

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 769**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2011 PCT/US2011/046992**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012 WO12021467**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2011 E 11745671 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2603507**

54 Título: **Síntesis de compuestos de tiazolidinedionas**

30 Prioridad:

10.08.2010 US 372269 P

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

04.11.2016

73 Titular/es:

**METABOLIC SOLUTIONS DEVELOPMENT
COMPANY LLC (100.0%)**

**161 East Michigan Avenue, 4th Floor
Kalamazoo, MI 49007, US**

72 Inventor/es:

TANIS, STEVEN, P.;
PARKER, TIMOTHY;
GADWOOD, ROBERT, C.;
ZELLER, JAMES, R.;
ARTMAN, GERALD, D., III y
LARSEN, SCOTT, D.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 588 769 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

Síntesis de compuestos de tiazolidinedionas

5 **Remisión a la solicitud relacionada**

Esta solicitud PCT reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 61/372.269, presentada el 10 de agosto de 2010, la cual se incorpora como referencia en su totalidad por la presente.

10

Campo técnico de la invención

La presente invención proporciona métodos nuevos para la síntesis de compuestos moderadores del PPAR γ , por ejemplo las tiazolidinedionas, que sean útiles para prevenir/o tratar trastornos metabólicos tales como la diabetes, la obesidad, la hipertensión, la dislipemia y las enfermedades inflamatorias.

15

Antecedentes de la invención

A lo largo de las últimas décadas, los científicos han postulado que el PPAR γ es el sitio de acción generalmente aceptado de los compuestos de tiazolidinediona sensibilizadores de insulina.

20

Los Receptores Activados por el Factor Proliferador de Peroxisomas (PPAR) son miembros de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas, que son factores de transcripción que se activan por ligando que regulan la expresión génica. Se ha implicado a los PPAR en enfermedades autoinmunitarias y otras enfermedades, es decir, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y gastrointestinal, y enfermedad de Alzheimer.

25

PPAR γ es un regulador clave de la diferenciación del adipocito y del metabolismo lipídico. PPAR γ también se encuentra en otros tipos celulares que incluyen fibroblastos, miocitos, células mamarias, precursores de la médula ósea de ser humano y macrófagos/monocitos. Además, PPAR γ se ha evidenciado en células espumosas derivadas de macrófagos en placas ateroscleróticas.

30

Las tiazolidinedionas, tales como la pioglitazona, desarrollada originalmente para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, en general muestran alta afinidad como ligandos del PPAR γ . El hallazgo de que las tiazolidinedionas podrían mediar sus efectos terapéuticos a través de interacciones directas con el PPAR γ ayudó a establecer el concepto de que el PPAR γ es un regulador clave de la homeostasis de la glucosa y de los lípidos. Sin embargo, los compuestos que implican la activación del PPAR γ , tales como la pioglitazona, también desencadenan la reabsorción de sodio y otros efectos secundarios malos.

35

El documento WO 2007/109024 A2 describe análogos de la tiazolidinediona selectivos, para su uso en el tratamiento de enfermedades metabólicas mediadas por inflamación. Estos compuestos han reducido la activación por unión del factor de transcripción nuclear PPAR γ y, por lo tanto, reducen la reabsorción de sodio y tienen menos efectos secundarios limitantes de dosis. El documento US 2007/0004726 A1 describe derivados del ácido 2-hidroxiiminoetoxi benzoico como ligandos que activan los receptores RAR.

40

45 **Sumario de la invención**

En general, la invención se refiere a métodos para la síntesis de compuestos que tienen reducidas la unión y activación del factor de transcripción nuclear PPAR γ cuando se los compara con ligandos de PPAR γ de alta afinidad, tales como pioglitazona y rosiglitazona. Estos métodos nuevos son escalables para la producción industrial y emplean materiales de partida y condiciones de proceso más seguros, más estables y/o menos costosos.

50

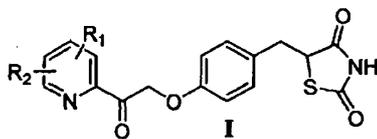
Los compuestos que presentan actividad PPAR γ inducen la transcripción de genes que favorecen la reabsorción de sodio. De forma ventajosa, los compuestos producidos mediante la síntesis de esta invención tienen reducida la unión o la activación del factor de transcripción nuclear PPAR γ cuando se los compara con los ligandos del PPAR γ de alta afinidad tradicionales (por ejemplo, la pioglitazona o la rosiglitazona), y por lo tanto producen menos, o disminuyen, efectos secundarios (por ejemplo, aumento de la reabsorción de sodio reducido) que están asociados con los ligandos de PPAR γ de alta afinidad tradicionales y, por lo tanto, son más útiles en el tratamiento de la hipertensión, la dislipemia, la diabetes y las enfermedades inflamatorias. Además, la unión a PPAR γ reducida y la actividad reducida que muestran estos compuestos, en comparación con los ligandos del PPAR γ de alta afinidad tradicionales, son particularmente útiles para el tratamiento de la hipertensión, la diabetes, la dislipemia y las enfermedades inflamatorias, tanto como agentes únicos como en combinación con otras clases de agentes antihipertensivos. Dado que la hipertensión y las enfermedades inflamatorias presentan factores de riesgo principales en el inicio de la diabetes y la prediabetes, estos compuestos también son útiles para el tratamiento y la prevención de la diabetes y de otras enfermedades inflamatorias. En efecto, los compuestos sintetizados mediante la presente invención pueden inducir la remisión de los síntomas de la diabetes en un paciente humano.

55

60

65

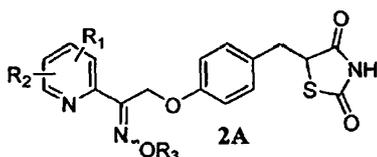
Un aspecto de la presente invención proporciona una síntesis novedosa para generar compuestos de tiazolidina que son útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos. Este método de síntesis es útil para preparar un compuesto de Fórmula I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo, alquenoilo, alquinilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆), o alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆), en la que el alquilo, alquenoilo, alquinilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; que comprende la etapa de convertir un compuesto de Fórmula 2A en un compuesto de Fórmula I

10



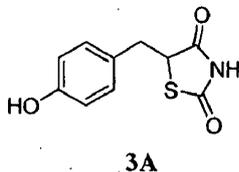
en la que R₃ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 2A se somete a hidrólisis para generar un compuesto de Fórmula I. En algunos ejemplos, el compuesto de Fórmula 2A se trata con un ácido para generar el compuesto de Fórmula I. En otros ejemplos, el compuesto de Fórmula 2A se trata con un ácido y calor para generar un compuesto de Fórmula I.

15

En algunas realizaciones, R₃ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o *terc*-butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R₃ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o *terc*-butilo, cada uno de los cuales está sin sustituir. Y, en algunas realizaciones, R₃ es hidrógeno.

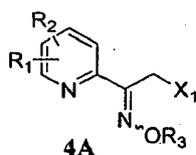
20

Algunas realizaciones comprenden adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 3A con un compuesto de Fórmula 4A:



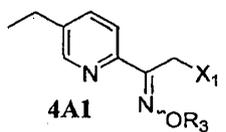
25

y

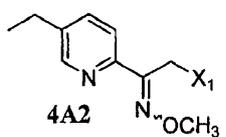


en la que X₁ es un grupo saliente, para generar el compuesto de Fórmula 2A. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 4A comprende

30

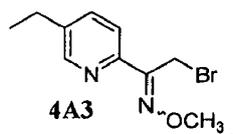


En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula 4A comprende

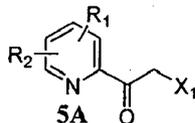


35

Y, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 4A comprende

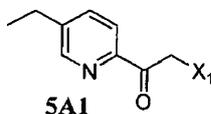


Algunas realizaciones comprenden adicionalmente convertir un compuesto de Fórmula **5A**



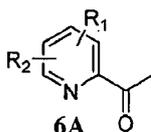
5 en la que X_1 es un grupo saliente, en un compuesto de Fórmula **4A**. En algunas realizaciones, X_1 es un grupo halo (por ejemplo, Cl o Br) o trifilo.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **5A** comprende



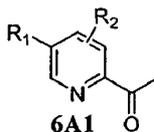
en la que X_1 es Cl o Br.

15 Algunas realizaciones comprenden adicionalmente convertir un compuesto de Fórmula **6A**



20 en un compuesto de Fórmula **5A**. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula **6A** se somete a halogenación para generar un compuesto de Fórmula **5A**.

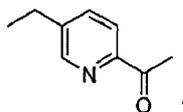
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **6A** comprende



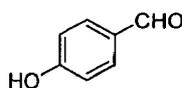
25 en la que R_1 se selecciona entre un alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 halo, y R_2 es -H o halo.

30 En algunas realizaciones, R_1 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R_1 se selecciona entre metilo, etilo, o propilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 halo.

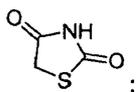
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **6A** comprende



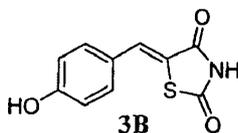
35 Algunas realizaciones comprenden adicionalmente hacer reaccionar el compuesto



40 con el compuesto **3B**

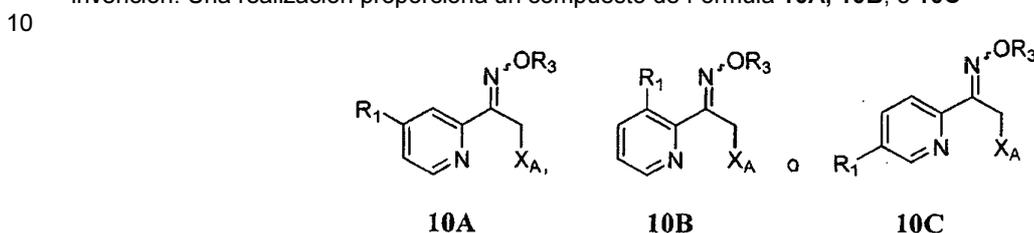


en condiciones de condensación para formar un compuesto de Fórmula



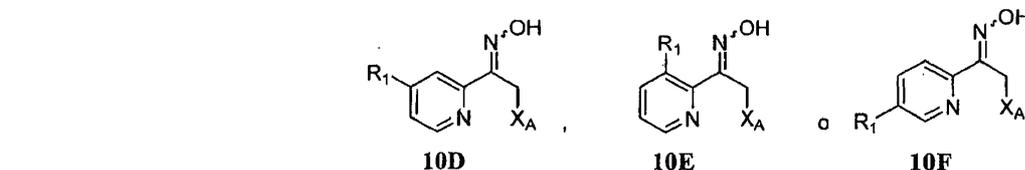
5 y reducir el compuesto de Fórmula 3B para generar el compuesto de Fórmula 3A.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos que son útiles en los métodos de la presente invención. Una realización proporciona un compuesto de Fórmula 10A, 10B, o 10C



15 en las que R₁ es halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 halo, o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 halo; R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sin sustituir (por ejemplo, alquilo C₁₋₄ sin sustituir); y X_A es un grupo saliente (por ejemplo, halo o trifilo) o hidrógeno.

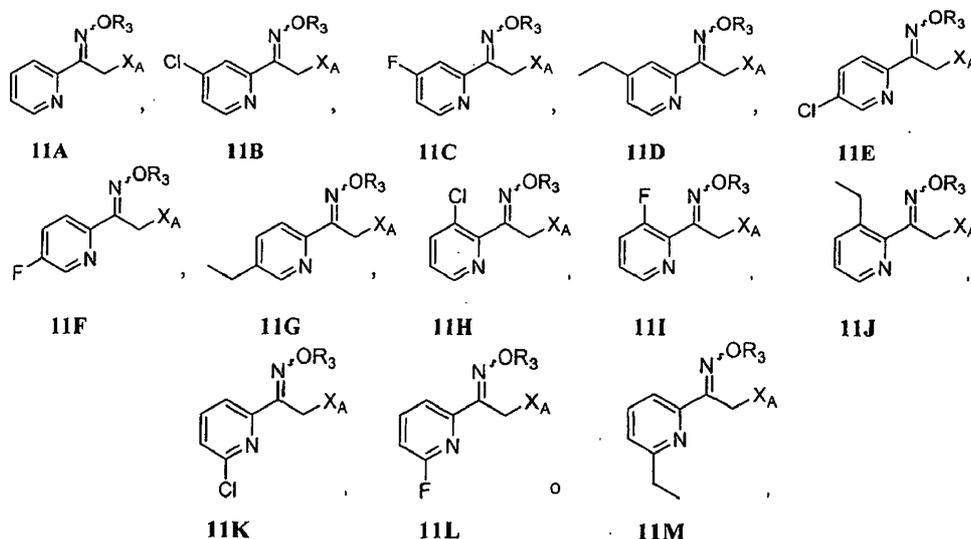
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 10D, 10E, o 10F



20 en las que R₁ y X_A son como se han definido anteriormente.

En varias realizaciones, R₃ de Fórmula 10A, 10B o 10C es hidrógeno. En otras realizaciones, R₃ de Fórmula 10A, 10B o 10C es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o *tert*-butilo, cada uno de los cuales está sin sustituir.

25 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto Fórmula 11A-11M.

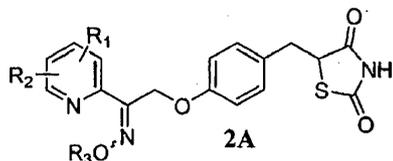


30

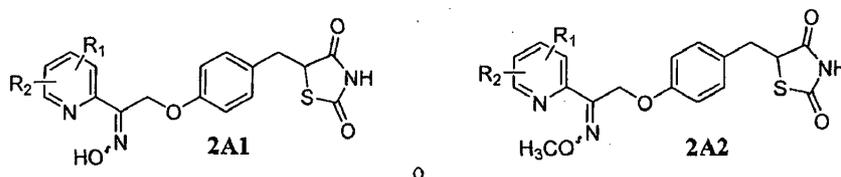
en las que X_A es un grupo saliente o hidrógeno y R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ sin sustituir.

En algunas realizaciones, X_A es un grupo saliente seleccionado entre -Br, -Cl, -I, -OMs, -OTs, -OTf, -OBs, -ONs, -O-tresilato, o -OPO(OR₄)₂, en el que cada R₄ es independientemente alquilo C₁₋₄ o dos de R₄ junto con los átomos de oxígeno y fósforo a los que están unidos forman un anillo de 5-7 miembros. En otras realizaciones, X_A es hidrógeno.

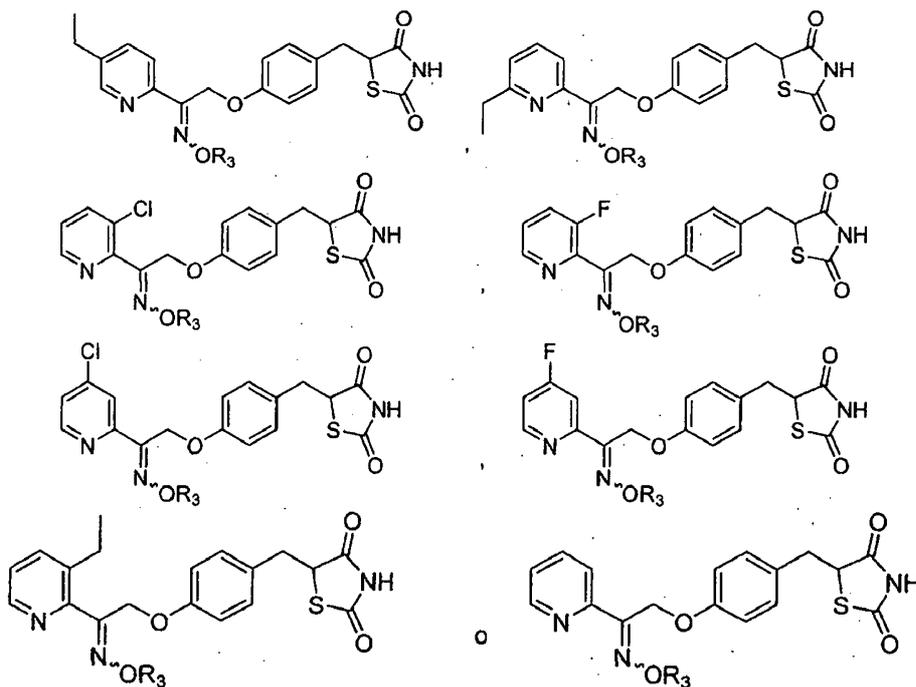
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 2A



10 en la que cada uno de R₁, R₂ y R₃ se ha definido anteriormente. Por ejemplo, en una realización, el compuesto de Fórmula 2A comprende



15 Y, otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre



en las que R₃ se ha definido anteriormente.

25 Descripción detallada

La presente invención proporciona métodos nuevos para la preparación de compuestos de tiazolidinediona que tienen actividad de PPAR γ reducida y compuestos útiles en estos métodos.

30 Como se utilizan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

I. DEFINICIONES

Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido en su totalidad se incorpora por la presente por referencia.

Como se describe en el presente documento, "grupo protector" se refiere a un resto o funcionalidad que se introduce en una molécula por la modificación química de un grupo funcional para obtener la quimioselectividad en una reacción química posterior. Los grupos protectores convencionales se proporcionan en Greene y Wuts: "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4ª Ed, Wuts, P.G.M. y Greene, T.W., Wiley-Interscience, Nueva York: 2006.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se han ilustrado en general anteriormente, o como se ilustra mediante clases, subclases y especies particulares de la invención.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a un resto -OH.

Como se usa en el presente documento, el término "alifático" incluye los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido como se expone a continuación.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-12 (por ejemplo, 1-8, 1-6, o 1-4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-heptilo, o 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o más sustituyentes, tales como halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroaróilo, acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático, o amino heterocicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO₂-], sulfínilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, oxi cicloalifático, oxi heterocicloalifático, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxilo. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilo sustituidos incluyen carboxialquilo (tal como HOOC-alquilo, alcoxycarbonilalquilo y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tal como (alquil-SO₂-amino)alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, (cicloalifático)alquilo o haloalquilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquenilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6, o 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Como un grupo alquilo, un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquenilo incluyen, pero sin limitación alilo, isoprenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo. Un grupo alquenilo puede estar opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroaróilo, acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático, amino heterocicloalifático, o aliphaticesulfonilamino], sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO₂-, cicloalifático-SO₂-, o aril-SO₂-], sulfínilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, oxi cicloalifático, oxi heterocicloalifático, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, o hidroxilo. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilenos sustituidos incluyen cianoalquenilo, alcoxialquenilo, acilalquenilo, hidroxialquenilo, aralquenilo, (alcoxiaril)alquenilo, (sulfonilamino)alquenilo (tal como (alquil-SO₂-amino)alquenilo), aminoalquenilo, amidoalquenilo, (cicloalifático)alquenilo o haloalquenilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquinilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6, o 2-4) átomos de carbono y tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplo de un grupo alquinilo incluyen, pero sin limitación, propargilo y butinilo. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como aroilo, heteroaróilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, nitro, carboxi, cian, halo, hidroxilo, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático o sulfanilo cicloalifático], sulfínilo [por ejemplo, sulfínilo alifático o sulfínilo cicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO₂-, amino alifático-SO₂-, o cicloalifático-SO₂-], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino,

heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, o (heteroaril)alcoxi.

5 Como se usa en el presente documento, un "amido" incluye tanto "aminocarbonilo" como "carbonilamino". Estos términos, cuando se usan en solitario o junto con otro grupo, se refieren a un grupo amido, tal como $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ o $-C(O)-N(R^X)_2$, cuando se usan terminalmente, y $-C(O)-N(R^X)-$ o $-N(R^X)-C(O)-$ cuando se usan internamente, en los que R^X y R^Y puede ser alifático, cicloalifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo o heteroaralifático. Los ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tal como alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), (heterocicloalifático)amido, (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido, o cicloalquilamido.

15 Como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a $-NR^X R^Y$ en el que cada uno de R^X y R^Y es independientemente hidrógeno, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo, estando cada uno de los cuales definido en el presente documento y estando opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos amino incluyen alquilamino, dialquilamino o arilamino. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), se representa por $-NR^X-$, donde R^X tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

25 Como se usa en el presente documento, un grupo "arilo" usado en solitario o como parte de un resto mayor, como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere sistemas anulares monocíclicos (por ejemplo, fenilo); bicíclicos (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclicos (por ejemplo, fluorenil tetrahidrofluorenilo, o tetrahidroantraceno, antraceno), en los que el sistema anular monocíclico es aromático, o al menos uno de los anillos en un sistema anular bicíclico o tricíclico es aromático. Los grupos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos carbocíclicos benzocondensados de 2-3 miembros. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye fenilo condensado con dos o más restos carbocíclicos C_{4-8} . Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, incluyendo alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquino]; cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; arilo; heteroarilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo benzocondensado bicíclico o tricíclico); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO₂- o amino-SO₂-]; sulfanilo [por ejemplo, alifático-S-]; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un arilo puede estar sin sustituir.

40 Los ejemplos no limitantes de arilos sustituidos incluyen haloarilo [por ejemplo, mono-, di (tal como *p,m*-dihaloarilo), y (trihalo)arilo]; (carboxi)arilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)arilo, ((aralquil)carboniloxi)arilo, y (alcoxicarbonil)arilo]; (amido)arilo [por ejemplo, (aminocarbonil)arilo, (((alquilamino)alquil)aminocarbonil)arilo, (alquilcarbonil)aminoarilo, (arilaminocarbonil)arilo, y ((heteroaril)amino)carbonil)arilo]; aminoarilo [por ejemplo, (alquilsulfonil)amino)arilo o ((dialquil)amino)arilo]; (cianoalquil)arilo; (alcoxi)arilo; (sulfamoil)arilo [por ejemplo, (aminosulfonil)arilo]; (alquilsulfonil)arilo; (ciano)arilo; (hidroxialquil)arilo; ((alcoxi)alquil)arilo; (hidroxil)arilo, ((carboxi)alquil)arilo; (((dialquil)amino)alquil)arilo; (nitroalquil)arilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)arilo; ((heterocicloalifático)carbonil)arilo; ((alquilsulfonil)alquil)arilo; (cianoalquil)arilo; (hidroxialquil)arilo; (alquilcarbonil)arilo; alquilarilo; (trihaloalquil)arilo; *p*-amino-*m*-alcoxicarbonilarilo; *p*-amino-*m*-cianoarilo; *p*-halo-*m*-aminoarilo; o (*m*-(heterocicloalifático)-*o*-(alquil))arilo.

50 Como se usa en el presente documento, un "aralifático" tal como un grupo "aralquilo", se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con un grupo arilo. "Alifático", "alquilo" y "arilo" se definen en el presente documento. Un ejemplo de un aralifático, tal como un grupo aralquilo, es bencilo.

55 Como se usa en el presente documento, un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con un grupo arilo. Tanto "alquilo" como "arilo" se han definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo aralquilo es bencilo. Un aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquino, incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo tal como trifluorometilo], cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, arilo, heteroarilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o heteroaralquilcarbonilamino], ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

Como se usa en el presente documento, un "sistema anular bicíclico" incluye estructuras de 8-12 (por ejemplo, 9, 10 o 11) que forman dos anillos, donde los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas anulares bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo), bicicloheteroalifáticos, arilos bicíclicos y heteroarilos bicíclicos.

5 Como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalifático" incluye un grupo "cicloalquilo" y un grupo "cicloalquenilo", estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido como se expone a continuación.

10 Como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado carbocíclico mono o bicíclico (condensado o puentado) de 3-10 (por ejemplo, 5-10) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, cubilo, octahidro-indenilo, decahidro-naftilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2.]deciilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo, o ((aminocarbonil)cicloalquil)cicloalquilo.

15 Un grupo "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico no aromático de 3-10 (por ejemplo, 4-8) átomos de carbono que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopentenilo, 1,4-ciclohexa-di-enilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, hexahidro-indenilo, octahidro-naftilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, biciclo[2.2.2]octenilo, o biciclo[3.3.1]nonenilo.

20 Un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tal como fosfo, alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo], cicloalifático, (cicloalifático) alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático) alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroarilo, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino,

25 ((cicloalifático)alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino, o (heteroaralifático)carbonilamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcoxycarbonilo, o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático) alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo], ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO₂- y aril-SO₂-], sulfino [por ejemplo, alquil-S(O)-], sulfanilo [por ejemplo, alquil-S-], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalifático" incluye grupos heterocicloalquilo y grupos heterocicloalquenilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido como se expone a continuación.

35 Como se usa en el presente documento, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura anular saturada de 3-10 miembros mono o bicíclica (condensada o puentada) (por ejemplo, mono o bicíclica de 5 a 10 miembros), en la que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos). Los ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromenilo, octahidrotiocromenilo, octahidroindolilo, octahidropirindinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobenczo[b]tiofenoilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede estar condensado con un resto fenilo para formar estructuras, tal como tetrahidroisoquinolina, que se clasificarán como heteroarilos.

50 Un grupo "heterocicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura anular mono o bicíclica (por ejemplo, mono o bicíclica de 5 a 10 miembros) que tiene uno o más dobles enlaces, y donde uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S). Los heterocicloalifáticos monocíclicos o bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

55 Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como fosfo, alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo], cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroarilo, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino; ((cicloalifático) alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino, o (heteroaralifático)carbonilamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcoxycarbonilo, o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático) alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo], nitro, ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo, o arilsulfonilo], sulfino [por ejemplo, alquilsulfino], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

65 Un grupo "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo

(por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos) y en el que el sistema anular monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en los sistemas anulares bicíclicos o tricíclicos es aromático. Un grupo heteroarilo incluye un sistema anular benzocondensado que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye benzocondensado con uno o dos restos heterocicloalifáticos de 4 a 8 miembros (por ejemplo, indolizilo, indolilo, 5 isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son piridilo, 1H-indazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofurilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, xanteno, tioxanteno, fenotiazina, dihidroindol, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purilo, cinnolilo, quinolilo, quinazolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo, o 1,8-naftiridilo.

10 Sin limitación, los heteroarilos monocíclicos incluyen furilo, tiofenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2H-piranilo, 4-H-pranilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazolilo, pirazilo, o 1,3,5-triazilo. Los heteroarilos monocíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

15 Sin limitación, los heteroarilos bicíclicos incluyen indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[6]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolizilo, isoindolilo, indolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, 1,8-naftiridilo, o pteridilo. Los heteroarilos bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

20 Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, o alquino]; cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroarilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de un heteroarilo bicíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo alifático; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, sulfonilo alifático o aminosulfonilo]; sulfinilo [por ejemplo, sulfinilo alifático]; sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático]; nitro; ciano; halo; 30 hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un heteroarilo puede estar sin sustituir.

35 Los ejemplos no limitantes de heteroarilos sustituidos incluyen (halo)heteroarilo [por ejemplo, mono- y di-(halo)heteroarilo]; (carboxi)heteroarilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)heteroarilo]; cianoheteroarilo; aminoheteroarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)heteroarilo y ((dialquil)amino)heteroarilo]; (amido)heteroarilo [por ejemplo, aminocarbonilheteroarilo, ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo, (((alquil)amino)alquil)aminocarbonilheteroarilo, (((heteroaril)amino)carbonil)heteroarilo, ((heterocicloalifático)carbonil)heteroarilo, y ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo]; (cianoalquil)heteroarilo; (alcoxi)heteroarilo; (sulfamoil)heteroarilo [por ejemplo, (aminosulfonil)heteroarilo]; (sulfonil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilsulfonil)heteroarilo]; (hidroxialquil)heteroarilo; (alcoxialquil)heteroarilo; 40 (hidroxil)heteroarilo; ((carboxi)alquil)heteroarilo; (((dialquil)amino)alquil)heteroarilo; (heterocicloalifático)heteroarilo; (cicloalifático)heteroarilo; (nitroalquil)heteroarilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)heteroarilo; ((alquilsulfonil)alquil)heteroarilo; (cianoalquil)heteroarilo; (acil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilcarbonil)heteroarilo]; (alquil)heteroarilo; o (haloalquil)heteroarilo [por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo].

45 Un "heteroaralifático" (tal como un grupo heteroaralquilo) como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. "Alifático", "alquilo", y "heteroarilo" se han definido anteriormente.

50 Un grupo "heteroaralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto "alquilo" como "heteroarilo" se han definido anteriormente. Un heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroarilo, nitro, carboxi, 55 alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

60 Como se usa en el presente documento, "resto cíclico" y "grupo cíclico" se refieren a sistemas anulares mono-, bi-, y tri-cíclicos, incluyendo cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido previamente.

65 Como se usa en el presente documento, un "sistema anular bicíclico puenteado" se refiere a un sistema anular heterocicloalifático bicíclico o un sistema anular cicloalifático bicíclico, en el que los anillos están puenteados. Los ejemplos de sistemas anulares bicíclicos puenteados incluyen, pero sin limitación, adamantanilo, norbornanilo,

biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un sistema anular bicíclico puenteado puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "acilo" se refiere a un grupo formilo o $R^X-C(O)-$ (tal como alquil- $C(O)-$, también denominado como "alquilcarbonilo"), donde R^X y "alquilo" se han definido previamente. Acetilo y pivaloilo son ejemplos de grupos acilo.

Como se usa en el presente documento, un "aróilo" o "heteroaróilo" se refiere a un aril- $C(O)-$ o un heteroaril- $C(O)-$. La porción arilo y heteroarilo del aróilo o heteroaróilo está opcionalmente sustituida como se ha definido previamente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo alquil- $O-$ donde "alquilo" se ha definido previamente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "carbamoilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-O-CO=NR^XR^Y$ o $-NR^X-CO-O-R^Z$ en la que R^X y R^Y se han definido anteriormente y R^Z puede ser alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo o heteroaralifático.

Como se usa en el presente documento, un grupo "carboxi" se refiere a $-COOH$, $-COOR^X$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^X$, cuando se usa como un grupo terminal; o $-OC(O)-$ o $-C(O)O-$ cuando se usa como un grupo interno.

Como se usa en el presente documento, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1-3 halógeno. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo $-CF_3$.

Como se usa en el presente documento, un grupo "mercapto" se refiere a $-SH$.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfo" se refiere a $-SO_3H$ o $-SO_3R^X$ cuando se usa terminalmente o $-S(O)_3-$ cuando se usa internamente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura $-NR^X-S(O)_2-NR^YR^Z$ cuando se usa terminalmente y $-NR^X-S(O)_2-NR$ cuando se usa internamente, en la que R^X , R^Y , y R^Z se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamoilo" se refiere a la estructura $-O-S(O)_2-NR^YR^Z$ en la que R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonamida" se refiere a la estructura $-S(O)_2-NR^XR^Y$ o $-NR^X-S(O)_2-R^Z$ cuando se usa terminalmente; o $-S(O)_2-NR^X-$ o $-NR^X-S(O)_2-$ cuando se usa internamente, en la que R^X , R^Y , y R^Z son como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfanilo" se refiere a $-S-R^X$ cuando se usa terminalmente y $-S-$ cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente. Los ejemplos de sulfanilos incluyen alifático- $S-$, cicloalifático- $S-$, aril- $S-$, o similares.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfinilo" se refiere a $-S(O)-R^X$ cuando se usa terminalmente y $-S(O)-$ cuando se usa internamente, en el que R^X , se ha definido anteriormente. Los grupos sulfinilo a modo de ejemplo incluyen alifático- $S(O)-$, aril- $S(O)-$, (cicloalifático(alifático))- $S(O)-$, cicloalquil- $S(O)-$, heterocicloalifático- $S(O)-$, heteroaril- $S(O)-$, o similares.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonilo" se refiere a $-S(O)_2-R^X$ cuando se usa terminalmente y $-S(O)_2-$ cuando se usa internamente, en el que R^X se ha definido anteriormente. Los grupos sulfonilo a modo de ejemplo incluyen alifático- $S(O)_2-$, aril- $S(O)_2-$, (cicloalifático(alifático))- $S(O)_2-$, cicloalifático- $S(O)_2-$, heterocicloalifático- $S(O)_2-$, heteroaril- $S(O)_2-$, (cicloalifático(amido(alifático)))- $S(O)_2-$, o similares.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfoxi" se refiere a $-O-SO-R^X$ o $-SO-O-R^X$, cuando se usa terminalmente y $-O-S(O)-$ o $-S(O)-O-$ cuando se usa internamente, donde R^X se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, un "alcoxicarbonilo", que se incluye por el término carboxi, usado en solitario o junto con otro grupo, se refiere a un grupo tal como alquil-O-C(O)-.

- 5 Como se usa en el presente documento, un "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como alquil-O-alquil-, en el que alquilo se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un "carbonilo" se refiere a -C(O)-.

- 10 Como se usa en el presente documento, un "oxo" se refiere a =O.

Como se usa en el presente documento, el término "fosfo" se refiere a fosfinatos y fosfonatos. Los ejemplos de fosfinatos y fosfonatos incluyen -P(O)(R^P)₂, donde R^P es alifático, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi arilo, heteroarilo, cicloalifático o amino.

- 15 Como se usa en el presente documento, un "aminoalquilo" se refiere a la estructura (R^X)₂N-alquil-.

Como se usa en el presente documento, un "cianoalquilo" se refiere a la estructura (NC)-alquil-.

- 20 Como se usa en el presente documento, un grupo "urea" se refiere a la estructura -NR^X-CO-NR^YR^Z y un grupo "tiourea" se refiere a la estructura -NR^XCS-NR^YR^Z cuando se usa terminalmente y -NR^X-CO-NR^Y- o -NR^X-CS-NR^Y- cuando se usa internamente, donde R^X, R^Y, y R^Z se han definido anteriormente.

- 25 Como se usa en el presente documento, un grupo "guanidina" se refiere a la estructura -N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y) o -NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y en la que R^X y R^Y se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término grupo "amidino" se refiere a la estructura -C(=NR^X)N(R^XR^Y) en la que R^X y R^Y se han definido anteriormente.

- 30 En general, el término "vecinal" se refiere a la colocación de sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, donde los sustituyentes están unidos a átomos de carbono adyacentes.

En general, el término "geminal" se refiere a la colocación de sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, donde los sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono.

- 35 Las expresiones "terminalmente" e "internamente" se refieren a la ubicación de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente al final del sustituyente no unido adicionalmente al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir, R^XO(O)C-alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi usado terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en el centro de un sustituyente de la estructura química. Alquilarcoxi (por ejemplo, alquil-C(O)O- o alquil-OC(O)-) y alquilarcoxiarilo (por ejemplo, alquil-C(O)O-aril- o alquil-O(CO)-aril-) son ejemplos de grupos carboxi usados internamente.
- 40

Como se usa en el presente documento, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenoilo, o grupos alquinoilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura -[CH₂]_v-, donde v es 1-12.

- 45 Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática ramificada que está sustituida con uno o más grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura -[CQQ]_v-, donde Q es independientemente un hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, Q deberá ser un grupo alifático en al menos un caso. El término cadena alifática incluye cadenas alquilo, cadenas alquenoilo, y cadenas alquinoilo, donde alquilo, alquenoilo y alquinoilo son como se han definido anteriormente.

- 50 La expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o sin sustituir." Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como se ilustran en general anteriormente, o como se ilustra por clases, subclases y especies particulares de la invención. Como se describe en el presente documento, las variables R₁, R₂, R₃, y otras variables contenidas en las Fórmulas descritas en el presente documento incluyen grupos específicos, tales como alquilo y arilo. A menos que se indique otra cosa, cada uno de los grupos específicos para las variables R₁, R₂, R₃, y otras variables contenidas en los mismos pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Cada sustituyente de un grupo específico está opcionalmente sustituido además con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, cicloalifático, heterocicloalifático, heteroarilo, haloalquilo y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con alquilsulfanilo y el alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo y alquilo. Como un ejemplo adicional, la porción cicloalquilo de un (cicloalquil)carbonilamino puede estar opcionalmente sustituida con uno a tres de halo, ciano, alcoxi, hidroxi, nitro, haloalquilo y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o átomos adyacentes, los grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el átomo o átomos a los que están unidos.
- 55
- 60
- 65

En general, el término "sustituido", precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazo de radicales hidrógenos en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se han descrito anteriormente en las definiciones y a continuación en la descripción de compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada porción sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Un sustituyente de anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema anular espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como un experto en la técnica reconocerá, las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente posibles.

La expresión "estable o químicamente posible", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no están sustancialmente alterados al someterse a condiciones para permitir su producción, detección y, preferiblemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente posible es uno que no está sustancialmente alterado cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Como se utiliza en el presente documento, una "cantidad eficaz" se define como la cantidad necesaria para otorgar un efecto terapéutico sobre el paciente tratado y, normalmente, se determina basándose en la edad, área de superficie, peso y estado del paciente. La interrelación de las dosificaciones para animales y seres humanos (basándose en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966). El área de superficie corporal puede determinarse de forma aproximada a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). Como se utiliza en el presente documento, "paciente" se refiere a un mamífero, que incluye a un ser humano.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, formas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como mezcla enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Las estructuras químicas y la nomenclatura se obtienen a partir de ChemDraw, versión 11.0.1, Cambridge, MA.

II. ABREVIATURAS USADAS COMÚNMENTE

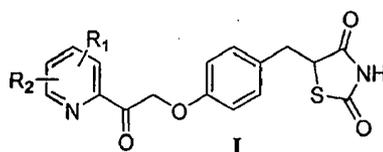
Se usan las siguientes abreviaturas:

PG	grupo protector
LG	grupo saliente
DCM	diclorometano
Ac	acetilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
DMSO	dimetilsulfóxido
MeCN	acetonitrilo
TCA	ácido tricloroacético
ATP	adenosina trifosfato
EtOH	etanol
Ph	fenilo
Me	metilo
Et	etilo
Bu	butilo
DEAD	dietilazodicarboxilato
HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinaetanosulfónico
BSA	albúmina sérica bovina
DTT	ditiotreitól
MOPS	ácido 4-morfolinopropanosulfónico
RMN	resonancia magnética nuclear
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
TLC	cromatografía de capa fina

Tr	tiempo de retención
HOBt	hidroxibenzotriazol
Ms	mesilo
Ts	tosilo
Tf	trifilo
Bs	besilo
Ns	nosilo
Cbz	carboxibencilo
Moz	<i>p</i> -metoxibencil carbonilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Fmoc	9-fluorenilmetiloxicarbonilo
Bz	benzoílo
Bn	bencilo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
DMPM	3,4-dimetoxibencilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo

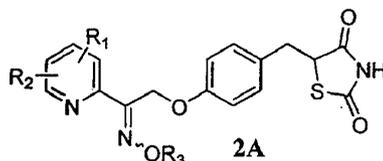
III. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

- 5 Un aspecto de la presente invención proporciona una síntesis novedosa para generar compuestos de tiazolidina que son útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos. Este método de síntesis es útil para preparar un compuesto de Fórmula I:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre H, halo, alifático y alcoxi, en la que el alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; que comprende la etapa de:

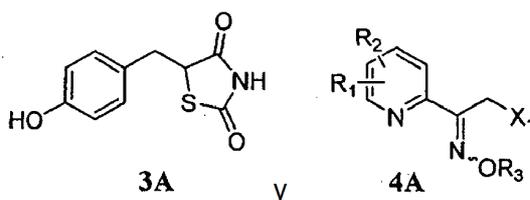
15 convertir un compuesto de Fórmula 2A en un compuesto de Fórmula I



- 20 en la que R₃ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 2A se somete a hidrólisis para generar un compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 2A se trata con un ácido para generar el compuesto de Fórmula I. En otros ejemplos, el compuesto de Fórmula 2A se trata con un ácido y calor para generar un compuesto de Fórmula I.

- 25 En algunas realizaciones, R₃ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o *tert*-butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R₃ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o *tert*-butilo, cada uno de los cuales está sin sustituir. Y, en algunas realizaciones, R₃ es hidrógeno.

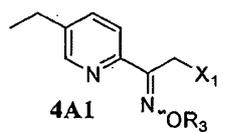
Algunas realizaciones comprenden adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 3A con un compuesto de Fórmula 4A:



30

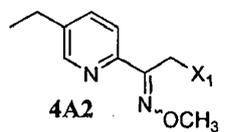
en la que X₁ es un grupo saliente (por ejemplo, halo o trifilo), para generar el compuesto de Fórmula 2A.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 4A comprende



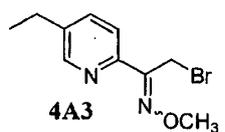
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **4A** comprende

5

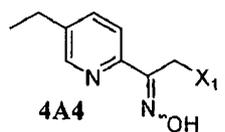


En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **4A** comprende

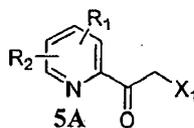
10



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **4A** comprende



15 Algunas realizaciones comprenden adicionalmente convertir un compuesto de Fórmula **5A**



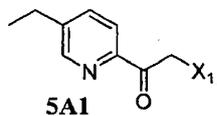
20

en la que X₁ es un grupo saliente, en un compuesto de Fórmula **4A**.

En algunas realizaciones, X₁ es un grupo halo (por ejemplo, Cl o Br) o trifilo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **5A** se trata con un reactivo R₃ONH₂·Cl, en el que R₃ se ha definido anteriormente. En algunos ejemplos, el reactivo comprende HONH₂·HCl, TMSNHOTMS, (H₂NOH)₂·H₂SO₄, CH₃ONH₂·HCl, o cualquier combinación de los mismo para generar un compuesto de Fórmula **4A**.

25

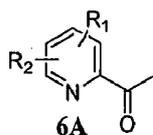
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **5A** comprende



30

en la que X₁ es Cl o Br.

Algunas realizaciones comprenden adicionalmente convertir un compuesto de Fórmula **6A**

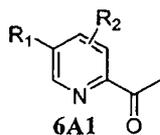


35

en un compuesto de Fórmula **5A**. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula **6A** se somete a halogenación para generar un compuesto de Fórmula **5A**.

40

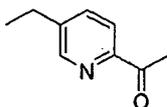
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **6A** comprende



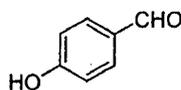
en la que R₁ se selecciona entre un alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 halo, y R₂ es -H o halo.

5 En algunas realizaciones, R₁ es un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R₁ se selecciona entre metilo, etilo, o propilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 halo.

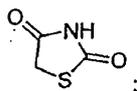
10 En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula 6A comprende



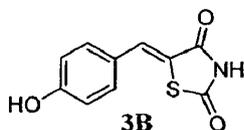
Algunas realizaciones comprenden adicionalmente hacer reaccionar el compuesto



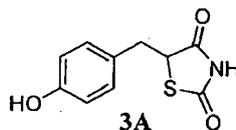
15 con el compuesto



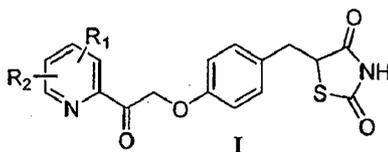
20 en condiciones de condensación para formar un compuesto de Fórmula 3B



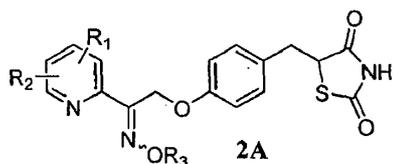
25 Otras realizaciones comprenden adicionalmente reducir el compuesto de Fórmula 3B para generar un compuesto de Fórmula 3A



30 Otro aspecto de la presente invención proporciona una síntesis novedosa para generar un compuesto de Fórmula I:



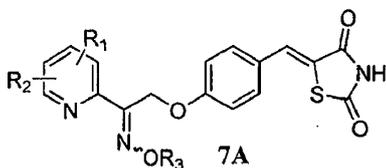
35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre H, halo, alifático y alcoxi, en la que el alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; que comprende la etapa de: convertir un compuesto de Fórmula 2A en un compuesto de Fórmula I



5 en la que R₃ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 2A se somete a hidrólisis para generar un compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 2A se trata con un ácido para generar el compuesto de Fórmula I. En otros ejemplos, el compuesto de Fórmula 2A se trata con un ácido y calor para generar un compuesto de Fórmula I.

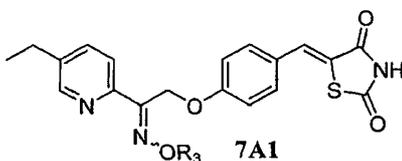
10 En algunas realizaciones, R₃ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o *terc*-butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R₃ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o *terc*-butilo, cada uno de los cuales está sin sustituir. Y, en algunas realizaciones, R₃ es hidrógeno.

Algunas realizaciones comprenden adicionalmente convertir un compuesto de Fórmula 7A en un compuesto de Fórmula 2A:

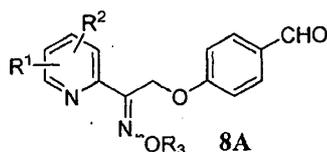


15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 7A se convierte en un compuesto de Fórmula 2A en condiciones de reducción. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 2A se genera tratando el compuesto de Fórmula 7A con un reactivo reductor que comprende NaBH₄ (por ejemplo, NaBH₄ y CoCl₂).

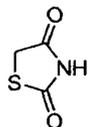
20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 7A comprende



25 Algunas realizaciones comprenden adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 8A

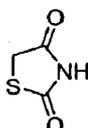


con el compuesto

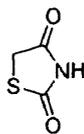


30 para generar un compuesto de Fórmula 7A.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 8A se hace reaccionar con el compuesto

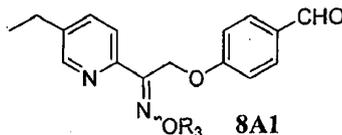


en condiciones de condensación. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 8A se hace reaccionar con el compuesto

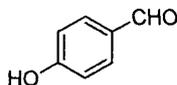


en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido benzoico) y calor.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **8A** comprende

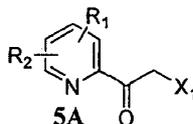


- 10 Algunas realizaciones comprenden adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **4A**, como se ha definido anteriormente, con el compuesto



para generar un compuesto de Fórmula **8A**.

- 15 Algunas realizaciones comprenden adicionalmente convertir un compuesto de Fórmula **5A**

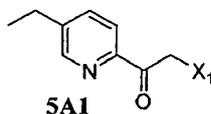


- 20 en la que X₁ es un grupo saliente, en un compuesto de Fórmula **4A**.

En algunas realizaciones, X₁ es un grupo halo (por ejemplo, Cl o Br) o trifilo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **5A** se trata con un reactivo de fórmula general R₃ONH₂·HCl o (R₃ONH₂)₂·H₂SO₄, donde R₃ se ha definido anteriormente. En algunos casos, R₃ONH₂ comprende HONH₂, TMSNHOTMS, CH₃ONH₂, CH₃CH₂ONH₂, o cualquier combinación de los mismos para generar un compuesto de Fórmula **4A**.

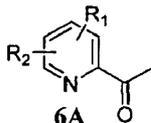
- 25

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **5A** comprende



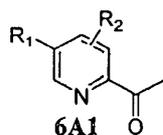
- 30 en la que X₁ es Cl o Br.

Algunas realizaciones comprenden adicionalmente convertir un compuesto de Fórmula **6A**



- 35 en un compuesto de Fórmula **5A**. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula **6A** se somete a halogenación para generar un compuesto de Fórmula **5A**.

- 40 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **6A** comprende



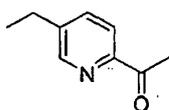
en la que R₁ se selecciona entre un alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 halo, y R₂ es -H o halo.

5

En algunas realizaciones, R₁ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R₁ se selecciona entre metilo, etilo, o propilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 halo.

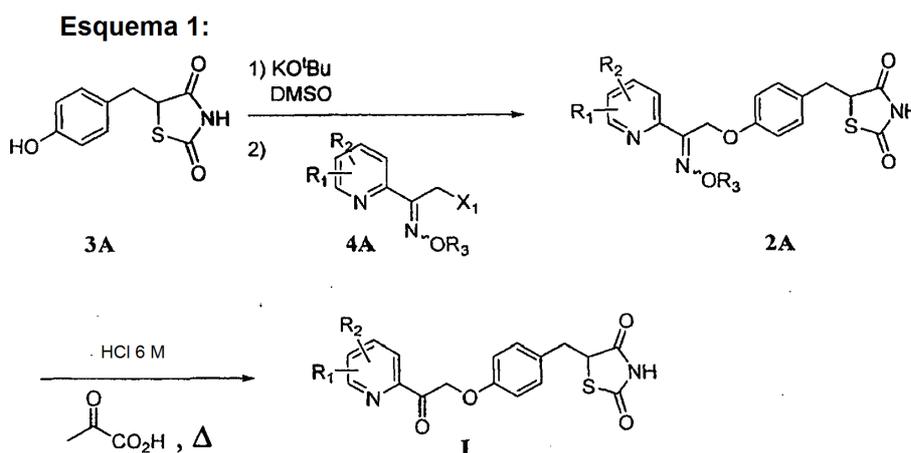
En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula 6A comprende

10



IV. SÍNTESIS A MODO DE EJEMPLO

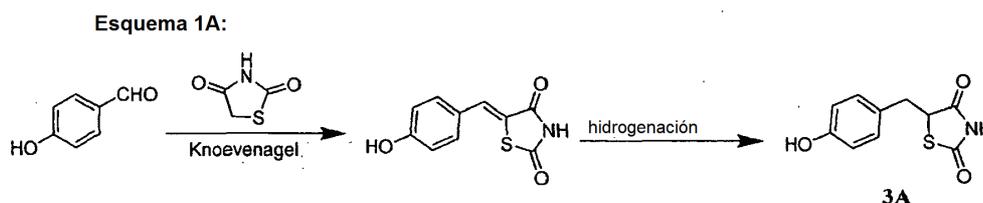
15 Los siguientes esquemas de síntesis ilustran algunos ejemplos de métodos para generar compuestos de Fórmula I de acuerdo con la presente invención.



20 en el que R₁, R₂, R₃, y X₁ son como se han definido anteriormente.

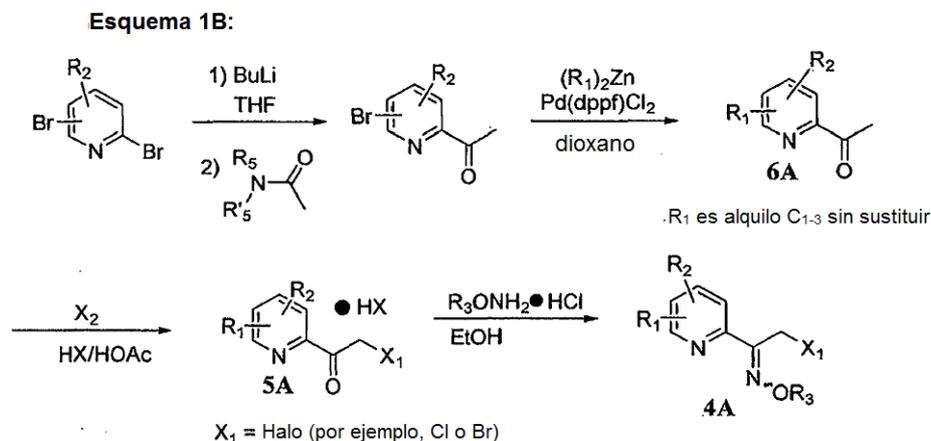
Un compuesto de Fórmula I puede sintetizarse de acuerdo con el Esquema 1, en el que una tiazolidina-2,4-diona de Fórmula 3A se alquila por una alcoxilimina de Fórmula 4A para formar un compuesto de Fórmula 2A, en la que X₁ es un grupo saliente tal como halo, tosilo, mesilo, o trifluorometano sulfonilo. La alquilación puede realizarse en condiciones básicas. Los disolventes a modo de ejemplo son disolventes apróticos polares, tales como DMSO o DMF, y la base puede ser una base fuerte, tal como terc-butóxido potásico. El intermedio 2A se trata con un ácido (por ejemplo, HCl 6 M en ácido acético) para generar un compuesto de Fórmula I. Esta transformación también puede realizarse a temperaturas elevadas.

30 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 3A se genera de acuerdo con el Esquema 1A:



35 Un compuesto de Fórmula 3A puede sintetizarse de acuerdo con el Esquema 1A, en el que 4-hidroxibenzaldehído está condensado con tiazolidina-2,4-diona en condiciones de Knoevenagel para producir (E)-5-(4-hidroxibencilideno)tiazolidina-2,4-diona. Después, este intermedio puede reducirse para dar el compuesto de Fórmula 3A, por ejemplo, mediante hidrogenación.

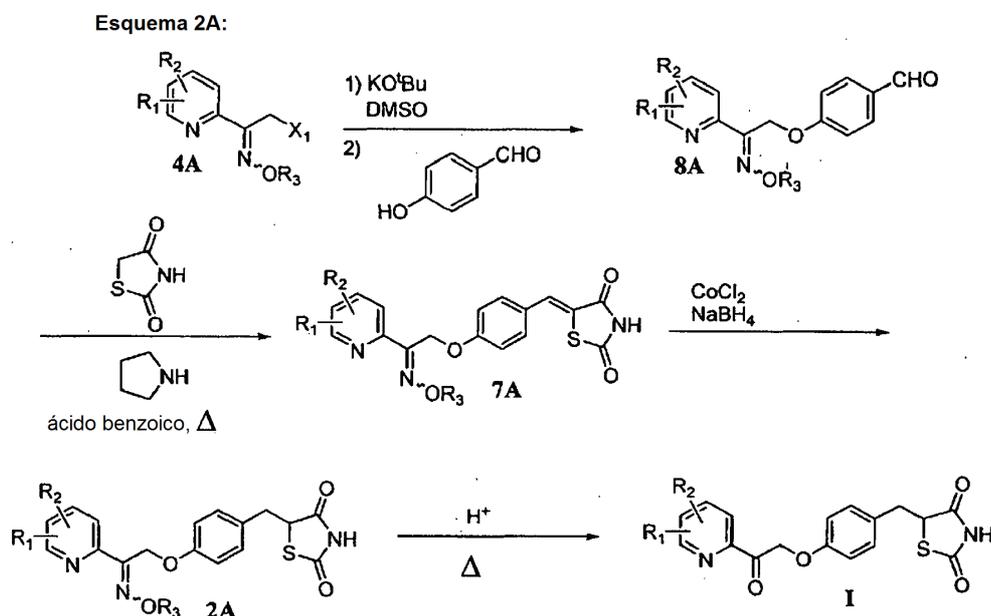
En varias realizaciones, el compuesto de Fórmula 4A se forma de acuerdo con el Esquema 1B:



- 5 La síntesis del intermedio 4A puede realizarse en primer lugar por acetilación de una especie de 2-piridil litio producida a partir del contacto de una especie de 2-bromopiridina con n-butil litio, con un compuesto de acetamida apropiado. El compuesto acetilo resultante, que tiene otro sustituyente bromo, puede acoplarse después con un sustituyente alquilo C₁₋₃ sin sustituir usando un catalizador de paladio para generar el compuesto intermedio 6A. La halogenación de la posición alfa del intermedio 6A usando un compuesto halógeno molecular proporciona el compuesto intermedio halogenado 5A. Después, el compuesto de Fórmula 4A puede producirse por la exposición de 5A con el compuesto de alcoxilamina apropiado en condiciones alcohólicas ácidas. Se proporciona un ejemplo de la producción de un compuesto de Fórmula 4A a partir de un compuesto de Fórmula 5A en el Esquema 1C. Como se muestra en el esquema, el tratamiento de un compuesto de Fórmula 5A, en la que X es Br, con clorhidrato de O-alcoxilamina en etanol, proporciona un compuesto de Fórmula 4A.

15

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I se genera de acuerdo con el Esquema 2.



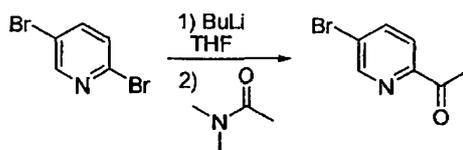
- 20 en el que R_1 , R_2 , R_3 , y X_1 son como se han definido anteriormente.

Se alquila en primer lugar 4-hidroxibenzaldehído por una alcoxilamina de Fórmula 4A para proporcionar el intermedio 8A. La condensación de enol de un compuesto de Fórmula 4A con tiazolidina-2,4-diona en condiciones ácidas usando pirrolidina como disolvente proporciona un compuesto de Fórmula 7A. La reducción adicional de la olefina usando cloruro de cobalto y borohidruro sódico proporciona un compuesto de Fórmula 2A, que puede convertirse en la cetona usando un ácido tal como ácido glioxílico o ácido pirúvico a temperaturas elevadas.

25

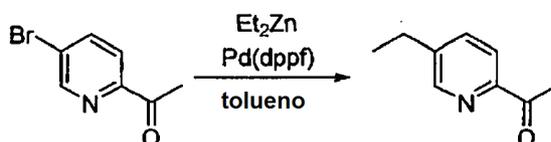
V. Ejemplos

- 30 **Ejemplo 1: Preparación de 1-(5-bromopiridin-2-il)etanona**



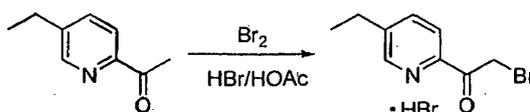
5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se disolvió 2,5-dibromopiridina (10,0 g, 42,2 mmol) en tolueno (400 ml) y se enfrió a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (CH_3CN /hielo seco). A la solución enfriada se le añadieron lentamente 1,6 M de n-butil litio en tetrahidrofurano (26,38 ml, 42,21 mmol) para formar una solución de color rojizo intenso, que se agitó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 40 minutos. Se añadió N,N-dimetilacetamida (7,14 ml, 76,8 mmol) sin ningún cambio apreciable. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después, la mezcla se inactivó añadiendo 25 ml de cloruro de amonio sat. Se añadieron 100 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (250 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío para generar 6,31 g de un sólido de color castaño. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,74(d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,96(m, 2H), 2,70(s, 3H). HPLC: TR = 3,237 min, 60 % de área a 210 nm; TR = 3,238 min, 87 % de área a 254 nm. LCMS: MS (ESI-) para $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}$ m/z 201,0 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 2: Preparación de (1-(5-etilpiridin-2-il)etanona



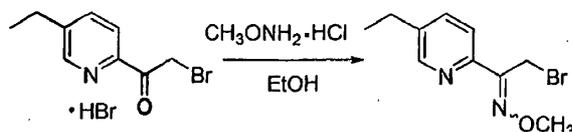
20 Una mezcla de 1-(5-bromopiridin-2-il)etanona (6,30 g, 31,5 mmol; proveedor = Kalexsyn; Lote = 90) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (560 mg, 0,76 mmol) en dioxano (120 ml) se desgasificó rociando con N_2 durante 10 minutos. Se añadió lentamente y gota a gota una solución (15 % p/p) de dietil cinc en hexano (50 ml) y se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de color naranja se volvió oscura, generando por último un color naranja oscuro con sólidos de color amarillo según se agitó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml), y la fase acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 4,14 g de aceite de color pardo. Se destiló a alto vacío usando un aparato de destilación de trayecto corto. PE = $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ a 0,32 torr para dar 2,249 g de un aceite ligeramente tintado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,50(d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,96(d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63(dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 2,71(m, 2H), 2,69(s, 3H), 1,27(t, J = 7,6 Hz, 3H). HPLC: 2,011 min, 57 % de área a 210 nm; 2,012 min, 75 % de área a 254 nm. LCMS: MS (ESI-) para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ m/z 150,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 3: Preparación de Bromuro ácido de 22-bromo-1-(5-etilpiridin-2-il)etanona



35 A una solución en agitación de 1-(5-etilpiridin-2-il)etanona (634 mg, 4,25 mmol; Proveedor = Kalexsyn; Lote = 1003-TTP-112) en HBr al 33 %/HOAc (p/p, 5 ml) a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (baño de agua con algo de hielo) se le añadieron gota a gota 0,173 ml de bromo. Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, momento en el que la reacción parecía completa por HPLC. Se añadió éter (5 ml) y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos de color naranja se recogieron por filtración por succión, se lavaron con éter y se secaron a alto vacío. 1,042 g de sólido de color naranja. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,65(s a, 1H), 8,62(d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,97(m, 1H), 7,91(d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,99(s, 2H), 2,74(c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,22(t, J = 7,6 Hz, 3H). HPLC: 3,747 min, 83 % de área a 2540 nm; 3,747 min, 95 % de área a 210 mn. MS (ESI-) para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}$ m/z 229,1 (M+H) $^+$.

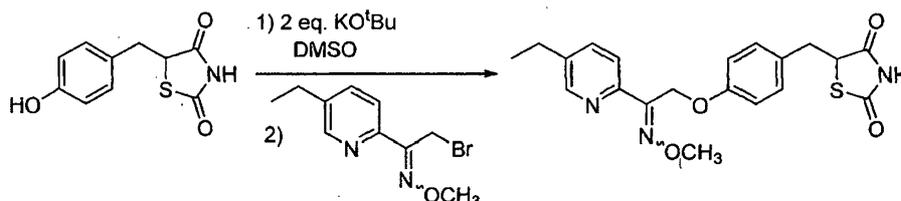
45 Ejemplo 4: Preparación de 2-bromo-1-(5-etilpiridin-2-il)etanona O-metil oxima



50 A una solución en agitación de bromhidrato de 2-bromo-1-(5-etilpiridin-2-il)etanona (1,024 g, 3,314 mmol; Proveedor = Kalexsyn; Lote = 1003-TTP-185) en EtOH (10 ml) se le añadió clorhidrato de metoxilamina (553,5 mg,

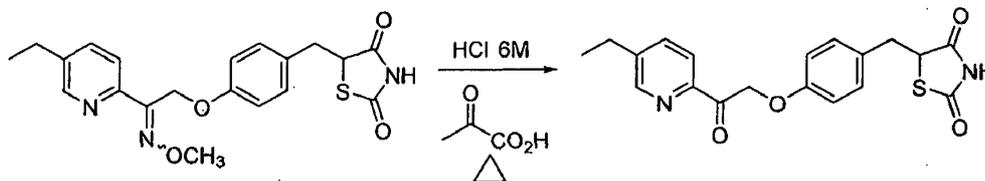
6,628 mmol). Se dejó agitar a TA durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se añadió un volumen igual de NaHCO₃ saturado y la mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido que cristalizó después de un periodo de reposo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,50(s, 1H), 7,87(d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59(m, 1H), 4,79(s, 1H), 4,64(s, 1H), 4,13(d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,70(c, J = 7,7 Hz, 2H), 1,28(t, J = 7,7 Hz, 3H). HPLC: 3,429 min, 30 % de área y 3,621 min, 31 % de área a 210 nm; 3,414 min, 36 % de área y 3,618 min, 36 % de área a 210 nm. MS (ESI-) para C₁₀H₁₃BrN₂O m/z 258,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 5: Preparación de 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-(metoxiimino)etoxi)encil)tiiazolidina-2,4-diona



A una solución en agitación de 5-(4-hidroxibencil)tiiazolidina-2,4-diona (210 mg, 0,941 mmol) en DMSO se le añadió terc-butóxido potásico (227 mg, 2,02 mmol) en una única porción. Se agitó a TA durante 15 minutos. Se añadió una solución de (Z)-2-bromo-1-(5-etilpiridin-2-il)etanona O-metiloxima (242 mg, 0,941 mmol; Proveedor = Kalexsyn; Lote = 1003-TTP-186) en DMSO (2 ml). Se añadió HCl 1 M hasta que el pH de la mezcla fue de aproximadamente 3. Se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar una espuma de color blanquecino. 278 mg. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12,05(s a, 1H), 8,47(d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77(m, 1H), 7,70m, 1H), 7,14(d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,90(d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,17(s, 2H), 4,87(dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 4,01(s, 3H), 3,30(dd, J = 14,2,4,5 Hz, 1H), 3,06(dd, 3=14,1, 9,1 Hz, 1H), 2,64(c, J = 7,7 Hz, 2H), 1,19(t, J = 7,6 Hz, 3H). HPLC: 3,103 min, 82 % de área y 3,379 min, 18 % de área a 254 nm; 3,109 min, 91 % de área y 3,379 min, 9 % de área a 254 nm. MS (ESI-) para C₂₀H₂₁N₃O₄S m/z 400,3 (M+H)⁺ m/z 398,3 (M-H)⁻.

25 Ejemplo 6: Preparación de 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)encil)tiiazolidina-2,4-diona



Una solución en agitación de 5-(4-[(Z)-2-(5-etilpiridin-2-il)-2-(metoxiimino)etil]oxi)encil)-1,3-tiazolidina-2,4-diona (81 mg, 0,20 mmol; Proveedor = Kalexsyn; Lote = 1003-TTP-194) en HCl 6 M (2 ml) y ácido pirúvico (0,5 ml) se calentó a 75 °C. Después de 2 h a 75 °C, el análisis por HPLC mostró que la reacción se había completado. Se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar 45 mg (60 %) de aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12,02(s a, 1H), 8,64(s, 1H), 7,91(m, 1H), 7,14(d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,88(d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,66(s, 2H), 4,87(dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 3,31(m, 1H), 3,05(dd, J = 14,1, 9,1 Hz, 1H), 2,74(c, J = 7,7 Hz, 2H), 1,23(t, J = 7,7 Hz, 3H). HPLC (3,860 min, 100 % de área a 210 y 254 nm. MS (ESI-) para C₁₉H₁₈N₂O₄S m/z 371,3 (M+H)⁺ m/z 369,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 7: Ensayos

40 Ensayos para la medición de la activación del receptor PPAR γ reducida.

Mientras se cree en general que la activación del receptor PPAR γ es un criterio de selección para seleccionar moléculas que puedan tener farmacología antidiabética y sensibilizadora de insulina, esta invención encuentra que la activación de este receptor debería ser un criterio de selección negativo. Las moléculas se elegirán de este espacio químico debido a que tienen activación reducida, no solo selectiva, del PPAR γ . Los compuestos óptimos tienen una potencia reducida por lo menos 10 veces en comparación con la pioglitazona y menos del 50 % de la activación completa producida mediante la rosiglitazona en ensayos realizados *in vitro* para la transactivación del receptor PPAR γ . Estos ensayos se realizan mediante una primera evaluación de las interacciones directas de las moléculas con el dominio de unión a ligando del PPAR γ . Esto se puede realizar con un kit comercial de interacción que mide por fluorescencia la interacción directa, utilizando rosiglitazona como un control positivo. Se pueden realizar ensayos adicionales de una manera similar a la descrita en Lehmann *et al.* [Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA: An Antidiabetic Thiazolidinedione is a High Affinity Ligand for Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) J. Biol. Chem. (1995) 270: 12953], pero utilizarán luciferasa como un indicador, como en Vosper *et al.* [Vosper, H., Khoudoli, GA, Palmer, CN (2003) The peroxisome proliferators activated receptor δ is required for the

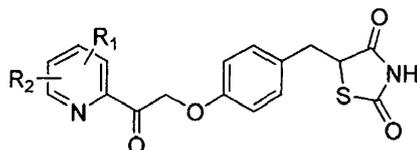
differentiation of THP-1 monocytic cells by phorbol ester. Nuclear Receptor 1:9]. Las reservas de compuesto se disolverán en DMSO y se añadirán a los cultivos celulares a las concentraciones finales de 0,1 a 100 μ M, y la activación relativa se calculará como inducción del gen indicador (luciferasa) corregida mediante la expresión del plásmido de control (que codifica la galactosidasa). La pioglitazona y la rosiglitazona se utilizarán como compuestos de referencia, como se describió anteriormente.

Además de mostrar la activación del receptor PPAR γ reducida *in vitro*, los compuestos no producirán activación significativa del receptor en animales. Los compuestos dosificados para un efecto completo para las acciones sensibilizadoras de insulina *in vivo* (véase más adelante) no aumentarán la activación del PPAR γ en el hígado como se mide mediante la expresión de P2, un biomarcador para adipogénesis ectópica en el hígado [Matsusue K, Haluzik M, Lambert G, Yim S-H, Oksana Gavrilova O, Ward JM, Brewer B, Reitman ML, Gonzalez FJ. (2003) Liver-specific disruption of PPAR in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. J. Clin. Invest.; 111: 737] en contraste con la pioglitazona y la rosiglitazona, que si aumentan la expresión de P2 en estas condiciones.

La farmacología sensibilizadora de insulina y antidiabética se mide en los ratones KKA γ como se comunicó anteriormente [Hofmann, C., Lornez, K., y Colca, J.R. (1991). Glucose transport deficiency corrected by treatment with the oral anti-hyperglycemic agent Pioglitazone. Endocrinology, 129:1915-1925]. Los compuestos se formulan en carboximetilcelulosa de sodio al 1 % y tween 20 al 0,01 %, y se dosifican diariamente por sonda oral. Después de 4 días de tratamiento una vez al día, se toman muestras de sangre del tratamiento del seno retro-orbital y se analizan la glucosa, los triglicéridos y la insulina, como se describe en Hofmann *et al.* Las dosis de los compuestos que producen por lo menos el 80 % de la máxima disminución de glucosa, triglicéridos e insulina, no aumentarán de forma significativa la expresión de P2 en el hígado de estos ratones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula I:



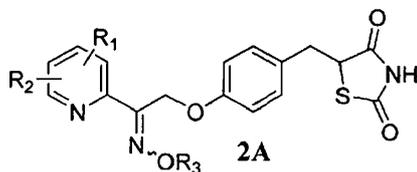
5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo, alqueno, alquino y alcoxi, en donde el alquilo, alqueno, alquino o alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 de halo; que comprende la etapa de:

10

convertir un compuesto de Fórmula 2A en un compuesto de Fórmula I

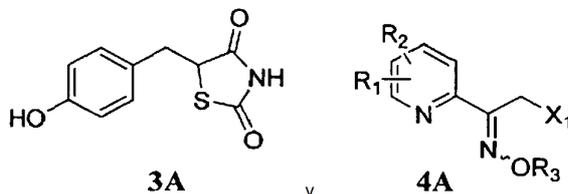


15

en el que R₃ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

2. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 3A con un compuesto de Fórmula 4A:

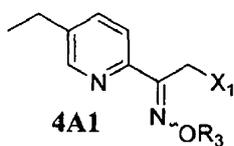
20



en la que X₁ es un grupo saliente, para generar el compuesto de Fórmula 2A.

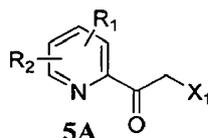
3. El método de la reivindicación 2, en el que el compuesto de Fórmula 4A comprende

25



4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, que comprende adicionalmente convertir un compuesto de Fórmula 5A

30

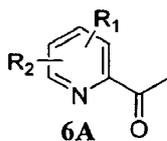


en la que X₁ es un grupo saliente, en un compuesto de Fórmula 4A.

35

5. El método de la reivindicación 4, en el que X₁ es un grupo halo o trifilo.

6. El método de la reivindicación 4, que comprende adicionalmente convertir un compuesto de Fórmula 6A

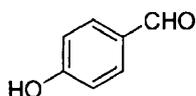


en un compuesto de Fórmula **5A**.

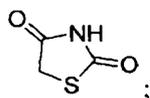
5 7. El método de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente halogenar el compuesto de Fórmula **6A** para generar el compuesto de Fórmula **5A**.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R₁ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 halo.

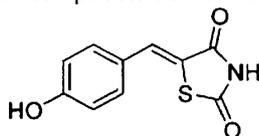
10 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, que comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto



con el compuesto



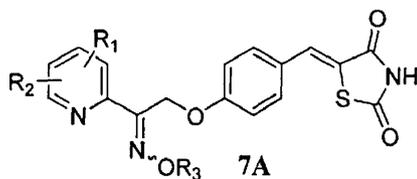
15 en condiciones de condensación para formar un compuesto de Fórmula **3B**



3B

y reducir el compuesto de Fórmula **3B** para formar un compuesto de Fórmula **3A**.

20 10. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente convertir un compuesto de Fórmula **7A** en un compuesto de Fórmula **2A**:

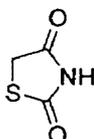


25 11. El método de la reivindicación 10, en el que el compuesto de Fórmula **7A** se convierte en un compuesto de Fórmula **2A** en condiciones de reducción.

30 12. El método de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **8A**



con el compuesto

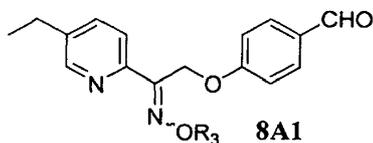


35

para generar un compuesto de Fórmula 7A.

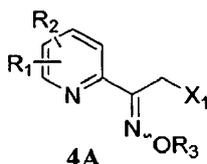
13. El método de la reivindicación 12, en el que el compuesto de Fórmula 8A comprende

5

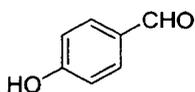


14. El método de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 4A

10



con el compuesto



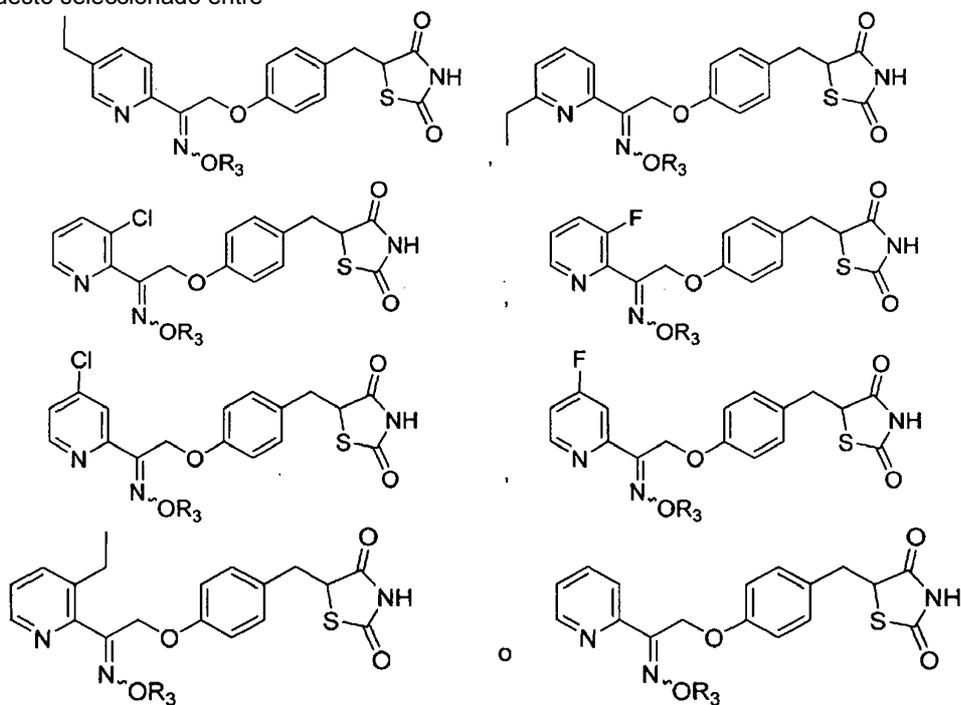
para generar un compuesto de Fórmula 8A.

15

15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R₃ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o *tert*-butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 halo.

16. Un compuesto seleccionado entre

20



25 en el que R₃ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ sin sustituir.