).

**EJEMPLO 314**

50 Metil éster del ácido 3-(2,6-Dicloro-4-nitro-fenoxi)-quinolin-8-carboxílico (314)

55 Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (870 mg, 6,30 mmol) a una solución de metil éster del ácido 3-hidroxi-8-quinolincarboxílico (313) (256 mg, 1,26 mmol) y 3,4,5-tricloronitrobenceno (294 mg, 1,30 mmol) en acetona (40 ml). Esta mezcla se llevó a reflujo durante 3,5 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los materiales insolubles fueron eliminados mediante filtración de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna. (Hexano/AcOEt=4/1,80 g de gel de sílice) para proporcionar el compuesto 314.

55

60  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,92 (3H, s), 7,67 (1H, dd, J=7,3Hz), 7,79 (1H, d, J=2,9Hz), 7,88 (1H, dd, J=1,5, 7,3Hz), 9,05 (1H, d, J=2,9Hz).

60

**EJEMPLO 315**

Metil éster del ácido 3-(4-amino-2,6-dicloro-fenoxi)-quinolin-8-carboxílico (315).

- 5 Se añadió hierro en polvo (386 mg, 6,91 mmol) a una solución de metil éster del ácido 3-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-quinolin-8-carboxílico (314) (1,26 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (370 mg, 6,91 mmol) en EtOH/THF/H<sub>2</sub>O = 8 ml/4 ml/2 ml. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3,5 hr. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, los materiales insolubles se filtraron mediante filtración de Celite. El filtrado se concentró y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado al residuo, que se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt=2/1,80 g de gel de sílice) para proporcionar el compuesto 315 (543 mg).
- 10 <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,91 (3H, s), 5,77 (2H, br s), 6,78 (2H, s), 7,50 (1H, d, J=3,0Hz), 7,61 (1H, dd, J=8,1Hz), 7,81 (1H, dd, J=1,4, 6,4Hz), 8,08 (1H, dd, J=1,4Hz, 6,4Hz), 8,93 (1H, d, J=3,0Hz).

**EJEMPLO 339**

3,5-dicloro-4-(6-metil-quinolin-3-iloxi)-fenilamina (339)

- 20 Se añadió hierro en polvo (1,04 g, 18,55 mmol) a una solución de 3-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-6-metil-quinolina (309) (1,30 g, 3,71 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (992 mg, 18,55 mmol) en EtOH/THF/H<sub>2</sub>O = 12 ml/12 ml/3 ml. La mezcla se llevó a reflujo durante 4 hr. Los materiales insolubles fueron eliminados por filtración de Celite. El filtrado se concentró y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado al residuo, que se extrajo entonces dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró para proporcionar el compuesto 339 (1,18 g, 98%).
- 25 <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,44 (3H, s), 5,75 (2H, br s), 6,77 (2H, s), 7,27 (1H, d, J=2,8Hz), 7,48 (1H, d, J=8,6Hz), 7,67 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=8,6Hz), 8,74 (1H, d, J=2,8Hz).

**EJEMPLO 373**

- 30 Utilizando procedimientos similares a Lehmann, y otros, ver anterior, los compuestos seleccionados mostraron los siguientes valores IC<sub>50</sub> en un ensayo de unión de ligando PPAR<sub>γ</sub> utilizando [<sup>3</sup>H]-BRL 49653 como el radioligando. Los valores IC<sub>50</sub> se definen como la concentración de compuestos de prueba necesaria para reducir en 50% la unión específica de [<sup>3</sup>H]-BRL 49653 y están representados por (+) <30 μM; (++) <10 μM; (+++) <1 μM.

35

TABLA 38	
Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)
86	+++
87.3	+++
178	+++
179	+++

**EJEMPLO 374**

- 40 Se administraron los compuestos seleccionados a ratones KK-Ay como mezcla de dieta 0,018% (30 mg/kg) en una dieta en polvo y se evaluó en cuanto a eficacia antidiabética tal como se describe (T. Shibata, K. Matsui, K. Nagao, H. Shinkai, F. Yonemori y K. Wakitani 1999; European Journal de Pharmacology 364:211-219). El cambio en niveles de glucosa en suero en comparación con animales de control sin tratar se muestra como ejemplo en la tabla 39.

45

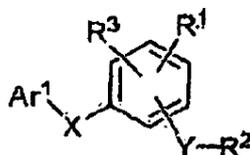
TABLA 39	
Ejemplo #	Glucosa KKAY
87.3	++
178	++
179	++

(-) <10%; (+) 10% a 20%;  
 (++) disminución de glucosa >20%.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula

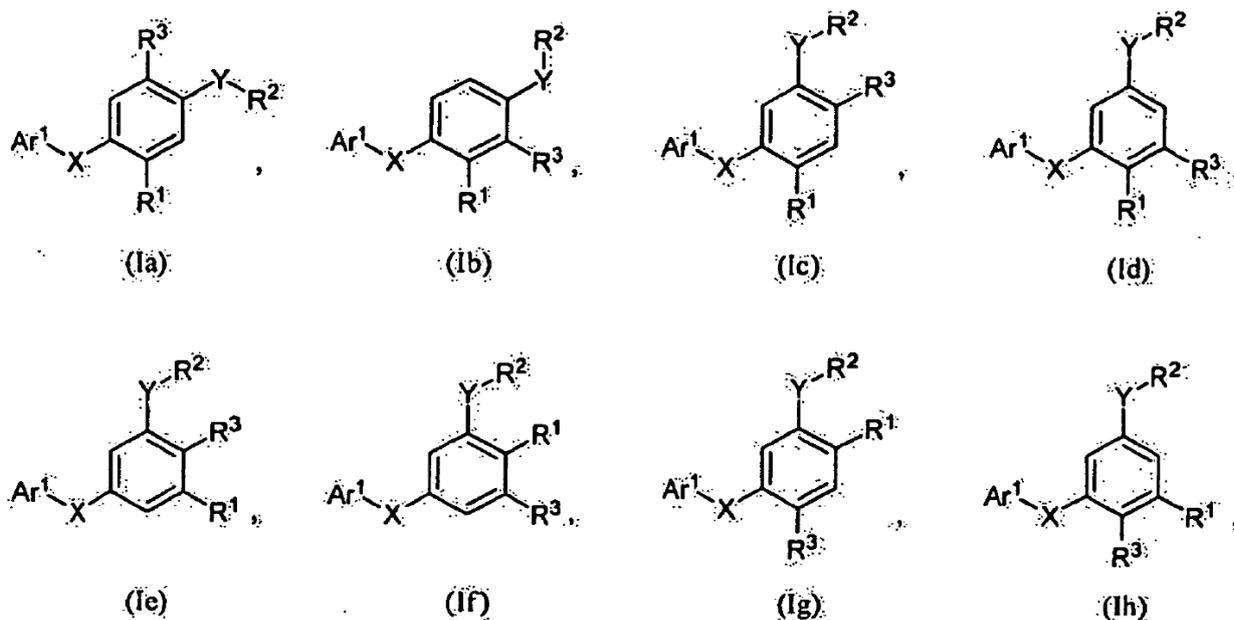
5



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que

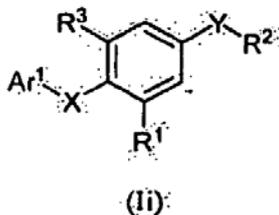
- 10 Ar<sup>1</sup> es un 3-quinolinilo sustituido o no sustituido;  
 X es -O-, -NH-, ó -S-;  
 Y es -NH-S(O)<sub>2</sub>;  
 R<sup>1</sup> es un elemento seleccionado entre el grupo de halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alcoxi, -C(O)R<sup>14</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, y  
 -C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, en el que  
 15 R<sup>14</sup> es un elemento seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) heteroalquilo;  
 en el que heteroalquilo significa una cadena estable recta o ramificada o un radical de hidrocarburo cíclico o  
 combinaciones de los mismos, consistiendo en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres  
 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre  
 están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, los heteroátomos  
 20 O, N y S pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo; arilo, y arilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo;  
 R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son elementos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo,  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) heteroalquilo; en el que heteroalquilo significa una cadena estable recta o ramificada o un radical de  
 hidrocarburo cíclico o combinaciones de los mismos, consistiendo en el número indicado de átomos de carbono y  
 de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de  
 25 nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado,  
 los heteroátomos O, N y S pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo; arilo, y arilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo; o considerados conjuntamente con el nitrógeno al que está fijado cada uno forman un elemento de  
 anillo con 5, 6 ó 7 miembros  
 R<sup>2</sup> es un grupo fenilo que tiene de 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OCF<sub>3</sub>,  
 30 -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, y -NH<sub>2</sub>; y  
 R<sup>3</sup> es un elemento seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metoxi y trifluorometoxi.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, representado por una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en



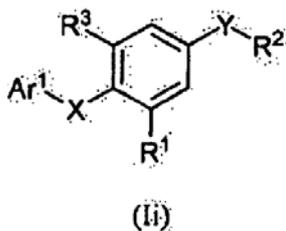
35

y



3. Compuesto, según la reivindicación 2, representada por la fórmula

5



4. Compuesto, según la reivindicación 3, en el que  $R^1$  es un elemento seleccionado del grupo que consiste en halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alcoxi;  $R^2$  es un grupo fenilo que tiene 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -O (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, -C (O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo y -NH<sub>2</sub>; y  $R^3$  es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, metoxi y trifluorometoxi.

10

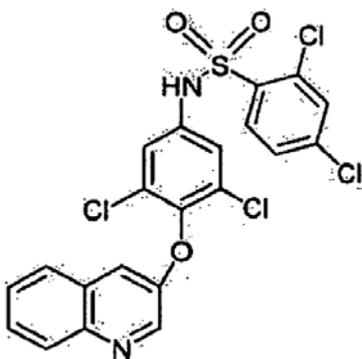
5. Compuesto, según la reivindicación 4, en el que  $R^2$  es un grupo fenilo que tiene 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OCF<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

15

6. Compuesto, según la reivindicación 5, en el que  $R^1$  y  $R^3$  son cada uno independientemente un halógeno y  $R^2$  es un grupo fenilo que tiene de 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OCF<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

7. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula

20



8. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el quinolinilo es no sustituido.

9. Composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores.

25

10. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para su utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped.

30

11. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped.

12. Utilización, según la reivindicación 10, o compuesto para la utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped, según la reivindicación 11, en la que dicho huésped es un mamífero seleccionado del grupo que comprende humanos, perros, monos, ratones, ratas, caballos y gatos.

35

13. Utilización, según la reivindicación 10 ó 12, o compuesto para la utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped, según la reivindicación 11 ó 12, preferentemente en el que dicho compuesto es formulado para administración oral.
- 5 14. Utilización, según la reivindicación 10 ó 12, o compuesto para la utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped, según la reivindicación 11 ó 12, en el que dicho compuesto está formulado para administración tópica.
- 10 15. Utilización, según la reivindicación 10, 12, 13 ó 14, o compuesto para la utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped, según la reivindicación 11, 12, 13 ó 14, en el que dicha modulación previene un estado mediado por PPAR $\gamma$ .
- 15 16. Utilización, según la reivindicación 10, 12, 13 ó 14, o compuesto para la utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped, según la reivindicación 11, 12, 13 ó 14, preferentemente en el que dicha alteración o estado se selecciona del grupo que consiste en NIDDM, obesidad y hipercolesterolemia, y otras enfermedades mediadas por lípidos, y estados inflamatorios.
- 20 17. Utilización, según la reivindicación 10, 12, 13 ó 14, o compuesto para la utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped, según la reivindicación 11, 12, 13 ó 14, en el que dicho compuesto está formulado para administración parenteral.
- 25 18. Utilización, según la reivindicación 10, 12, 13 ó 14, o compuesto para la utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped, según la reivindicación 11, 12, 13 ó 14, en el que dicha alteración metabólica está mediada por PPAR $\gamma$ .
- 30 19. Utilización, según la reivindicación 10, 12, 13 ó 14, o compuesto para la utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped, según la reivindicación 11, 12, 13 ó 14, preferentemente en el que dicha alteración metabólica es NIDDM.
- 35 20. Utilización, según la reivindicación 10, 12, 13 ó 14, o compuesto para la utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped, según la reivindicación 11, 12, 13 ó 14, en el que dicho estado inflamatorio es artritis reumatoide o aterosclerosis.
21. Utilización, según la reivindicación 10 ó 12 a 20, o compuesto para la utilización en la modulación de una alteración metabólica o estado inflamatorio en un huésped, según la reivindicación 11 ó 12 a 20, en el que el huésped es humano.