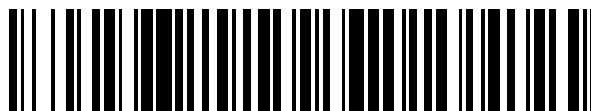


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 549**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2010 E 10733008 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2456767**

54 Título: **Activadores de piridona-glucoquinasa**

30 Prioridad:

23.07.2009 US 227874 P

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

06.05.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HAYNES, NANCY-ELLEN;
SCOTT, NATHAN ROBERT y
TILLEY, JEFFERSON WRIGHT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

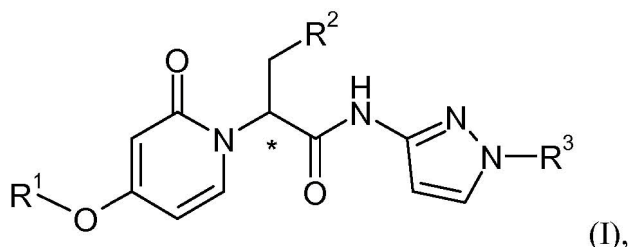
ES 2 458 549 T3

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

Activadores de piridona-glucoquinasa

5 La invención se refiere a compuestos de fórmula (I):

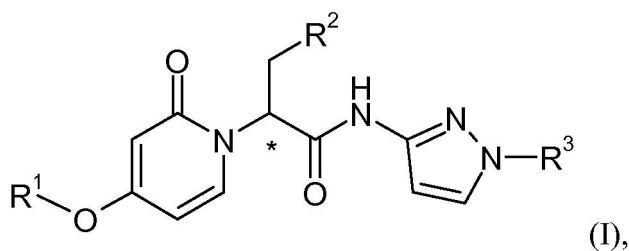


10 y sales de los mismos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos. Los compuestos y composiciones dados a conocer en la presente memoria son activadores de glucoquinasa útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos metabólicos, preferentemente diabetes mellitus, más preferentemente diabetes mellitus de tipo II.

15 La glucoquinasa (GK) es una de las cuatro hexoquinasas presentes en los mamíferos (Colowick S.P., *The Enzymes*, vol. 9 (P. Boyer, editor), Academic Press, New York, NY, páginas 1 a 48, 1973). Las hexoquinasas catalizan la primera etapa del metabolismo de la glucosa, es decir, la conversión de la glucosa en glucosa-6-fosfato. La glucoquinasa presenta una distribución celular limitada, encontrándose principalmente en las células β pancreáticas y en las células del parénquima hepático. Además, la GK es un enzima que controla la velocidad del metabolismo de la glucosa en estos dos tipos celulares, los cuales es conocido que desempeñan funciones cruciales en la homeostasis de la glucosa de todo el cuerpo (Chipkin S.R., Kelly K.L. y Ruderma N.B., *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan y G.C. Wier, editores), Lea y Febiger, Philadelphia, PA, páginas 97 a 115, 1994). La concentración de glucosa a la que la GK demuestra la actividad semimáxima es aproximadamente 8 mM. Las otras tres hexoquinasas se saturan con glucosa a concentraciones mucho menores (<1 mM). Por lo tanto, el flujo de glucosa por la ruta de la GK se eleva a medida que se incrementa la concentración de glucosa en sangre, de niveles de ayuno (5 mM) a niveles postprandiales (~10-15 mM) tras una comida que contiene carbohidratos (Printz R.G., Magnuson M.A. y Granner D.K., *Ann. Rev. Nutrition*, vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier y D.B. McCormick, editores), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, páginas 463 a 496, 1993). Estos resultados contribuyeron a hacer una década a la hipótesis de que la GK funciona como un sensor de la glucosa en células β y hepatocitos (Meglasson M.D. y Matschinsky F.M. *Amer. J. Physiol.* 246:E1-E13, 1984). En los últimos años, los estudios en animales transgénicos han confirmado que la GK en efecto desempeña una función crucial en la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo. Los animales que no expresan GK mueren en unos días tras el nacimiento con diabetes severa, mientras que los animales que sobreexpresan GK presentan una tolerancia mejorada a la glucosa (Grupe A., Hultgren B., Ryan A. *et al.*, *Cell* 83:69-78, 1995; Ferrie T., Riu E., Bosch F. *et al.*, *FASEB J.* 10:1213-1218, 1996). Un incremento de la exposición a la glucosa se asocia a través de la GK en las células β a una secreción incrementada de insulina, y en los hepatocitos, a una deposición incrementada de glucógeno y quizá a una menor producción de glucosa.

40 El resultado de que la diabetes de tipo II del adulto (MODY-2) está causada por mutaciones de pérdida de función del gen GK, sugiere que la GK funciona además como un sensor de la glucosa en el ser humano (Liang Y., Kesavan P., Wang L. *et al.*, *Biochem. J.* 309:167-173, 1995). Son pruebas adicionales que corroboran el importante papel de la GK en la regulación del metabolismo de la glucosa en el ser humano, la identificación de pacientes que expresan una forma mutante de GK con una actividad enzimática incrementada. Estos pacientes muestran una hipoglucemia en ayuno asociada a un nivel indebidamente elevado de insulina en plasma (Glaser B., Kesavan P., Heyman M. *et al.*, *New England J. Med.* 338:226-230, 1998). Aunque no se observan mutaciones del gen GK en la mayoría de pacientes con diabetes de tipo II, los compuestos que activan la GK y, de esta manera, incrementan la sensibilidad del sistema sensor de la GK todavía resultarán útiles en el tratamiento de la hiperglucemia característica de todas las diabetes de tipo II. Los activadores de glucoquinasa incrementan el flujo del metabolismo de la glucosa en las células β y hepatocitos, lo que se asocia a una secreción incrementada de insulina. Dichos agentes resultarían útiles para tratar la diabetes de tipo II.

50 En una realización de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R¹ es: arilo, estando dicho arilo no sustituido o mono-, bi- o tri-sustituido independientemente con halógeno, fenilo, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior o halogenoalcoxi inferior, o heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con halógeno o alquilo inferior, o

R² se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, halogenoalquilo inferior y cicloalquilo, encontrándose dicho cicloalquilo no sustituido o sustituido con halógeno, oxo o hidroxilo, y

R³ es: alquilo inferior o halogenoalquilo inferior,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

* indica un átomo de C asimétrico.

En todavía otra realización preferente de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferente, R¹ es arilo, encontrándose dicho arilo no sustituido o mono-, bi- o tri-sustituido independientemente con halógeno, fenilo, alquilo inferior o alcoxi.

En una realización preferente adicional, R¹ es arilo seleccionado de entre fenilo o naftalén-1-ilo.

En otra realización preferente, R¹ es fenilo, no sustituido o mono-, bi- o tri-sustituido independientemente con halógeno, fenilo, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior o halogenoalcoxi inferior. En otra realización preferente, R¹ es fenilo, no sustituido o mono-, bi- o tri-sustituido con flúor, cloro, fenilo, -CF₃, -CH₃, -OCF₃, -OCH₃ ó -CH(CH₃)₂.

En otra realización preferente, R¹ es fenilo bi-sustituido con flúor.

En otra realización preferente, R¹ es fenilo sustituido tanto con cloro como con -CH₃.

En otra realización preferente, R¹ es naftalén-1-ilo.

En otra realización preferente, R¹ es piridilo, no sustituido o sustituido con halógeno o alquilo inferior.

En otra realización preferente, R¹ es piridina no sustituida.

En otra realización preferente, R² es -CH(CH₃)₂.

En otra realización preferente, R³ es alquilo inferior, más preferentemente metilo.

En una realización adicional de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que:

R¹ es: arilo, encontrándose dicho arilo no sustituido o mono-, bi- o tri-sustituido independientemente con halógeno, fenilo, alquilo inferior, heteroarilo, no sustituido o sustituido con halógeno o alquilo inferior, o -naftalén-1-ilo,

R² es: -alquilo inferior, y

R³ es: -alquilo inferior,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización preferente, el compuesto según la fórmula (I) se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- 5 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2H-piridín-1-il)-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2H-piridín-1-il)-pentanoico;
 10 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2H-piridín-1-il]-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(piridín-3-iloxi)-2H-piridín-1-il]-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(bifenil-2-iloxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
 15 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-isopropil-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,5-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[4-(naftalén-1-iloxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-pentanoico;
 20 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-2H-piridín-1-il]-pentanoico;
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico; o
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico.

25 En todavía otra realización preferente de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para la utilización como sustancia activa terapéutica, preferentemente para la utilización en el tratamiento de una enfermedad y/o trastorno metabólico, más preferentemente para la utilización en el tratamiento de la diabetes mellitus.

35 Debe entenderse que la terminología utilizada en la presente memoria está destinada a describir realizaciones particulares y no pretende ser limitativa. Además, aunque pueden utilizarse métodos, dispositivos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la invención, se describen posteriormente métodos, dispositivos y materiales adecuados.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal con uno a veinte átomos de carbono, preferentemente con uno a dieciséis átomos de carbono, más preferentemente uno a diez átomos de carbono.

45 La expresión "alquilo inferior", sola o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical Alquilo de cadena ramificada o lineal con uno a nueve átomos de carbono, preferentemente con uno a seis átomos de carbono. Dicha expresión se ejemplifica adicionalmente con radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares, en particular metilo o isopropilo (-CH(CH₃)₂).

50 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical mono- o poli-carbocíclico monovalente con tres a diez, preferentemente tres a siete, átomos de carbono, y más preferentemente con cuatro a seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica adicionalmente con radicales tales como ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bornilo, adamantilo, indenilo y similares. En una realización preferente, "cicloalquilo" se refiere a ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

55 El término "arilo" se refiere a un radical mono- o poli-carbocíclico aromático con 6 a 12 átomos de carbono que presenta por lo menos un anillo aromático. Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo o naftilo. El término incluye además grupos parcialmente saturados, tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 1,2-dihidronaftaleno, indanilo, 1H-indenilo y similares.

60 El término "heteroarilo" se refiere a un radical mono- o poli-cíclico aromático con 5 a 12 átomos que presenta por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O y S, siendo el resto de átomos anulares de C. Uno o dos átomos anulares de carbono del grupo heteroarilo pueden sustituirse por un grupo carbonilo. Son ejemplos de grupos "heteroarilo", pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo,

piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, 7-azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridilo, cinolinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalinilo, benzofuranilo, benzoxazinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, coumarinilo, isocoumarinilo y benzopirranilo. Se seleccionan grupos heteroarilo particulares de entre el grupo que consiste de piridilo, pirazinilo y pirimidinilo. Más particularmente, "heteroarilo" significa piridilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alcoxi inferior" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior, y la expresión "alquilo inferior" presenta el significado proporcionado anteriormente. Entre los ejemplos de grupos de alcoxi inferior se encuentran metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, preferentemente metoxi y etoxi.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "halógeno" se refiere a un radical flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un radical flúor, cloro o bromo, y más preferentemente a un radical flúor o cloro.

La expresión "halogenoalquilo inferior" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se han definido anteriormente, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo de alquilo inferior ha sido sustituido por un átomo de halógeno, preferentemente flúor o cloro, más preferentemente flúor. Entre los grupos de alquilo inferior halogenados preferentes se encuentran trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, fluorometilo y clorometilo, resultando especialmente preferente trifluorometilo.

La expresión "halogenoalcoxi inferior" se refiere a grupos de alcoxi inferior tal como se han definido anteriormente, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo de alcoxi inferior ha sido sustituido por un átomo de halógeno, preferentemente flúor o cloro, más preferentemente flúor. Entre los grupos de alcoxi inferior halogenados preferentes se encuentran trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, resultando especialmente preferente trifluorometoxi.

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar uno o más átomos de carbono asimétrico y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse, por ejemplo, mediante resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con adsorbentes quirales o eluyente). La invención comprende la totalidad de dichas formas.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). Pueden prepararse sales a partir de ácidos y bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y orgánicos. Entre dichos ácidos se incluyen, por ejemplo, los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares. Resultan particularmente preferentes los ácidos fumárico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, succínico, sulfúrico y metanosulfónico. Entre las sales de base aceptables se incluyen las sales de metal alcalino (por ejemplo sodio o potasio), de metal alcalino-térreo (por ejemplo calcio o magnesio) y las sales de aluminio.

En la práctica del método de la presente invención se administra una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos de la presente invención o una combinación de cualquiera de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, mediante cualquiera de los métodos habituales y aceptables conocidos de la técnica, individualmente o en combinación. De esta manera, los compuestos o composiciones pueden administrarse por vía oral (por ejemplo en la cavidad bucal), sublingual, parenteral (por ejemplo intramuscular, intravenosa o subcutánea), rectal (por ejemplo mediante supositorios o enemas), transdérmica (por ejemplo electroporación en la piel) o mediante inhalación (por ejemplo con un aerosol), y en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas, incluyendo tabletas y suspensiones. La administración puede llevarse a cabo en una única forma de dosificación unitaria con terapia continua o en una terapia monodosis *ad libitum*. La composición terapéutica también puede presentarse en forma de una emulsión o dispersión en aceite conjuntamente con una sal lipofílica, tal como ácido pamoico, o en forma de una composición biodegradable de liberación sostenida para la administración subcutánea o intramuscular.

Los portadores farmacéuticos útiles para la preparación de las composiciones de la presente invención pueden ser sólidos, líquidos o gases; de esta manera, las composiciones pueden presentar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones recubiertas entéricamente o protegidas de otra manera (por ejemplo ligantes en resinas de intercambio iónico o empaquetamiento en vesículas de lípido-proteína), formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. El portador puede seleccionarse de entre los diversos aceites, incluyendo los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua, la solución salina, la dextrosa

acuosa y los glicoles son portadores líquidos preferentes, en particular (en caso de ser isotónicos con la sangre) para las soluciones inyectables. Por ejemplo, las formulaciones para la administración intravenosa comprenden soluciones acuosas estériles del ingrediente o ingredientes activos, las cuales se preparan mediante la disolución del ingrediente o ingredientes activos sólidos en agua para producir una solución acuosa, y esterilizando la solución.

5 Entre los excipientes farmacéuticos adecuados se incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, talco, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, sílice, estearato de magnesio, estearato sódico, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, leche desnatada seca, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las composiciones pueden someterse a aditivos farmacéuticos convencionales, tales como conservantes, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares. Los portadores farmacéuticos
10 adecuados y su formulación se describen en Remington's Pharmaceutical Services, por E. W. Martin. Dichas composiciones contienen, en cualquier caso, una cantidad eficaz del compuesto activo conjuntamente con un portador adecuado, de manera que se prepara la forma de dosificación apropiada para la administración correcta en el receptor.

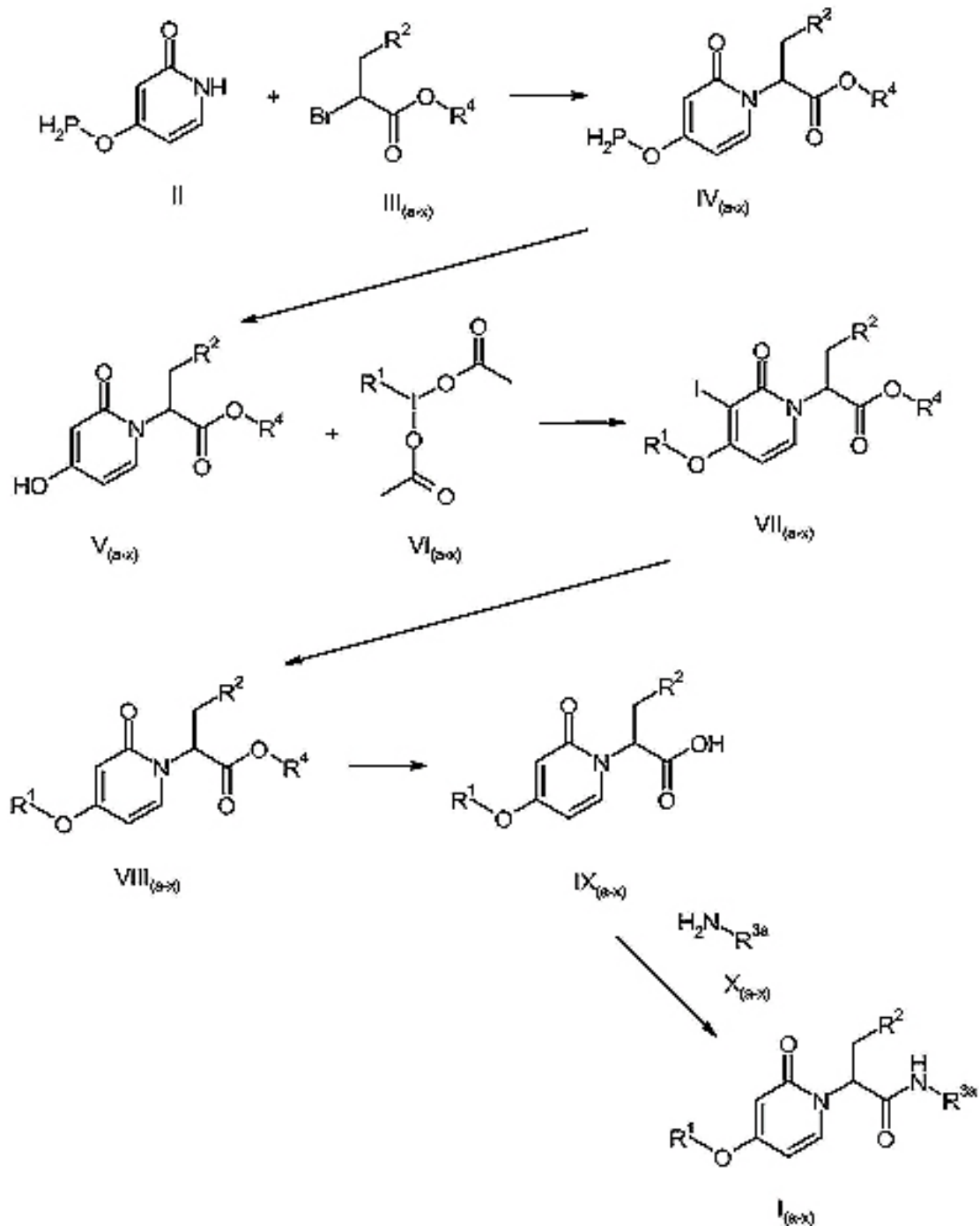
15 La dosis de un compuesto de la presente invención depende de varios factores, tales como, por ejemplo, el modo de administración, la edad y el peso corporal del sujeto, y la condición del sujeto que debe tratarse, y finalmente será decidida por el médico o veterinario responsable. Dicha cantidad del compuesto activo determinada por el médico o veterinario responsable se denomina en la presente memoria, y en las reivindicaciones, "cantidad terapéuticamente eficaz". Por ejemplo, la dosis de un compuesto de la presente invención típicamente se encuentra comprendida
20 entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.000 mg al día. Preferentemente, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg al día.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general (I) en la presente invención pueden derivatizarse en grupos
25 funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse nuevamente en el compuesto parental *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos parentales de fórmula general I *in vivo* también se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse partiendo de materiales iniciales disponibles
30 comercialmente y utilizando técnicas y procedimientos sintéticos generales conocidos por el experto en la materia. A continuación se describen de manera general esquemas de reacción adecuados para la preparación de dichos compuestos. Los compuestos químicos pueden obtenerse compañías tales como, por ejemplo, Aldrich, Argonaut Technologies, VWR y Lancaster. Los suministros y equipos de cromatografía pueden obtenerse de compañías tales como, por ejemplo, AnaLogix, Inc., Burlington, WI; Biotage AB, Charlottesville, VA; Analytical Sales and Services, Inc., Pompton Plains, NJ; Teledyne Isco, Lincoln, NE; VWR International, Bridgeport, NJ; Varian Inc., Palo Alto, CA,
35 Y Multigram II Mettler Toledo Instrument Newark, DE. Las columnas de Biotage, ISCO y Analogix son columnas de gel de sílice preempaquetadas utilizadas en cromatografía estándar.

Preferentemente, los compuestos de fórmula I pueden prepararse siguiendo el Esquema general de reacción I.
40

Esquema de reacción general I



5 El compuesto de fórmula II, en la que P es un grupo protector de bencilo se encuentra fácilmente disponible de fuentes comerciales o puede prepararse a partir de 2,4-dihidroxipiridina disponible comercialmente (ver, por ejemplo, la solicitud de patente internacional PCT n° WO2008/022979 A1).

Varios aminoácidos también se encuentran disponibles de fuentes comerciales. En caso de que no se encuentren disponibles comercialmente, pueden prepararse aminoácidos utilizando métodos de la literatura.

10 Los compuestos de fórmula III pueden prepararse a partir de aminoácidos y aminoácidos protegidos. Pueden prepararse compuestos de fórmula III, en la que R² es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alquilo

inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicli o heterocicli sustituido. En el caso de que estos compuestos se encuentren disponibles de fuentes disponibles comercialmente, el aminoácido protegido o no protegido apropiado puede convertirse en el haloéster deseado, en el que bromo es el halógeno preferente, mediante métodos convencionales. Un ejemplo de un método para convertir un grupo amino en un halógeno, preferentemente bromo, utiliza la formación de una especie diazonio que seguidamente puede convertirse *in situ* en un halógeno, preferentemente bromuro (ver, por ejemplo, Archer C.H., Thomas N.R., Gani D., Tet. Asymm. 4(6):1141-1152, 1993; Dener J. M., Zhang L.-H., Rapoport H. J. Org. Chem. 58:1159-1166, 1993; Souers A. J., Schurer S., Kwack H., Virgilio A. A., Ellman, J. A., Synthesis 4:583-585, 1999). El haloácido resultante puede mantenerse como ácido o seguidamente puede convertirse en un éster o amida apropiadamente funcionalizado mediante cualquier método convencional de conversión de un ácido en un éster o en una amida (ver, por ejemplo, Archer C.H., Thomas N.R., Gani D., Tet. Asymm. 4(6):1141-1152, 1993; solicitud de patente internacional PCT nº WO03/055482 A1).

Pueden prepararse compuestos de fórmula III, en la que R² es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicli o heterocicli sustituido, a partir de material disponible comercialmente (ver, por ejemplo, la patente US nº 4.977.144). Por ejemplo, el derivado R² apropiado puede hacerse reaccionar con un derivado malonato bajo condiciones estándares con el fin de producir un malonato sustituido (ver, por ejemplo, Kortylewicz Z.P., Galardy R.E., J. Med. Chem. 33:263-273, 1990). El malonato sustituido resultante seguidamente puede tratarse bajo condiciones de hidrólisis para formar el diácido resultante (ver, por ejemplo, Kortylewicz Z.P., Galardy R.E., J. Med. Chem. 33:263-273, 1990). A continuación, el diácido puede calentarse bajo condiciones que estimularán una descarboxilación para formar el ácido apropiadamente sustituido (ver, por ejemplo, Kortylewicz Z.P., Galardy R.E., J. Med. Chem. 33:263-273, 1990). En algunos casos, el monoácido deseado se encuentra disponible de fuentes comerciales. El ácido sustituido resultante seguidamente puede tratarse bajo condiciones que pueden formar un cloruro de ácido (ver, por ejemplo, Epstein J.W., Brabander H.J., Fanshawe W.J., Hofmann C.M., McKenzie T.C., Safir S.R., Osterberg A.C., Cosulich D.B., Lovell F.M., J. Med.Chem. 24:481-490, 1981). El cloruro de ácido restante seguidamente puede tratarse con un reactivo que contiene hidroxilo, tal como metanol, para formar el compuesto correspondiente de fórmula III.

Para los compuestos de fórmula III en casos en que R² es arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicli o heterocicli sustituido y el aminoácido o versión funcionalizada del mismo no se encuentra disponible de fuentes comerciales, el aminoácido puede producirse si se desea mediante métodos convencionales. Varios aminoácidos naturales y no naturales se encuentran disponibles comercialmente o son fácilmente disponibles mediante varios métodos publicados en la literatura (ver revisiones en, por ejemplo, D.J. Ager, Handbook of chiral chemicals, 2a edición, páginas 11 a 30, CRC Press). Entre estos métodos se encuentran la hidrogenación asimétrica de las enamidas (ver, por ejemplo, Ager D.J., Laneman S.A., The Synthesis of Unnatural Amino Acids, en: Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Blaser H.-U., Schmidt E., Wiley-VCH: Weinheim, página 23, 2004), métodos de inducción asimétrica con auxiliares quirales (ver, por ejemplo, Schollkopf U., Pure and App. Chem. 55:1799-1806, 1983; Oppolzer W.; Moretti R., Tetrahedron 44:5541, 1988; Evans D. A.; Britton T. C.; Ellman J. A.; Dorow R. L., J. Amer. Chem. Soc. 112:4011, 1990) y métodos asimétricos utilizando alquilaciones catalizadas por transferencia de fase quiral (ver, por ejemplo, O'Donnell, M. J., Acc. Chem. Research 37:506, 2004). Utilizando dichos métodos, pueden prepararse compuestos de fórmula III, en la que R² es un grupo alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

Los alquil- y cicloalquil-aminoácidos, tales como, ciclopentil-alanina, ciclohexil-alanina y ciclobutil-alanina se encuentran disponibles comercialmente o se encuentran fácilmente disponibles a partir de haluros o tosilatos o mesilatos correspondientes mediante los métodos generales descritos anteriormente. De manera similar, los aminoácidos que contienen arilo y heteroarilo se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de metilhaluros de arilo o heteroarilo fácilmente accesibles, utilizando los métodos estándares descritos anteriormente. Pueden prepararse aminoácidos tales como 2,6-fluorofenil-alanina, 2-tienil-alanina y ácido 2-amino-3-isoxazol-5-il-propiónico. Varias leucinas sustituidas con fluoro y cloro, por ejemplo ácido 2-amino-4-fluoro-4-metil-pentanoico, ácido 2-amino-4-cloro-4-metil-pentanoico, ácido 2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metil-pentanoico, ácido 2-amino-4,4-difluoro-butírico, ácido 2-amino-4,4,4-trifluoro-butírico y ácido 2-amino-4,4-dicloro-butírico, son fácilmente accesibles a partir de métodos conocidos descritos en la literatura (Gauthier J.Y. *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 923-928, 2008). Puede prepararse leucina hidroxil-sustituida, ácido 2-amino-4-hidroxil-4-metil-pentanoico, a partir de leucina apropiadamente sustituida, mediante su reacción de N-bromo-succinimida, tal como se ha informado (Easton C.J. *et al.*, Tetrahedron Lett. 131:7059, 1990). De manera similar, pueden obtenerse cicloalquil-aminoácidos fluoro-sustituidos mediante métodos conocidos (ver, por ejemplo, Qiu X.-L., Meng W.-D., Qing F.-L., Tetrahedron 60:6711, 2004). Si se requiere gem-difluoro-cicloalquilo, puede obtenerse mediante el cetoderivado correspondiente utilizando reactivo trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (Middleton W.J., Bingham E.M., Organic Syn. 57:50, 1977; Haas A., Lieb M., Chimia 35:134, 1985). Los aminoácidos que contienen cicloalcanona, por ejemplo ciclopentán-3-ona, pueden prepararse utilizando el metil-tosilato o mesilato de ciclopentán-3-ona apropiadamente protegido (solicitud de patente internacional PCT nº WO 2003/095438, solicitud de patente internacional PCT nº WO 2007/115968), resultando en la preparación del aminoácido protegido ácido 2-amino-3-(8,8-dimetil-6,10-dioxa-spiro[4.5]dec-2-il)-propiónico mediante los métodos generales de síntesis de aminoácidos descritos anteriormente. Los derivados de

aminoácidos, con anillo pirrolidinona, metil-éster de ácido 2-amino-3-(2-oxo-pirrolidín-3-il)-propiónico, pueden prepararse utilizando publicaciones de la literatura (Ramsamy K.; Olsen R. K.; Emery T., *Synthesis* 1:42-43, 1982, Eustache J.; Grob A.; Lam C.; Sellier O.; Schulz G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8:2961-2966, 1998). El aminoácido que contiene heterociclilo se encuentra disponible comercialmente, ácido 2-amino-3-(tetrahydro-pirán-4-il)-propiónico, mientras que el análogo correspondiente, ácido 2-amino-3-(tetrahydro-pirán-2-il)-propiónico, puede prepararse utilizando procedimientos publicados (solicitud de patente internacional PCT n° WO2001/005783 y n° WO2007/070201). Los aminoácidos con anillo 2-tetrahydrofurano, ácido 2-amino-3-(tetrahydro-furán-2-il)-propiónico pueden prepararse a partir del derivado 2-furilo mediante la hidrogenación del anillo 2-furilo y la posterior separación de diastereómeros utilizando métodos estándares (ver, por ejemplo, la solicitud de patente internacional PCT n° 2004/033462 y n° WO92/14706). Los aminoácidos con sistemas bicíclicos, tal como anillos norbornilo, son fácilmente accesibles. Por ejemplo, el norboranán-metanol, disponible comercialmente, que puede convertirse en el derivado aminoácido utilizando los métodos estándares indicados anteriormente.

Para derivados de aminoácidos de fórmula III en la que R² es cicloalquilo sustituido con un flúor en el átomo de carbono de unión al anillo metino, tal como ácido 2-amino-3-(1-fluoro-ciclobutil)-propiónico, ácido 2-amino-3-(1-fluoro-ciclopentil)-propiónico o ácido 2-amino-3-(1-fluoro-ciclohexil)-propiónico, estos compuestos pueden prepararse mediante alquilación de alquil-ésteres del ácido (benzhidrilidén-amino)-acético con derivados triflato, tosilato o mesilato de los análogos de (1-fluoro-cicloalquil)-metanol correspondientes o los bromuros correspondientes. Los derivados benzhidrilideno resultantes pueden convertirse en los aminoácidos mediante procedimientos estándares (ver, por ejemplo, Venkatraman S.; Bogen S. L.; Arasappan A.; Bennett F.; Chen K.; Jao E.; Liu Y.-T.; Lovey R.; Hendrata S.; Huang Y.; Pan W. *et al.*; *J. Med. Chem.*49:6074-6086, 2006). Los derivados triflato, tosilato o mesilato pueden prepararse a partir de los alcoholes utilizando cualesquiera condiciones conocidas para la conversión de un alcohol en un triflato, tosilato o mesilato. Los derivados bromuro pueden prepararse a partir de los alcoholes utilizando cualesquiera condiciones conocidas para la conversión de un alcohol en un bromuro. Los análogos de (1-fluoro-cicloalquil)-metanol son conocidos de la literatura (ver, por ejemplo, Mongelli N., Animati F., D'Alessio R., Zuliani L., Gandolfi C., *Synthesis* 4:310-13, 1988; solicitud de patente internacional PCT n° WO2006/064286) o pueden prepararse a partir del epóxido correspondiente (Demjanow, *D. Chem. Ber.* 55:2725, 1922) mediante tratamiento con un reactivo de fluoración apropiado, por ejemplo hidrofluoruro de piridina (ver, por ejemplo, Haufe G.; Wessel U.; Schulze K; Alvermhe G., *J. Fluorine Chem.* 74:283-292, 1995).

Para derivados de aminoácidos de fórmula III en la que R² es alquilo o cicloalquilo sustituido con un grupo hidroxilo en el átomo de carbono de unión al anillo metino, tal como ácido 2-amino-4-hidroxi-4-metil-pentanoico, ácido 2-amino-3-(1-hidroxi-ciclobutil)-propiónico, ácido 2-amino-3-(1-hidroxi-ciclopentil)-propiónico o ácido 2-amino-3-(1-hidroxi-ciclohexil)-propiónico, estos compuestos pueden prepararse mediante alquilación de los alquil-ésteres del ácido (benzhidrilidén-amino)-acético con derivados triflato, tosilato o mesilato de los análogos de (1-hidroxi-cicloalquil)-metanol correspondientes (1-hidroximetil-ciclohexanol) se encuentra disponible comercialmente; para 2-metil-propán-1,2-diol, ver Richardson W.H., *J. Org. Chem.* 54:4677-4684, 1989; Richardson W.H., Lovett M.B., Olson L., *J. Org. Chem.* 54:3523-3525, 1989; para 1-hidroximetil-ciclopentanol, ver Tamao K., Ishida N., *Tetrahedron Lett.* 25:4245-4248, 1984; para 1-hidroximetil-ciclobutanol ver Roberts J. D.; Sauer C. W., *J. Am. Chem. Soc.* 71:3925-3929, 1949; Wade P. A., Kondracki P. A., *J. Org. Chem.* 58:3140-3147, 1993), los bromuros correspondientes (para 1-halo-2-metil-propán-2-ol, ver Mueller D.C.; Seyferth D., *Organometal. Chem. Syn.* 1:127-144, 1971; para 1-halometil-ciclopentanol, ver Traynham J. G.; Pascual O. S., *Tetrahedron* 7:165-172, 1959; Okabe M.; Tada M., *Bull. Chem. Soc. Jpn* 55:1498-1503, 1982; Baumstark A. L.; Niroomand F.; Vasquez P. C., *J. Org. Chem.* 49:4497-4500, 1984; Tabuchi T.; Inanaga J.; Yamaguchi M., *Tetrahedron Lett.* 27:3891-3894, 1986; Canonne P.; Belley M.; Fytas G.; Plamondon J., *Can. J. Chem.* 66:168-173, 1988; Jereb M.; Zupan M.; Stavber S., *Green Chem.* 7:100-104, 2005, para 1-halometil-ciclobutanol, ver Traynham J. G.; Pascual O. S., *Tetrahedron* 7:165-172, 1959; Erickson K. L.; Kim K., *J. Org. Chem* 36:2915-2916, 1971; Erickson K. L., *J. Org. Chem.* 38:1463-1469, 1973, para 1-halometil-ciclohexanol, ver Detty M. R., *J. Org. Chem* 45:924-926, 1980; Detty M. R.; Seidler M. D., *J. Org. Chem.* 46:1283-1292, 1981; Baumstark A. L.; Niroomand F.; Vasquez P. C., *J. Org. Chem.* 49:4497-4500, 1984), o los análogos protegidos de alcohol terciario correspondientes (para 1-hidroxi-2-metil-propán-2-ol ver Denmark S. E.; Stavenger R. A., *J. Am. Chem. Soc.* 122:8837-8847, 2000, para 1-hidroximetil-ciclopentanol, ver la solicitud de patente internacional PCT n° WO19960117, para 1-hidroximetil-ciclohexanol, ver Tanino K.; Shimizu T.; Kuwahara M.; Kuwajima I., *J. Org. Chem.* 63:2422-2423, 1998). Los derivados benzhidrilideno resultantes pueden convertirse en los aminoácidos mediante procedimientos estándares (ver, por ejemplo, Venkatraman S.; Bogen S. L.; Arasappan A.; Bennett F.; Chen K.; Jao E.; Liu Y.-T.; Lovey R.; Hendrata S.; Huang Y.; Pan W. *et al.*; *J. Med. Chem.*49:6074-6086, 2006). Los derivados triflato, tosilato o mesilato pueden prepararse a partir de los alcoholes utilizando cualesquiera condiciones conocidas para la conversión de un alcohol en un triflato, tosilato o mesilato. Los derivados bromuro pueden prepararse a partir de los alcoholes utilizando cualesquiera condiciones conocidas para la conversión de un alcohol en un bromuro. Alternativamente, dichos compuestos pueden prepararse mediante condensación de los aldehídos correspondientes con glicina, glicina protegida o derivados fosfonato de glicina protegida, seguido de hidrogenación (ver, por ejemplo, Ojima I., Kato K., Nakahashi K., Fuchikami T., Fujita M., *J. Org. Chem.* 54:4511-4522, 1989; Alexander P.A., Marsden S.P., Munoz Subtil D.M., Reader J.C., *Org. Lett.* 7:5433-5436, 2005; Davies J.R., Kane P.D., Moody C.J., Slawin A.M.Z., *J. Org. Chem.* 70:5840-5851, 2005). Los aldehídos

de alcohol protegido correspondientes son conocidos de la literatura (para el 2-hidroxi-2-metil-propionaldehído protegido, ver Denmark S.E., Stavenger R.A., J. Am. Chem. Soc. 122:8837-8847, 2000; Frezza M., Soulere L., Queneau Y., Doutheau A., Tetrahedron Lett. 46:6495-6498, 2005; Trost B. M.; Shin S.; Sclafani J. A., J. Am. Chem. Soc. 127:8602-8603, 2005, para 1-hidroxi-ciclopentanocarbaldehído protegido, ver Parkes K. E. B.; Pattenden G., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 11988:1119-1134; para 1-hidroxi-ciclohexanocarbaldehído protegido, ver Ito Y., Matsuura T., Murakami M., J. Am. Chem. Soc. 109:7888-7890, 1987; Matsuda T., Tanino K., Kuwahara M., Tetrahedron Lett. 30:4267-4270, 1989; Hayashi M.; Yoshiga T.; Oguni N., Synlett 479-480, 1991; Hayashi M.; Yoshiga T.; Nakatani K.; Ono K.; Oguni N., Tetrahedron 50:2821-2830, 1994; Tanino K.; Shimizu T.; Kuwahara M.; Kuwahara I., J. Org. Chem. 63:2422-2423, 1998. El desenmascaramiento de la funcionalidad alcohol puede llevarse a cabo utilizando cualesquiera condiciones conocidas para la conversión de un alcohol protegido, tal como un alcohol protegido con sililo, o un alcohol protegido con éster, en un alcohol.

Para los derivados aminoácidos de fórmula III en la que R² es un grupo dihalogenoalquilo geminal, tal como ácido 2-amino-4,4-difluorobutírico, ácido 2-amino-4,4-diclorobutírico o ácido 2-amino-4,4-difluoropentanoico, estos compuestos o sus derivados convenientemente protegidos, pueden prepararse tal como se describe en la literatura (solicitud de patente internacional PCT n° WO 2005/040142, Synthesis 12:1419-1421, 1996).

Los compuestos de fórmula IV pueden producirse a partir de los compuestos de fórmula III y los compuestos de fórmula II mediante métodos estándares que se describen en la literatura (ver, por ejemplo, la solicitud de patente internac. PCT n° WO 2003/068230 A1).

Los compuestos de fórmula V pueden producirse a partir de los compuestos de fórmula IV mediante métodos estándares para la eliminación de los grupos protectores unidos a O (ver, por ejemplo, la solicitud de patente internac. PCT n° WO 2003/068230 A1; Greene T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991).

El compuesto de fórmula VI puede producirse a partir de materias primas disponibles comercialmente, utilizando condiciones estándares (ver, por ejemplo, Molecules 10:190-194, 2005). Más preferentemente, pueden utilizarse los reactivos siguientes, la totalidad de los cuales se encuentra disponible comercialmente: 1,2-difluoro-3-yodo-benceno, 1-fluoro-3-yodo-benceno, yodo-benceno, 1-yodo-2-metil-benceno, 1,3-difluoro-2-yodo-benceno, 1-yodo-2-trifluorometil-benceno, 1-fluoro-4-yodo-benceno, 3-yodo-piridina, 2-yodo-bifenilo, 1-yodo-2-isopropil-benceno, 2,4-difluoro-1-yodo-benceno, 1-cloro-3-yodo-2-metil-benceno, 1,4-difluoro-2-yodo-benceno, 1-yodo-naftaleno, 1-cloro-2-yodo-benceno, 1-yodo-2-trifluorometoxi-benceno, 1fluoro-2-yodo-benceno, 1-yodo-2-metoxi-benceno.

Los compuestos de fórmula VII pueden producirse a partir de los compuestos de fórmula V y los compuestos de fórmula VI utilizando condiciones estándares (ver, por ejemplo, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:712-716, 2007; Bioorg. Med. Chem. Lett. 13:4309-4312, 2003).

Los compuestos de fórmula VIII pueden producirse a partir de los compuestos de fórmula VII utilizando condiciones estándares de reducción (ver, por ejemplo, Anorganische Chemie 38:398-403, 1983).

Los compuestos de fórmula IX pueden producirse a partir de los compuestos de fórmula VIII. Para los compuestos de fórmula VIII, R⁴ puede ser un alquilo o cualquier sustituyente que pueda eliminarse mediante métodos convencionales para convertir un éster en un ácido carboxílico, preferentemente mediante hidrólisis (ver, por ejemplo, New J.S., Christopher W.L., Jass P.A., J. Org. Chem. 54:990-992, 1989).

Los compuestos de fórmula X pueden ser grupos heteroarilo o heterocicliualquilo no sustituidos o sustituidos que se encuentran disponibles comercialmente o que son conocidos en la literatura. Entre los grupos heteroarilo más preferentes se incluyen 2*H*-[1,2,3]triazol-4-ilo, 1*H*-indol-7-ilo, 5*H*-carbazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-indol-7-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridín-7-ilo, 4,5,6,6a-tetrahidro-3*αH*-ciclopenta[*b*]tiofén-2-ilo, 2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilo, pirimidín-4-ilo, furazán-3-ilo, piridazín-3-ilo, (Z)-4,6,8,10-tetratia-5,7,9,11-tetraaza-ciclopentaciclodecén-5-ilo, tiazol-4-ilo, dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1*H*-benzoimidazol-2-ilo, [1,2,5]tiadiazol-3-ilo, oxazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, pirimidín-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, [1,2,4]triazín-3-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-2-ilo, 1*H*-indazol-3-ilo, isoquinolín-3-ilo y quinolín-2-ilo. Entre los grupos heteroarilo más preferentes se incluyen 1*H*-pirazol-3-ilo, pirazín-2-ilo, piridín-2-ilo, tiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo.

Si se desea producir el compuesto de fórmula X, en la que R^{3a} es un grupo 1*H*-pirazol-3-ilo sustituido, más preferentemente 1-acetil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-*terc*-butoxicarbonil-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilo, ó 5-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, estos compuestos se encuentran disponibles comercialmente.

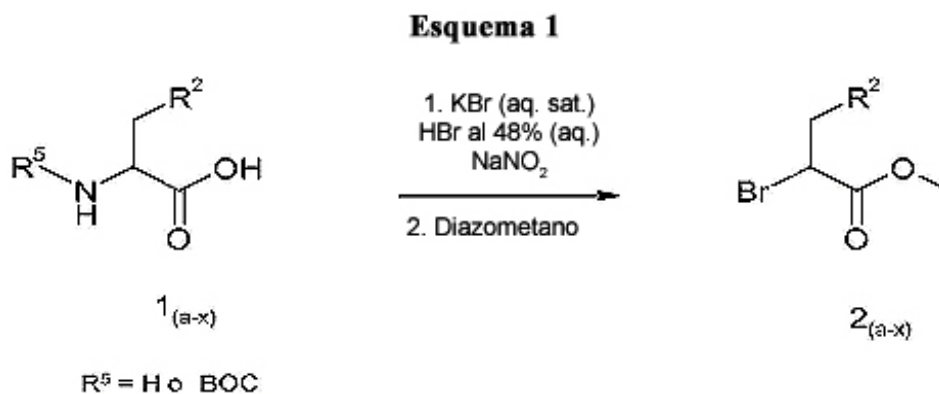
Si se desea producir el compuesto de fórmula X, en la que R^{3a} es un grupo 1*H*-pirazol-3-ilo sustituido, más preferentemente: 1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(2-isopropoxi-etil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(2-metoxi-2-metil-propil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(2-hidroxi-propil)-1*H*-pirazol-3-ilo,

1-(2-metil-2-trietilsilaniloxi-propil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(4-metoxicarbonil-ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(3-carboxi-bencil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-1-(4-metoxicarbonil-fenil)-butil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-bencil)-1*H*-pirazol-3-il, 1-(3-metoxicarbonil-bencil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-but-2-inil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(4-hidroxi-but-2-inil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(3-metil-but-2-enil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(4-metoxicarbonil-bencil)-1*H*-pirazol-3-il, 1-(3-metil-butil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-iso-butil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-octil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-hexil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(3-hidroxi-3-metil-butiril)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-((*R*)-2,3-dihidroxi-propil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-etanosulfonil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(4-ciano-bencil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(3-hidroxi-propil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-metanosulfonilmetil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(4-metanosulfonil-bencil)-1*H*-pirazol-3-il, 1-carbamoilmetil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(2-*tert*-butoxicarbonil-etil)-1*H*-pirazol-3-il, 1-*tert*-butoxicarbonilmetil-1*H*-pirazol-3-il, 1-propil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(4-cloro-bencil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(2-metoxi-etil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-ciclopropilmetil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(3,4-dicloro-bencil)-1*H*-pirazol-3-il, 1-fenil-1*H*-pirazol-3-il, 1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-isopropil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(4-metil-bencil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(4-hidroxi-butil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-butil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-etil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-bencil-1*H*-pirazol-3-il, 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, ó 1*H*-pirazol-3-ilo, estos compuestos se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse tal como se describe en la solicitud de patente US nº US 2008021032.

Si se desea producir el compuesto de fórmula X, en la que R^{3a} es un grupo 1*H*-pirazol-3-ilo sustituido, más preferentemente: 1-(dimetil-fosfinoilmetil)-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-(dietoxi-fosforilmetil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilo ó 1-(dietoxi-fosforilmetil)-1*H*-pirazol-3-ilo, estos compuestos pueden prepararse tal como se describe en la solicitud de patente PCT nº WO 2008/005964.

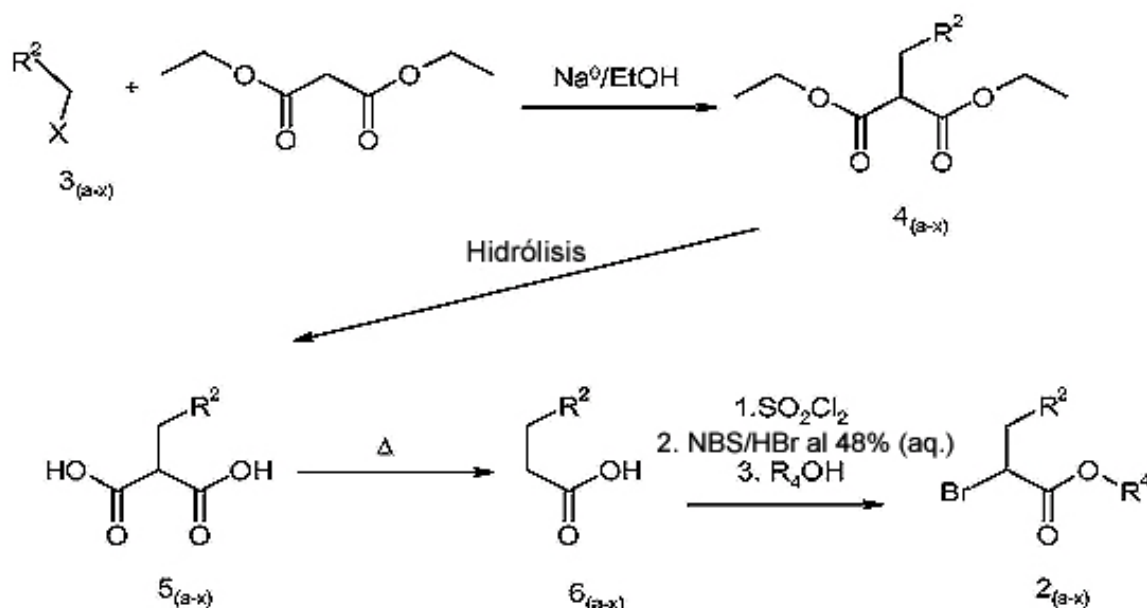
Si se desea producir el compuesto de fórmula X, en la que R^{3a} es 1-difluorometil-1*H*-pirazol-3-ilo, este compuesto puede prepararse tal como se describe en la solicitud de patente internacional PCR nº WO 2005/090332.

El ácido carboxílico de los compuestos de fórmula IX y las aminas de fórmula X puede convertirse en los compuestos de fórmula I mediante cualesquiera medios convencionales para formar un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina (ver, por ejemplo, Montalbetti C.A.G.N., Falque V., Tetrahedron 61:10827-10852, 2005). En el caso de que los compuestos de fórmula I sean una mezcla de enantiómeros o diastereómeros, pueden utilizarse las técnicas cromatográficas apropiadas, tales como la cromatografía de líquidos supercrítica, para producir compuestos quiralmente puros o quiralmente enriquecidos de fórmula I. En el caso de que R³ contenga cualquier funcionalidad de grupo protector, esa funcionalidad puede eliminarse mediante métodos de desprotección estándares.



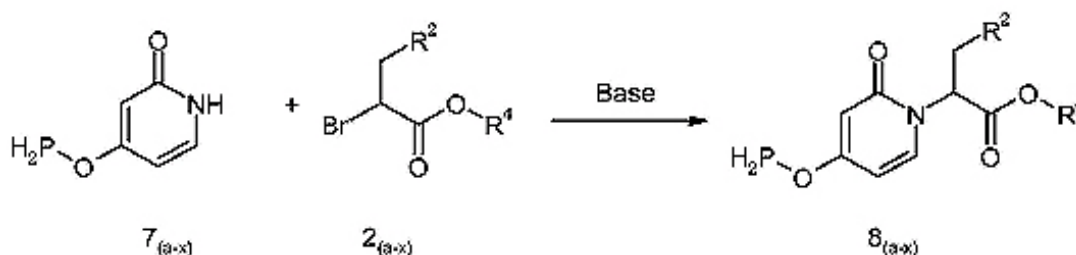
Los compuestos 2(a-x) pueden sintetizarse según las reacciones descritas de manera general en el Esquema 1. El aminoácido o aminoácido protegido, el compuesto 1(a-x), puede convertirse en una especie diazonio y después convertirse in situ en el bromuro bajo condiciones estándares (ver, por ejemplo, Archer C.H., Thomas N.R., Gani D., Tet. Asymm. 4(6):1141-1152, 1993; Dener J. M., Zhang L.-H., Rapoport H. J. Org. Chem. 58:1159-1166, 1993; Souers A. J., Schurer S., Kwack H., Virgilio A. A., Ellman, J. A., Synthesis 4:583-585, 1999). El haloácido resultante puede mantenerse como ácido o seguidamente puede convertirse en un éster apropiadamente funcionalizado mediante cualquier método convencional de conversión de un ácido en un éster, tal como se describe en el Esquema de reacción 1 (ver, por ejemplo, Archer C.H., Thomas N.R., Gani D., Tet. Asymm. 4(6):1141-1152, 1993).

Esquema 2

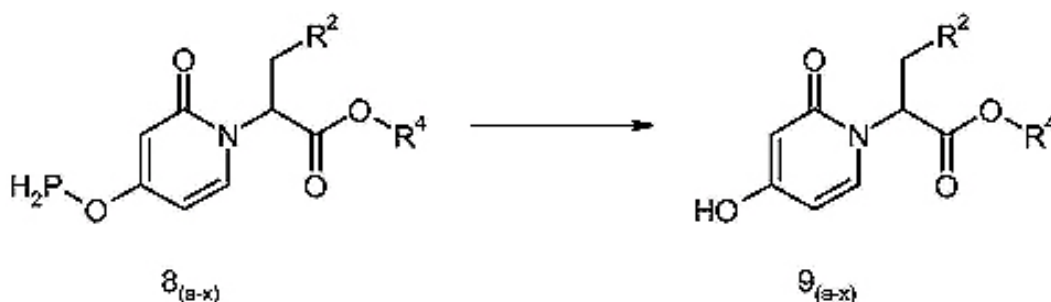


Los compuestos 2(a-x) pueden sintetizarse según las reacciones descritas de manera general en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula 3(a-x), en la que X es halógeno o cualquier grupo funcional que puede desplazarse o acoplarse mediante un carbono, puede obtenerse comercialmente o producirse a partir de materiales disponibles comercialmente, bajo condiciones estándares (ver, por ejemplo, Fujimoto R.A., Francis J.E., Hutchison A.J., en la patente US n° US4977144; Kortylewicz Z.P., Galardy R.E., J. Med. Chem. 33:263-273, 1990). A continuación, el compuesto 3(a-x) puede hacerse reaccionar con un derivado malonato bajo condiciones estándares con el fin de producir un malonato sustituido (ver, por ejemplo, Kortylewicz Z.P., Galardy R.E., J. Med. Chem. 33:263-273, 1990). El malonato sustituido resultante, compuestos 4(a-x), seguidamente puede tratarse bajo condiciones de hidrólisis para formar los diácidos resultantes (ver, por ejemplo, Kortylewicz Z.P., Galardy R.E., J. Med. Chem. 33:263-273, 1990). A continuación, los diácidos de los compuestos 5(a-x) pueden calentarse bajo condiciones en las que se induzca una descarboxilación, formando los ácidos apropiadamente sustituidos (ver, por ejemplo, Kortylewicz Z.P., Galardy R.E., J. Med. Chem. 33:263-273, 1990). En algunos casos, los ácidos sustituidos de los compuestos 6(a-x) pueden encontrarse disponibles de fuentes comerciales. Los ácidos sustituidos resultantes, compuestos 6(a-x), seguidamente pueden tratarse bajo condiciones estándares para producir cloruros de ácido, seguido de la generación in situ de los bromuros contiguos (ver, por ejemplo, Epstein J.W., Brabander H.J., Fanshawe W.J., Hofmann C.M., McKenzie T.C., Safir S.R., Osterberg A.C., Cosulich D.B., Lovell F.M., J. Med. Chem. 24:481-490, 1981). A continuación, los cloruros de ácido pueden tratarse con un alcohol apropiado, formando los compuestos 2(a-x) tal como se describe en el Esquema de reacción 2.

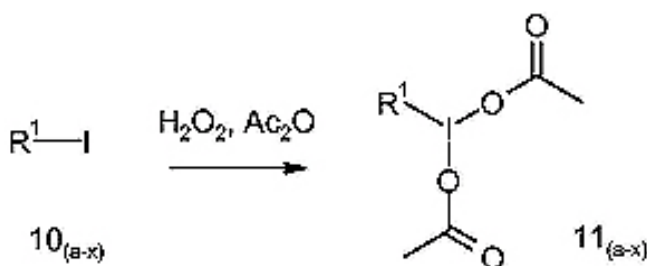
Esquema 3



Los compuestos 8(a-x) pueden sintetizarse según la reacción descrita de manera general en el Esquema 3. El compuesto de fórmula 7(a-x), en la que P es un grupo protector, preferentemente bencilo, se encuentra fácilmente disponible de fuentes comerciales o puede prepararse fácilmente a partir de 2,4-dihidroxipiridina disponible comercialmente (ver, por ejemplo, la solicitud de patente internacional PCT n° WO2008/022979 A1). Los compuestos 7(a-x) pueden tratarse bajo condiciones de desprotonación estándares y después hacerse reaccionar adicionalmente con compuestos 2(a-x), proporcionando compuestos 8(a-x) (ver, por ejemplo, la solicitud de patente internac. PCT n° WO 2003/068230 A1).

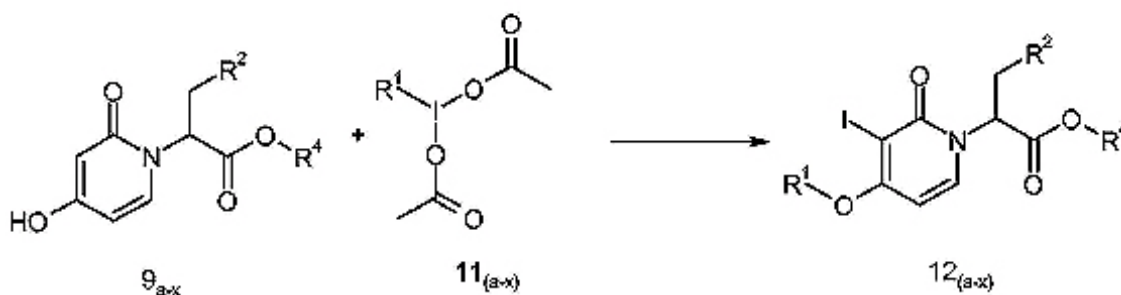
Esquema 4

5 Los compuestos 9(a-x) pueden sintetizarse según la reacción descrita de manera general en el Esquema 4. Los compuestos de fórmula 9(a-x) pueden producirse a partir de los compuestos de fórmula 8(a-x) mediante métodos estándares para la eliminación de los grupos protectores unidos a O (ver, por ejemplo, la solicitud de patente internac. PCT n° WO 2003/068230 A1; Greene T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991).

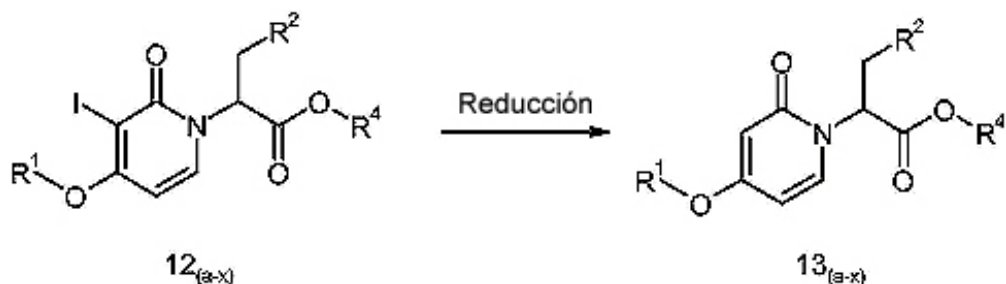
Esquema 5

10 Los compuestos 11(a-x) pueden sintetizarse según la reacción descrita de manera general en el Esquema 5. El compuesto de fórmula 11(a-x) puede producirse a partir de materias primas disponibles comercialmente, 10(a-x), en al que R¹ preferentemente es un sistema aromático o heteroaromático, utilizando condiciones estándares tal como describe en el Esquema de reacción 5 (ver, por ejemplo, Molecules 10:190-194, 2005).

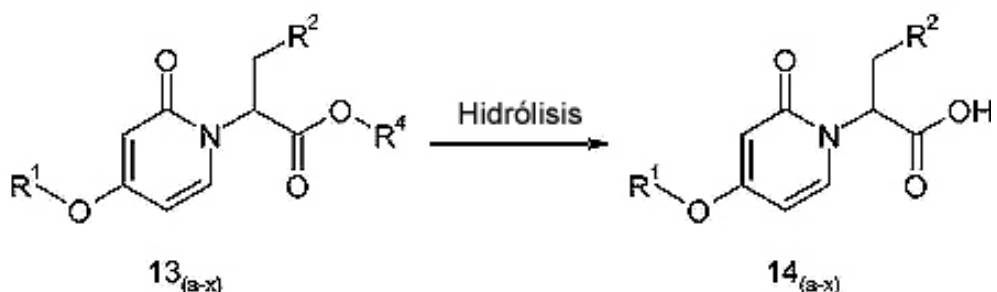
15

Esquema 6

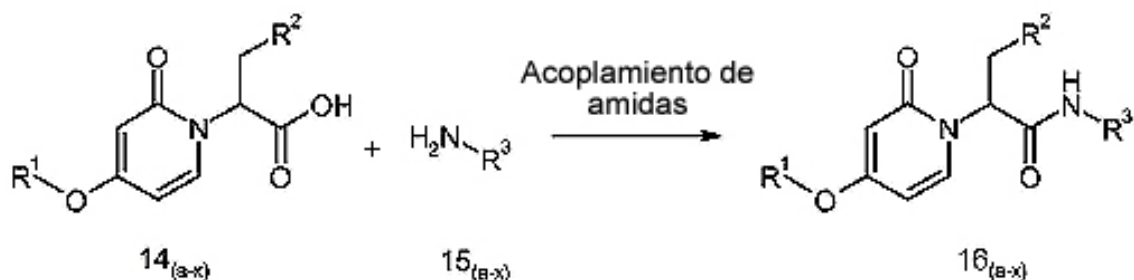
20 Los compuestos 12(a-x) pueden sintetizarse según la reacción descrita de manera general en el Esquema 6. Los compuestos de fórmula 12(a-x) pueden producirse a partir de los compuestos de fórmula 9(a-x) y los compuestos de fórmula 11(a-x) utilizando condiciones estándares (ver, por ejemplo, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:712-716, 2007; Bioorg. Med. Chem. Lett. 13:4309-4312, 2003).

Esquema 7

5 Los compuestos 13(a-x) pueden sintetizarse según la reacción descrita de manera general en el Esquema 7. Los compuestos de fórmula 13(a-x) pueden producirse a partir de los compuestos de fórmula 12(a-x) utilizando condiciones estándares de reducción (ver, por ejemplo, Anorganische Chemie 38:398-403, 1983).

Esquema 8

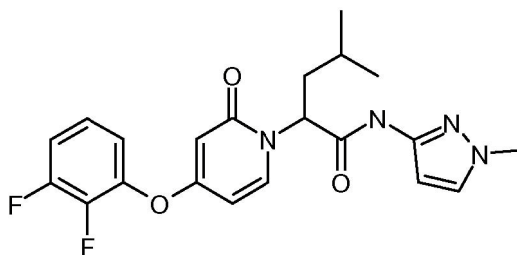
10 Los compuestos 14(a-x) pueden sintetizarse según la reacción descrita de manera general en el Esquema 8. Los compuestos de fórmula 14(a-x) pueden producirse a partir de los compuestos de fórmula 13(a-x) utilizando métodos convencionales para convertir un éster en un ácido carboxílico, preferentemente mediante hidrólisis (ver, por ejemplo, New J.S., Christopher W.L., Jass P.A., J. Org. Chem. 54:990-992, 1989).

Esquema 9

15 Los compuestos 16(a-x) pueden sintetizarse según la reacción descrita de manera general en el Esquema 9. Los ácidos carboxílicos, compuestos 14(a-x), y las aminas disponibles comercialmente o sintéticamente accesibles apropiadas pueden tratarse bajo condiciones estándares de formación de enlaces amida, proporcionando compuestos 16(a-x) (ver, por ejemplo, Montalbetti C.A.G.N., Falque V., Tetrahedron 61:10827-10852, 2005). La desprotección o conversión química final de 16(a-x) pueden resultar necesaria para producir el compuesto final deseado.

EJEMPLOS25 **Ejemplo 1**

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico



Preparación de metil-éster de ácido 2-bromo-4-metil-pentanoico: una solución de ácido 4-metil-pentanoico (50 g, 0,43 moles) en tetracloruro de carbono (200 ml) a 25°C se trató con cloruro de tionilo (125 ml, 1,72 moles). A continuación, la reacción se calentó a 65°C y se agitó durante 30 min. Tras este tiempo, se retiró la reacción de la fuente de calor y seguidamente se trató con N-bromosuccinimida (100 g, 0,56 moles), tetracloruro de carbono (200 ml) y una solución al 48% de ácido bromhídrico (40 gotas). A continuación, la reacción se calentó a 85°C y se agitó durante la noche. Después de este tiempo, se enfrió la reacción a 0°C y se desactivó cuidadosamente con metanol (150 ml) hasta dejar de observar producción adicional de gas. Seguidamente la mezcla se filtró y se lavó con hexanos. La solución oscura se concentró al vacío. El líquido remanente seguidamente se dividió entre agua (300 ml) y hexanos (3x300 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se enjuagaron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se destiló al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-bromo-4-metil-pentanoico en forma de aceite incoloro (60 g, 66%); RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,28 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 3,77 (s, 3H), 1,90 (t, 2H, J= 7,5 Hz), 1,78 -1,71 (m, 1H) h0,93 (dd, 6H, J₁ = 14,1 Hz, J₂ = 6,6 Hz). CG-EM: 209 [M]⁺, t_R = 5,50 min.

Preparación de metil-éster de ácido 2-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridín-1-il)-4-metil-pentanoico: una solución de 4-benciloxi-1H-piridín-2-ona (15 g, 74,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se trató con metil-éster de ácido 2-bromo-4-metil-pentanoico (29,2 g, 112 mmoles, pureza de 80%) y carbonato potásico (15,5 g, 112 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. En este punto se dejó que la reacción se enfriase a 25°C y seguidamente se concentró a sequedad al vacío. El residuo se lavó con acetato de etilo (300 ml) y el sólido remanente se separó mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía de columna flash (acetato de etilo:éter de petróleo: 1:2) proporcionó metil-éster de ácido 2-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridín-1-il)-4-metil-pentanoico (18 g, 73%); RMN-1H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,36 (m, 5H), 7,21 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 6,06 -6,00 (m, 2H), 5,7 (dd, 1H, J₁ = 10,5 Hz, J₂ = 5,4 Hz), 4,99(s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,96 -1,86 (m, 2H), 1,49 -1,42 (m, 1H), 0,96 (d, 3H, J= 6,6 Hz), 0,93 (d, 3H, J= 6,9 Hz). CL-EM: 330 [M + 1]⁺, t_R = 2,71 min.

Preparación de metil-éster de ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridín-1-il)-4-metil-pentanoico: una solución de metil-éster de ácido 2-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridín-1-il)-4-metil-pentanoico (6,4 g, 19,5 mmol) en metanol (100 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (0,6 g). La mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo una atmósfera de H₂. En este punto se filtró la mezcla de reacción para eliminar el catalizador. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridín-1-il)-4-metil-pentanoico (4,4 g, 94%) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 10,69 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 5,91 (dd, 1H, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 2,1 Hz), 5,57 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 5,26 (dd, 1H, J₁ = 11,4 Hz, J₂ = 4,2 Hz), 3,62 (s, 3H), 2,06 -1,77 (m, 2H), 1,30 -1,26 (m, 1H), 0,86 -0,83 (m, 6H). CL-EM: 240 [M + 1]⁺, t_R = 1,48 min.

Preparación de diacetato de 1,2-difluoro-3-yodobenceno: Una solución de peróxido de hidrógeno (4,2 ml) y anhídrido acético (18,3 ml) se agitó a 40°C durante 4 h. En este momento la reacción se trató con 1,2-difluoro-3-yodo-benceno (5,0 g, 20,8 mmoles). La solución resultante se agitó a 40°C durante la noche. En este punto, se eliminó el solvente al vacío. El residuo se lavó con éter, proporcionando diacetato de 1,2-difluoro-3-yodobenceno (1,9 g, 25,5%); RMN-1H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,90 -7,86 (m, 1H), 7,44 -7,41 (m, 1H), 7,32 -7,27 (s, 1H), 2,00 (s, 6H).

Preparación de metil-éster de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-3-yodo-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico: una solución de carbonato sódico (500 mg, 4,6 mmoles) y metil-éster de ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridín-1-il)-4-metil-pentanoico (1,0 g, 4,2 mmol) en agua (50 ml) a 25°C se trató con diacetato de 1,2-difluoro-3-yodobenceno (1,5 g, 4,2 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min. En este punto la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml) y después se calentó bajo reflujo durante 30 min. Tras enfriar a 25°C, la solución se evaporó a sequedad, proporcionando metil-éster de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-3-yodo-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico (2,0 g). Este material se utilizó sin purificación adicional; CL-EM: 478 [M+1]⁺, t_R = 3,03 min

Preparación de metil-éster de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico: una solución de metil-éster de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-3-yodo-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico (2,0 g, en bruto) en ácido acético (30 ml) se trató con cinc (1 g, 15 mmoles). La mezcla se agitó a 30°C durante la noche. En este punto, se separaron los sólidos mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en

acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (1x20 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico (1,2 g). Este material se utilizó sin purificación adicional; CL-EM: 352 $[M+1]^+$, $t_R = 1,64$ min.

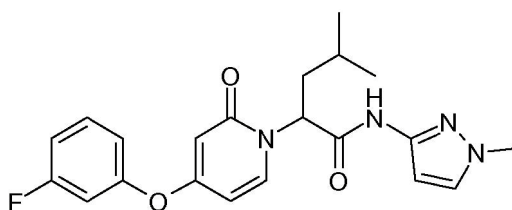
5 Preparación de metil-éster de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico: una solución de metil-éster de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico (1,2 g, en bruto) en metanol (30 ml) se trató con una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (2,1 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante la noche. En este punto, se concentró la reacción al vacío. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (1x10 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso. El precipitado resultante se
10 recogió mediante filtración y después se lavó con éter, proporcionando metil-éster de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico (900 mg, 63,6% en tres etapas); RMN-¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 13,14 (s, 1H, ancho), 7,79 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,51 -7,29 (*m*, 3H), 6,26 -6,22 (*m*, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,32 (*dd*, 1H, *J*₁ = 10,5 Hz, *J*₂ = 4,8 Hz), 2,08 -1,85 (*m*, 2H), 1,30 (s, 1H, ancho), 0,88 (*d*, 6H, *J* = 6,6 Hz). CL-EM: 338 $[M+1]^+$, $t_R = 2,52$ min. HPLC: 100,00% a 214 nm, 99,43 % a 254 nm, $t_R = 5,58$ min.

15 Preparación de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico: una solución de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico (100 mg, 0,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a 25°C se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,9 mmoles), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (171 mg, 0,45 mmoles) y 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (32 mg, 0,33 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante la noche. En este punto, la reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se enjuagó y se concentró al vacío. La cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo al 100%) proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico (95 mg, 76%) en forma de un sólido blanco; ES+HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₂N₄O₃F₂ $[M+H]^+$ 417,1733, observado: 417,1733; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,96 (s, 1 H), 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,40-7,49 (*m*, 1 H), 7,23 -7,37 (*m*, 2 H), 6,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,22 (dd, *J* = 7,9, 2,8 Hz, 1 H), 5,74 (dd, *J* = 11,6, 4,9 Hz, 1 H), 5,55 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,97 -2,07 (*m*, 1 H), 1,77 (ddd, *J* = 14,2, 9,6, 4,9 Hz, 1 H), 1,23 -1,37 (*m*, 1 H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H).

30

Ejemplo 2

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico



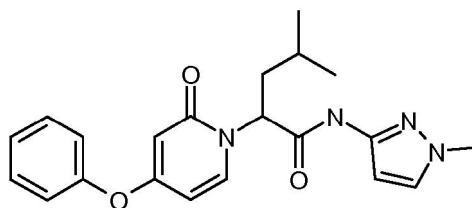
35

De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1-fluoro-3-yodo-benceno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(3-fluorofenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de un sólido blanco (101 mg, 71% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₃N₄O₃F $[M+H]^+$ 399,1827, observado: 399,1828. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,95 (s, 1 H), 7,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,49-7,57 (*m*, 1 H), 7,14 -7,24 (*m*, 2 H), 7,08 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1 H), 6,65 -7,05 (*m*, 1 H), 6,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,14 (dd, *J* = 7,7, 2,8 Hz, 1 H), 5,74 (dd, *J* = 11,4, 4,8 Hz, 1 H), 5,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,92 -2,07 (*m*, 1 H), 1,77 (ddd, *J* = 14,1, 9,5, 4,8 Hz, 1 H), 1,24 -1,39 (*m*, 1 H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H).

45

Ejemplo 3

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2H-piridín-1-il)-pentanoico

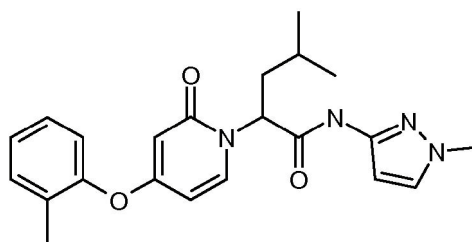


50

De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de yodobenceno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2H-piridin-1-il)-pentanoico en forma de un sólido blanco (66 mg, 58% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₄N₄O₃ [M+H⁺] 381,1921, observado: 381,1921. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,94 (s, 1 H), 7,78 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=7,7 Hz, 2 H), 7,32 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 2 H), 6,38 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 6,13 (dd, J=7,8, 2,7 Hz, 1 H), 5,73 (dd, J=11,5, 4,9 Hz, 1 H), 5,41 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,90-2,08 (m, 1 H), 1,76 (ddd, J=14,0, 9,5, 4,9 Hz, 1 H), 1,31 (br, s., 1 H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 4

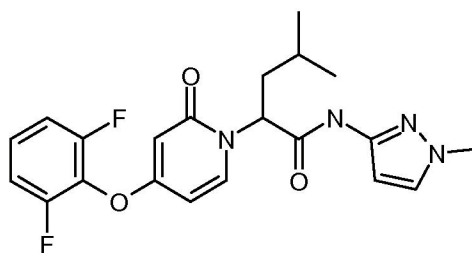
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2H-piridin-1-il)-pentanoico



De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1-yodo-2-metilbenceno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-o-toliloxi-2H-piridin-1-il)-pentanoico en forma de un sólido blanco (121 mg, 77% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₆N₄O₃ [M+H⁺] 395,2078, observado: 395,2078. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 7,78 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,31 (td, J=7,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,24 (td, J=7,2, 0,9 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 6,38 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,13 (dd, J=7,7, 2,8 Hz, 1 H), 5,72 (dd, J=11,3, 4,9 Hz, 1 H), 5,27 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,92-2,04 (m, 1 H), 1,77 (ddd, J=14,1, 9,4, 4,9 Hz, 1 H), 1,24-1,38 (m, 1 H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 5

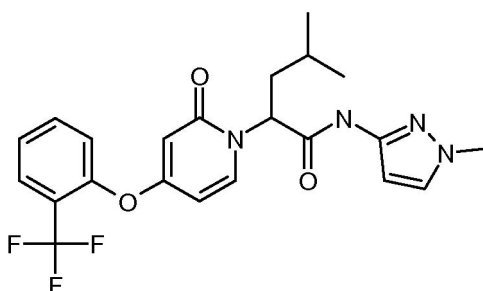
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-4-metil-pentanoico



De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1,3-difluoro-2-yodo-benceno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,6-difluorofenoxi)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de un sólido blanco (105 mg, 84% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₂N₄O₃F₂ [M+H⁺] 417,1733, observado: 417,1732. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,97 (s, 1 H), 7,84 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,41-7,50 (m, 1 H), 7,34-7,40 (m, 2 H), 6,38 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 6,25 (dd, J=7,8, 2,9 Hz, 1 H), 5,73 (dd, J=11,5, 4,9 Hz, 1 H), 5,50 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,96-2,08 (m, 1 H), 1,78 (ddd, J=14,2, 9,6, 4,9 Hz, 1 H), 1,31 (m, 1 H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 6

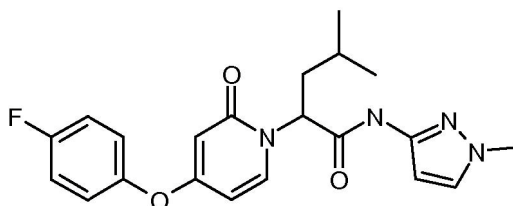
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2H-piridin-1-il]-pentanoico



De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1-yodo-2-trifluorometil-benceno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2H-piridin-1-il]-pentanoico en forma de un sólido blanco (111 mg, 82% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₃N₄O₃F₃ [M+Na⁺] 471,1614, observado: 471,1615. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,97 (s, 1 H), 7,87 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,75-7,82 (m, 1 H), 7,79 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,52 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 6,38 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 6,16 (dd, J=7,9, 2,7 Hz, 1 H), 5,74 (dd, J=11,3, 4,9 Hz, 1 H), 5,50 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,94-2,07 (m, 1 H), 1,77 (ddd, J=14,1, 9,5, 4,9 Hz, 1 H), 1,31 (br, s, 1 H), 0,89 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 7

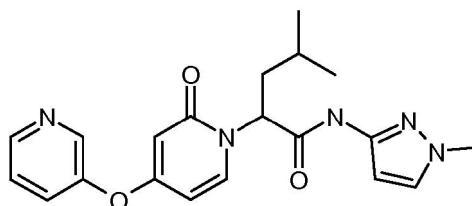
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-4-metil-pentanoico



De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1-fluoro-4-yodo-benceno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(4-fluorofenoxi)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de un sólido blanco (102 mg, 82% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₃N₄O₃F [M+Na⁺] 421,1646, observado: 421,1643. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 7,78 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,24-7,37 (m, 4 H), 6,38 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 6,13 (dd, J=7,8, 2,8 Hz, 1 H), 5,73 (dd, J=11,5, 4,9 Hz, 1 H), 5,40 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,94-2,06 (m, 1 H), 1,76 (ddd, J=14,1, 9,5, 4,9 Hz, 1 H), 1,23-1,37 (m, 1 H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,84 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

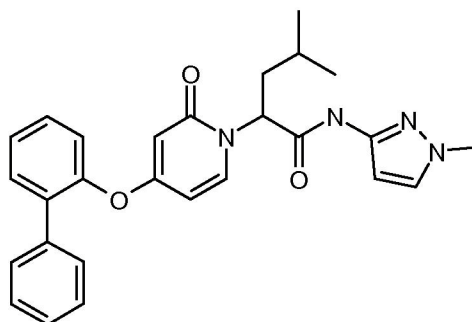
Ejemplo 8

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(piridin-3-iloxi)-2H-piridin-1-il]-pentanoico

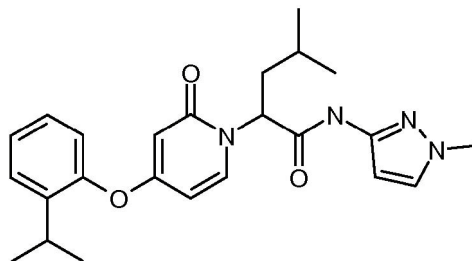


De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 3-yodopiridina se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(piridin-3-iloxi)-2H-piridin-1-il]-pentanoico en forma de un sólido blanco (143 mg, 94% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₃N₅O₃ [M+H⁺] 382,1874, observado: 382,1874. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,95 (s, 1 H), 8,52-8,55 (m, 2 H), 7,82 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,75 (ddd, J=8,3, 2,6, 1,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,52-7,57 (m, 1 H), 6,38 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,17 (dd, J=7,9, 2,8 Hz, 1 H), 5,74 (dd, J=11,7, 4,9 Hz, 1 H), 5,47 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,94-2,06 (m, 1 H), 1,77 (ddd, J=14,2, 9,6, 4,9 Hz, 1 H), 1,25-1,38 (m, 1 H), 0,89 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

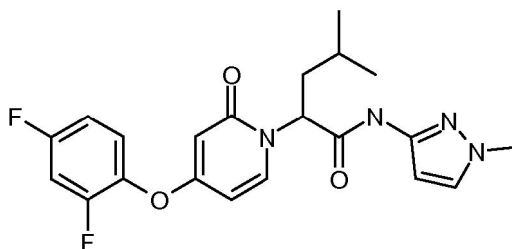
Ejemplo 9

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(bifenil-2-iloxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico

5 De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 2-yodo-bifenilo se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(bifenil-2-iloxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de un sólido blanco (106 mg, 77% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₇H₂₈N₄O₃ [M+H⁺] 457,2234, observado: 457,2235. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,90 (s, 1 H), 7,67 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,52 -7,57 (m, 2 H), 7,49 (td, J=7,5, 1,9 Hz, 1 H), 7,42 -7,47 (m, 3 H), 7,36 -7,41 (m, 2 H), 7,33 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,35 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 6,02 (dd, J=7,8, 2,8 Hz, 1 H), 5,66 (dd, J=11,5, 4,9 Hz, 1 H), 5,32 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 1,83 -1,97 (m, 1 H), 1,71 (ddd, J=14,0, 9,3, 4,9 Hz, 1 H), 1,12 -1,25 (m, 1 H), 0,84 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 0,80 (d, J=6,6 Hz, 2 H)

15 Ejemplo 10**(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-isopropil-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico**

20 De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1-yodo-2-isopropil-benceno proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-isopropil-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de un sólido blanco (100 mg, 82% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₄H₃₀N₄O₃ [M+H⁺] 423,2391, observado: 423,2390. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,95 (s, 1 H), 7,78 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,43 -7,49 (m, 1 H), 7,26 -7,33 (m, 2 H), 7,10 (m, 1 H), 6,38 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 6,15 (dd, J=7,7, 2,8 Hz, 1 H), 5,72 (dd, J=11,3, 4,9 Hz, 1 H), 5,31 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,91 -3,07 (m, 1 H), 1,99 (s, 1 H), 1,76 (ddd, J=14,1, 9,4, 4,9 Hz, 1 H), 1,32 (br, s., 1 H), 1,15 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,84 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

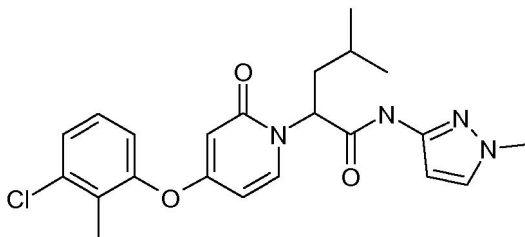
30 Ejemplo 11**(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico**

35

De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 2,4-difluoro-1-yodo-benceno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,4-difluorofenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de un sólido blanco (99 mg, 79% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₂N₄O₃F₂ [M+H⁺] 417,1733, observado: 417,1732. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,94 (s, 1 H), 7,80 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,47 -7,59 (m, 3 H), 7,21 (t, J=8,6 Hz, 1 H), 6,38 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J=7,9, 2,8 Hz, 1 H), 5,73 (dd, J=11,6, 4,8 Hz, 1 H), 5,44 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,95 -2,07 (m, 1 H), 1,77 (ddd, J=14,2, 9,6, 4,8 Hz, 1 H), 1,20 -1,37 (m, 1 H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 12

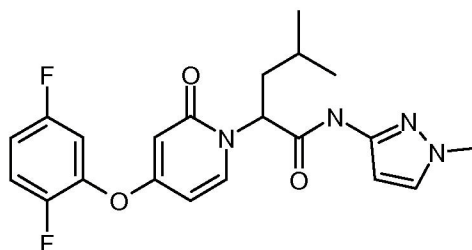
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico



De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1-cloro-3-yodo-2-metil-benceno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de un sólido blanco (75 mg, 60% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₅N₄O₃Cl [M+H⁺] 429,1688, observado: 429,1687. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,95 (s, 1 H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,34 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 6,38 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 6,16 (dd, J=7,9, 2,8 Hz, 1 H), 5,73 (dd, J=11,4, 5,0 Hz, 1 H), 5,33 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 1,94 -2,05 (m, 1 H), 1,77 (ddd, J=14,1, 9,5, 5,0 Hz, 1 H), 1,23 -1,39 (m, 1 H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 13

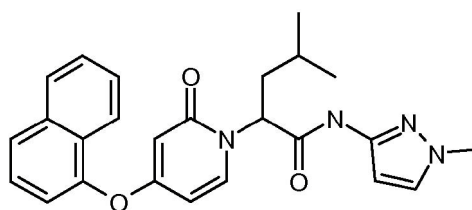
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,5-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico



De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1,4-difluoro-2-yodo-benceno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,5-difluorofenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de un sólido blanco (94 mg, 75% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₂N₄O₃F₂ [M+H⁺] 417,1733, observado: 417,1734. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,95 (s, 1 H), 7,82 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,44 -7,57 (m, 3 H), 7,22 -7,30 (m, 1 H), 6,38 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 6,20 (dd, J=7,8, 2,8 Hz, 1 H), 5,74 (dd, J=11,5, 4,9 Hz, 1 H), 5,52 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,95 -2,07 (m, 1 H), 1,77 (ddd, J=14,2, 9,5, 4,9 Hz, 1 H), 1,23 -1,39 (m, 1 H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 14

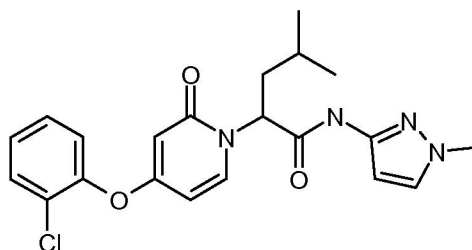
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[4-(naftalén-1-iloxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-pentanoico



De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1-yodo-naftaleno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[4-(naftalén-1-iloxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-pentanoico en forma de un sólido blanco (106 mg, 82% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₅H₂₆N₄O₃ [M+H⁺] 431,2078, observado: 431,2078. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,06 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,56-7,65 (m, 3 H), 7,55 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 6,38 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 6,24 (dd, J=7,7, 2,8 Hz, 1 H), 5,72 (dd, J=11,4, 5,0 Hz, 1 H), 5,34 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 1,93-2,06 (m, 1 H), 1,71-1,81 (m, 1 H), 1,33 (br, s., 1 H), 0,89 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,84 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 15

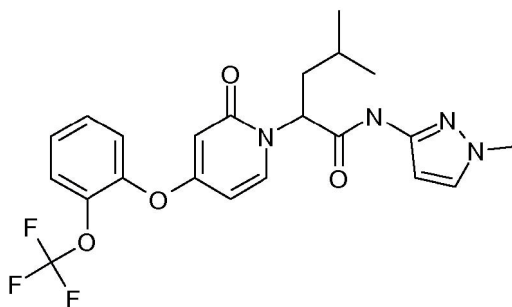
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico



De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1-cloro-2-yodo-benceno proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de un sólido blanco (85 mg, 68% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₃N₄O₃Cl [M+H⁺] 415,1532, observado: 415,1531. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,96 (s, 1 H), 7,81 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J=7,9, 1,3 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 7,34-7,44 (m, 2 H), 6,38 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 6,16 (dd, J=7,8, 2,8 Hz, 1 H), 5,73 (dd, J=11,5, 4,9 Hz, 1 H), 5,32 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,93-2,05 (m, 1 H), 1,77 (ddd, J=14,0, 9,5, 4,9 Hz, 1 H), 1,32 (br, s., 1 H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 16

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-2H-piridín-1-il]-pentanoico



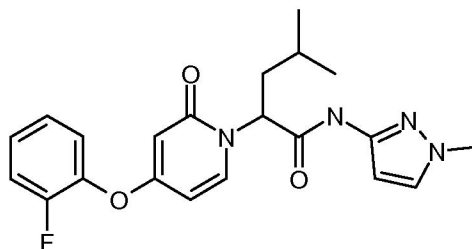
De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1-yodo-2-trifluorometoxi-benceno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-2H-piridín-1-il]-pentanoico en forma de un sólido blanco (89 mg, 64% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₃N₄O₄F₃ [M+Na⁺] 487,1563, observado: 457,1564. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,96 (s, 1 H), 7,82 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,42-7,53 (m, 3 H), 6,38 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 6,16 (dd, J=7,9, 2,8 Hz, 1 H), 5,74 (dd, J=11,5, 4,9 Hz, 1 H), 5,44 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,94-

2,06 (m, 1 H), 1,77 (ddd, $J=14,2, 9,5, 4,9$ Hz, 1 H), 1,22 -1,38 (m, 1 H), 0,88 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 0,85 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H).

Ejemplo 17

5

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico

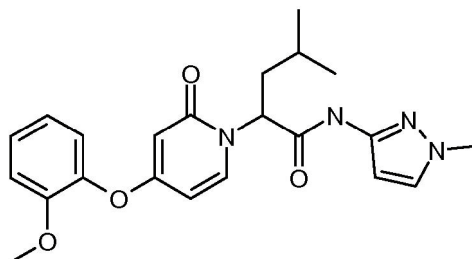


10 De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1-fluoro-2-yodo-benceno se proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de un sólido blanco (84 mg, 68% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₃N₄O₃F [M+H⁺] 399,1827, observado: 399,1826. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,95 (s, 1 H), 7,81 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,29-7,50 (m, 4 H), 6,38 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 6,18 (dd, $J=7,9, 2,8$ Hz, 1 H), 5,73 (dd, $J=11,6, 4,8$ Hz, 1 H), 5,41 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,95 -2,06 (m, 1 H), 1,77 (ddd, $J=14,2, 9,6, 4,8$ Hz, 1 H), 1,23 -1,39 (m, 1 H), 0,88 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 0,85 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H).

15

Ejemplo 18

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico



25 De manera análoga a la secuencia en etapas descrita de manera general en el Ejemplo 1, partiendo de 1-yodo-2-metoxi-benceno proporcionó (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico en forma de un sólido blanco (103 mg, 83% para la etapa final); ES⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₆N₄O₄ [M+H⁺] 411,2027, observado: 411,2026. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,92 (s, 1 H), 7,74 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,27-7,36 (m, 1 H), 7,22 (dd, $J=8,2, 1,4$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J=7,8, 1,4$ Hz, 1 H), 7,02 (td, $J=7,8, 1,4$ Hz, 1 H), 6,37 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 6,11 (dd, $J=7,9, 2,8$ Hz, 1 H), 5,71 (dd, $J=11,4, 5,0$ Hz, 1 H), 5,27 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 1,93 -2,04 (m, 1 H), 1,76 (ddd, $J=14,2, 9,4, 5,0$ Hz, 1 H), 1,31 (br, s., 1 H), 0,88 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 0,84 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H).

30

Ejemplo 19

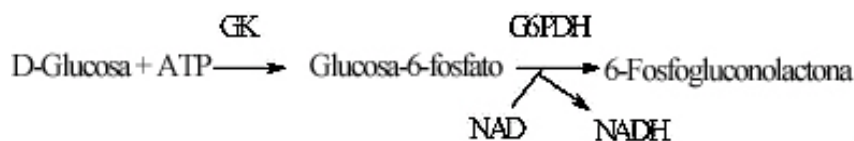
35 Actividad de glucoquinasa *in vitro*

Los compuestos de fórmula I, que incluyen los compuestos indicados en los Ejemplos, activaron la glucoquinasa *in vitro* mediante el procedimiento del presente Ejemplo. De esta manera, incrementaron el flujo del metabolismo de la glucosa que causa una secreción incrementada de la insulina. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I son activadores de glucoquinasa útiles para incrementar la secreción de la insulina.

40

Protocolo del ensayo *in vitro* de glucoquinasa: se sometió a ensayo la glucoquinasa (GK) mediante el acoplamiento de la producción de la glucosa-6-fosfato a la generación de NADH con la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH, 0,75-1 k-unidades/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) de *Leuconostoc mesenteroides* como enzima acoplador:

45



5 Se expresó GK1 hepática humana recombinante en *E. coli* como proteína de fusión con glutatión-S-transferasa (GST-GK) [Liang *et al.*, 1995] y se purificó mediante cromatografía por una columna de afinidad de glutatión-seferosa 4B utilizando el procedimiento proporcionado por el fabricante (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Los estudios anteriores han demostrado que las propiedades enzimática de la GK nativa y de GST-GK son esencialmente idénticas (Liang *et al.*, 1995; Neet *et al.*, 1990).

10 El ensayo se llevó a cabo a 30°C en una placa de cultivo de tejidos de fondo plano de 96 pocillos de Costar (Cambridge, MA) con un volumen de incubación final de 120 µl. La reacción de incubación contenía lo siguiente: tampón Hepes 25 mM (pH 7,1), KCl 25 mM, D-glucosa 5 mM, ATP 1 mM, NAD 1,8 mM, MgCl₂ 2 mM, sorbitol-6-fosfato 1 mM, ditiotreitól 1 mM, fármaco de ensayo o DMSO al 10%, ~7 unidades/ml de G6PDH y GK (ver posteriormente). Todos los reactivos orgánicos presentaban una pureza >98% y se obtuvieron de Boehringer Mannheim, con las excepciones de la D-glucosa y Hepes, que se obtuvieron de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO.

15 Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se añadieron a la reacción de incubación menos GST-GK en un volumen de 12 µl, rindiendo una concentración de DMSO final de 10%. Esta mezcla se preincubó en la cámara termostatizada de un espectrofotómetro de microplacas SPECTRAMax 250 (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) durante 10 minutos para permitir el equilibrado térmico y después se inició la reacción mediante la adición de 20 µl de GST-GK.

20

Tras la adición de enzima, se realizó un seguimiento espectrofotométrico de la densidad óptica (DO) a 340 nm con el fin de determinar la tasa de cambio (DO₃₄₀ por minuto). Se comparó la actividad de GK (DO₃₄₀/min) en los pocillos de control (DMSO al 10% menos activadores de GK) con la actividad en los pocillos que contenían activadores de GK de ensayo y la concentración del activador que produjo un incremento de 50% de la actividad de la GK, es decir, se calculó la SC_{1,5}. La tabla a continuación proporcionó la actividad de glucoquinasa *in vitro* para los compuestos en los Ejemplos:

25

Ejemplo	Media SC _{1,5} (mM)
1	10,4
2	>30
3	21,7
4	7,3
5	4,2
6	11,4
7	>30
8	26,1
9	>30
10	4,5
11	22,5
12	9,0
13	16,6
14	2,6
15	6,2
16	8,8
17	8,4
18	8,1

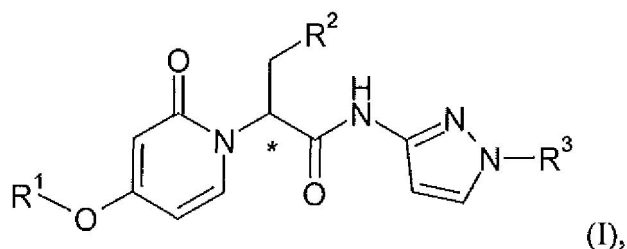
Referencias:

30 Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M. y Matschinsky, F. M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309: 167-173, 1995.

35 Neet, K., Keenan, R. P., and Tippett, P.S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29; 770-777, 1990.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5

en la que:

10 R^1 es arilo, encontrándose dicho arilo no sustituido o mono-, bi- o tri-sustituido independientemente con halógeno, fenilo, alquilo- C_1-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 o halogenoalcoxi- C_1-C_6 , o heteroarilo, encontrándose dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con halógeno o alquilo- C_1-C_6 , o R^2 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo- C_1-C_6 , halogenoalquilo- C_1-C_6 y cicloalquilo, encontrándose dicho cicloalquilo no sustituido o sustituido con halógeno, oxo o hidroxilo, y R^3 es alquilo- C_1-C_6 o halogenoalquilo- C_1-C_6 ,
15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo, no sustituido o mono-, bi- o tri-sustituido independientemente con halógeno, fenilo, alquilo- C_1-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 o halogenoalcoxi- C_1-C_6 .

20 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 es fenilo, no sustituido o sustituido con flúor, cloro, fenilo, - CF_3 , - CH_3 , - OCF_3 , - OCH_3 ó - $CH(CH_3)_2$.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es fenilo bisustituido con flúor o fenilo sustituido tanto con cloro como con - CH_3 .

25 5. Compuesto según la reivindicación 1 ó 4, en el que R^1 es piridina, no sustituido o sustituido con halógeno o alquilo- C_1-C_6 .

30 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es naftalén-1-ilo.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^2 es alquilo- C_1-C_6 .

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^2 es - $CH(CH_3)_2$.

35 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^3 es alquilo- C_1-C_6 .

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^3 es metilo.

40 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2H-piridín-1-il)-pentanoico;
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-*o*-toliloxi-2H-piridín-1-il)-pentanoico;
- 45 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2H-piridín-1-il]-pentanoico;
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(piridín-3-iloxi)-2H-piridín-1-il]-pentanoico;
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(bifenil-2-iloxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
- 50 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-isopropil-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2,5-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
- (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[4-(naftalén-1-iloxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-pentanoico;
- 55 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-metil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-2H-piridín-1-il]-pentanoico;
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico;
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-[4-(2-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2H-piridín-1-il]-4-metil-pentanoico,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10 13. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la utilización como sustancia activa terapéutica.

14. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad y/o trastorno metabólico.

15 15. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 14, para la utilización en el tratamiento de la diabetes mellitus.