

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 837**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2011 PCT/US2011/047010**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012 WO12021476**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2011 E 11748830 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2603498**

54 Título: **Nueva síntesis de compuestos de tiazolidindiona**

30 Prioridad:

**10.08.2010 US 372282 P**

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

**24.04.2017**

73 Titular/es:

**OCTETA THERAPEUTICS, LLC (100.0%)  
161 East Michigan Avenue, 4th Floor  
Kalamazoo MI 49007, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 609 837 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**

Nueva síntesis de compuestos de tiazolidindiona

**5 Campo técnico de la invención**

La presente invención proporciona nuevos métodos para sintetizar compuestos que ahorran PPAR $\gamma$ , por ejemplo, tiazolidindionas, que son útiles para prevenir y/o tratar trastornos metabólicos como la diabetes, la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia y enfermedades inflamatorias.

10

**Antecedentes de la invención**

Durante las últimas décadas, los científicos han postulado que PPAR $\gamma$  es el sitio de acción generalmente aceptado para compuestos de tiazolidindiona sensibilizadores a la insulina.

15

Los receptores activados del proliferador de peroxisomas (PPAR) son miembros de la súper-familia de receptores de la hormona nuclear, que son factores de transcripción activados por ligando que regulan la expresión génica. Los PPAR se han relacionado con enfermedades autoinmunes y otras enfermedades, es decir, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y gastrointestinal, y la enfermedad de Alzheimer.

20

El PPAR $\gamma$  es un regulador clave de la diferenciación de los adipocitos y del metabolismo de los lípidos. El PPAR $\gamma$  también se encuentra en otros tipos de células, incluyendo fibroblastos, miocitos, células de mama, precursores de médula ósea humanas y macrófagos/monocitos. Además, PPAR $\gamma$  ha aparecido en células espumosas de macrófagos en las placas ateroscleróticas.

25

Las tiazolidindionas, tales como la pioglitazona, desarrolladas originalmente para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, generalmente presentan alta afinidad como ligandos de PPAR $\gamma$ . El hallazgo de que las tiazolidindionas pueden mediar sus efectos terapéuticos a través de interacciones directas con PPAR $\gamma$  ayudó a establecer el concepto de que PPAR $\gamma$  es un regulador clave de la glucosa y la homeostasis de los lípidos. Sin embargo, los compuestos que implican la activación de PPAR $\gamma$ , tales como la pioglitazona, también provocan la reabsorción de sodio y otros efectos secundarios desagradables.

30

El documento WO 2009/038681 A1 describe análogos de tiazolidindiona para el tratamiento de la hipertensión. Dichos compuestos han reducido la unión y la activación del vector de transcripción nuclear PPAR $\gamma$ .

35

**Sumario de la invención**

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

40

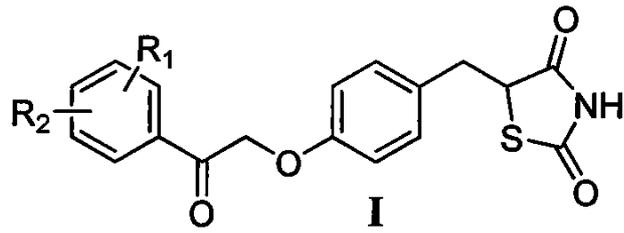
Los compuestos que presentan actividad PPAR $\gamma$  inducen la transcripción de genes que favorecen la reabsorción de sodio. Ventajosamente, los compuestos producidos por la síntesis de la presente invención han reducido la unión o la activación del factor de transcripción nuclear PPAR $\gamma$  cuando se compara con ligandos de PPAR $\gamma$  tradicionales de alta afinidad (por ejemplo, pioglitazona o rosiglitazona), y por lo tanto producen menos efectos secundarios o efectos secundarios reducidos (por ejemplo, reducción del aumento de la reabsorción de sodio) que están asociados a los ligandos de PPAR $\gamma$  tradicionales de alta afinidad, y por lo tanto son más útiles en el tratamiento de hipertensión, diabetes, dislipidemia y enfermedades inflamatorias. Más específicamente, la reducción de la unión y la actividad reducida de PPAR $\gamma$  exhibida por estos compuestos, en comparación con ligandos de PPAR $\gamma$  tradicionales de alta afinidad (por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona), son particularmente útiles para tratar la hipertensión, diabetes, dislipidemia y enfermedades inflamatorias, tanto como agentes individuales como en combinación con otras clases de agentes antihipertensivos. Puesto que la hipertensión y las enfermedades inflamatorias plantean importantes factores de riesgo en la aparición de la diabetes y la pre-diabetes, estos compuestos también son útiles para el tratamiento y la prevención de la diabetes y otras enfermedades inflamatorias. De hecho, los compuestos sintetizados por la presente invención pueden inducir la remisión de los síntomas de la diabetes en un paciente humano.

45

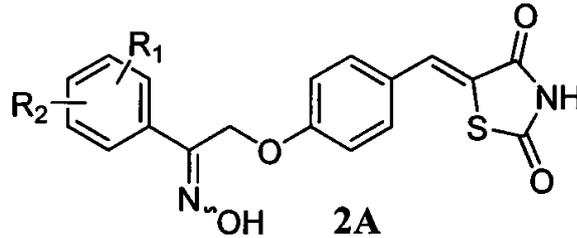
50

55

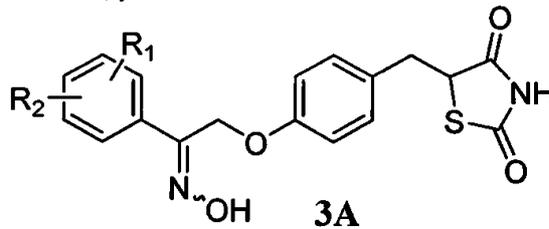
Un aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, halo, compuesto alifático, y alcoxi, en el que el compuesto alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo; que comprende la etapa de reducir un compuesto de la Fórmula 2A:

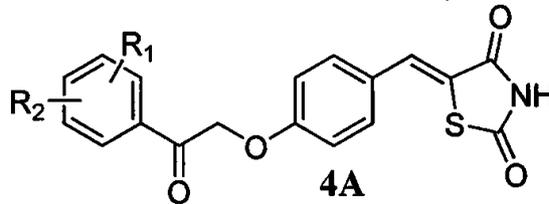


para formar un compuesto de Fórmula 3A; y



10 convertir el compuesto de Fórmula 3A con un compuesto de Fórmula I.

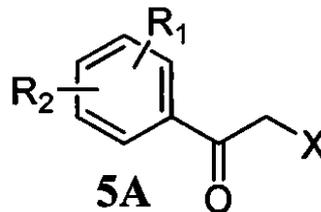
Algunas implementaciones comprenden además la conversión de un compuesto de Fórmula 4A



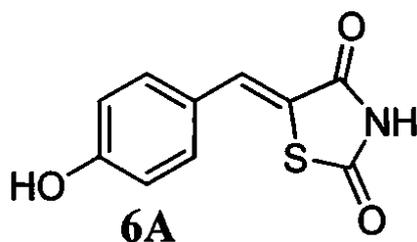
15 en un compuesto de Fórmula 2A.

20 Otras implementaciones comprenden además tratar el compuesto de Fórmula 4A con un reactivo que comprende HONH<sub>2</sub> · HCl, HONH<sub>2</sub>, TMSNHOTMS, (H<sub>2</sub>NOH)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, o cualquier combinación de los mismos para generar el compuesto de la Fórmula 2A.

Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5A



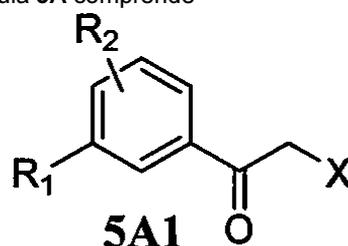
25 en la que X es un grupo saliente, con el compuesto de la Fórmula 6A



para formar un compuesto de Fórmula 4A.

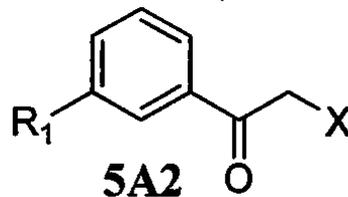
- 5 En algunos métodos, X es un grupo saliente seleccionado entre -Br, -Cl, -I, -OMs, -OTs, -OTf, -OBs, -ONs, -O-tresilato, u -OPO(OR<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, en el que cada R<sub>4</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o dos de R<sub>4</sub> junto con los átomos de oxígeno y de fósforo a los que están unidos forman un anillo de 5-7 miembros.

En otros métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



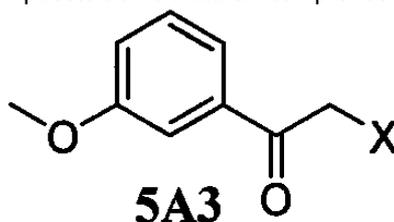
10

en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo. En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



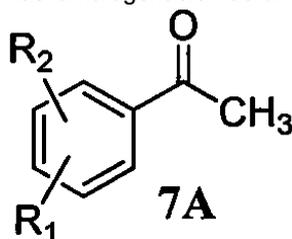
15

en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo. En otros métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



20

Algunas implementaciones comprenden además la halogenación de un compuesto de Fórmula 7A



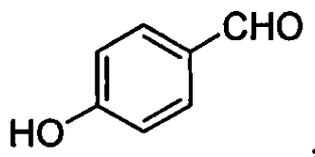
para formar un compuesto de Fórmula 5A.

25

En algunos métodos, R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo. Por ejemplo, R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H. En otros ejemplos, R<sub>1</sub> se selecciona entre metoxi, etoxi, o propoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

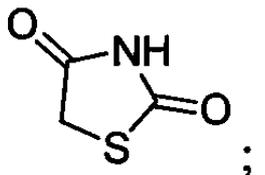
En otros métodos, X se selecciona entre -Br y -Cl.

Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar el compuesto de 4-hidroxibenzaldehído,



5

con el compuesto de tiazolidin-2,4-diona,



en condiciones de condensación para formar un compuesto de la Fórmula 6A.

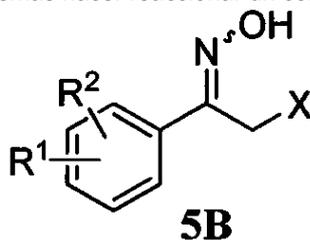
10

Algunas implementaciones comprenden además tratar el compuesto de Fórmula 2A, con un reactivo que comprende NaBH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub>, KBH<sub>4</sub>, o cualquier combinación de los mismos y un catalizador que comprende CoCl<sub>2</sub> para formar el compuesto de Fórmula 3A.

15

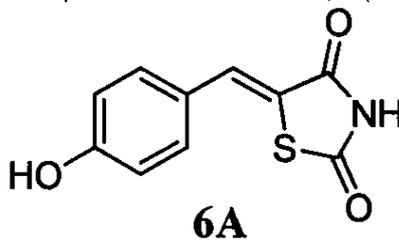
Y, algunas implementaciones comprenden además tratar el compuesto de Fórmula 3A con un ácido acuoso para formar el compuesto de Fórmula I. En algunos métodos, el ácido acuoso comprende HCl acuoso o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso.

Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5B



20

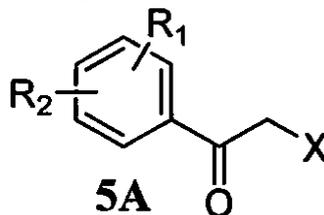
en la que X es un grupo saliente, con un compuesto de la Fórmula 6A, 5-(4-hidroxibenciliden) tiazolidin-2,4-diona,



25

para formar un compuesto de Fórmula 2A.

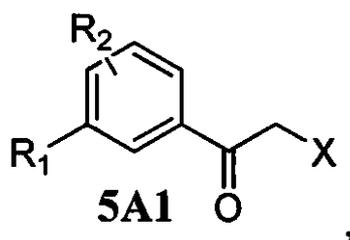
Algunas implementaciones comprenden además la conversión de un compuesto de Fórmula 5A



30

para formar un compuesto de Fórmula 5B.

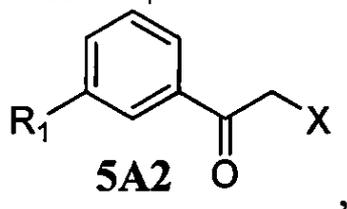
En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo.

5

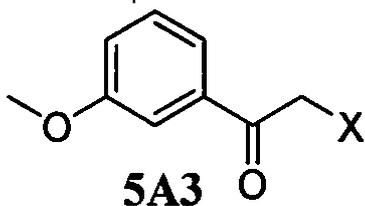
En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

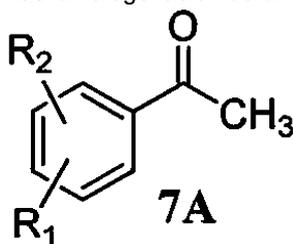
10

En otros métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



15

Algunas implementaciones comprenden además la halogenación de un compuesto de Fórmula 7A



para formar un compuesto de Fórmula 5A.

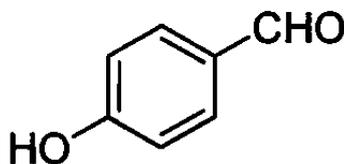
20

En algunos métodos, R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo. Por ejemplo, R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H. En otros métodos, R<sub>1</sub> se selecciona entre metoxi, etoxi, o propoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

25

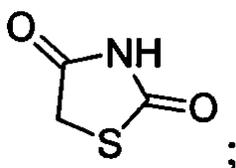
En otros métodos, X se selecciona entre -Br y -Cl.

Algunas implementaciones además comprenden hacer reaccionar el compuesto



30

con el compuesto

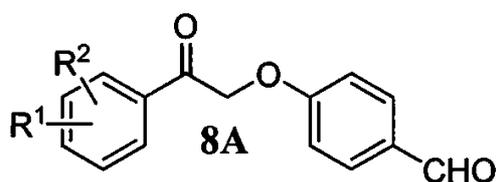


en condiciones de condensación para formar un compuesto de la Fórmula 6A.

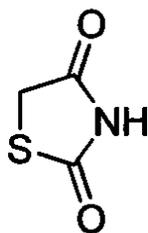
- 5 Algunas implementaciones comprenden además tratar el compuesto de Fórmula 2A con un reactivo que comprende NaBH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub>, KBH<sub>4</sub>, o cualquier combinación de los mismos y un catalizador que comprende CoCl<sub>2</sub> para formar el compuesto de Fórmula 3A.

- 10 Algunas implementaciones comprenden además tratar el compuesto de Fórmula 3A con un ácido acuoso para formar un compuesto de Fórmula I. En algunos métodos, el ácido acuoso comprende HCl acuoso o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso.

Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 8A

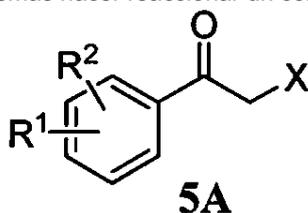


- 15 con el compuesto



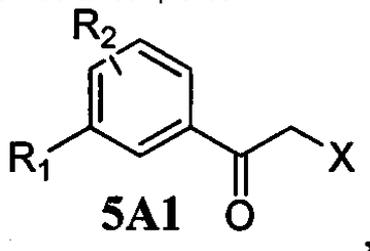
en condiciones de condensación para formar un compuesto de Fórmula 4A.

- 20 Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5A



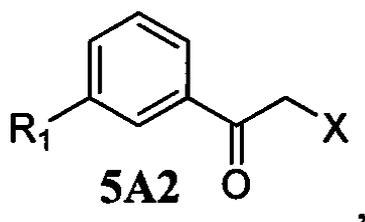
con 4-hidroxibenzaldehído para formar un compuesto de Fórmula 8A.

- 25 En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo.

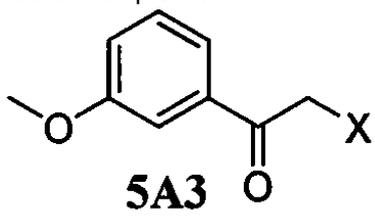
- 30 En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



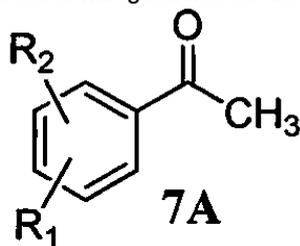
en la que  $R_1$  se selecciona entre un alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

5

En otros métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



Algunas implementaciones comprenden además la halogenación de un compuesto de Fórmula 7A



10

para formar un compuesto de Fórmula 5A.

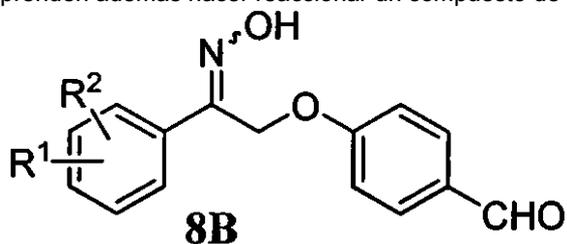
En algunos métodos,  $R_1$  se selecciona entre un alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y  $R_2$  es -H o halo. En otros métodos,  $R_1$  es alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y  $R_2$  es -H. Y, en algunos métodos,  $R_1$  se selecciona entre metoxi, etoxi, o propoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

15

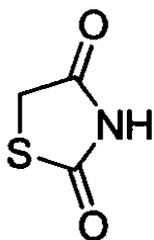
En algunos métodos, X se selecciona entre -Br y -Cl.

20

Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 8B



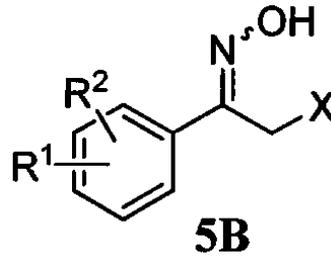
con el compuesto



25

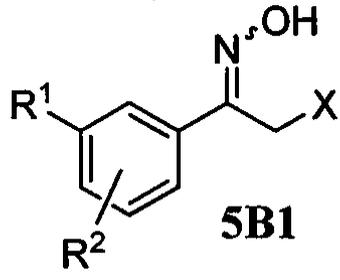
para generar el compuesto de Fórmula 2A.

Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5B



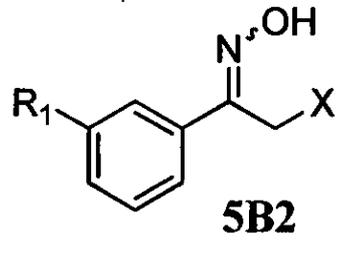
con 4-hidroxibenzaldehído para formar un compuesto de Fórmula 8B.

5 En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5B comprende



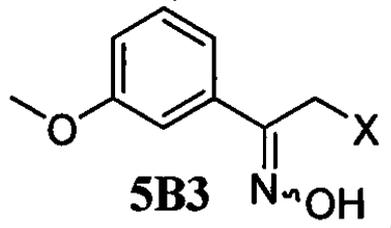
10 en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo.

En otros métodos, el compuesto de Fórmula 5B comprende

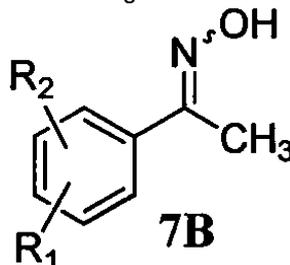


15 en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5B comprende



20 Algunas implementaciones comprenden además la halogenación de un compuesto de Fórmula 7B



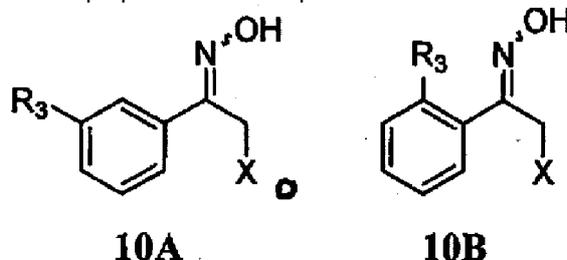
para formar un compuesto de Fórmula 5B.

En algunos métodos, R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo. Por ejemplo, R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H. O, R<sub>1</sub> se selecciona entre metoxi, etoxi o propoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

5

En otros métodos, X se selecciona entre -Br y -Cl.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 10A o 10 B

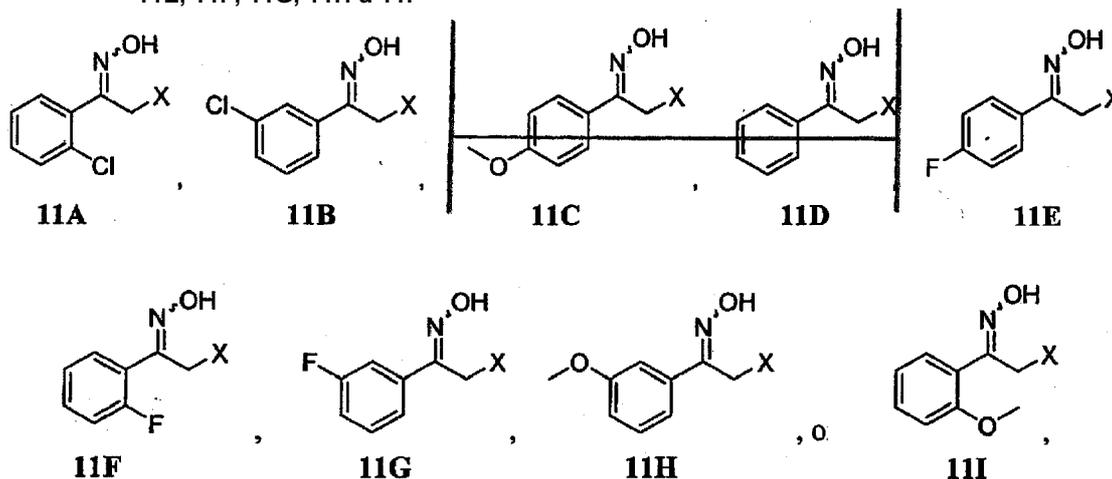


10

en la que R<sub>3</sub> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, o alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo; y X es un grupo saliente.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 11A, 11B, 11E, 11F, 11G, 11H u 11I

15

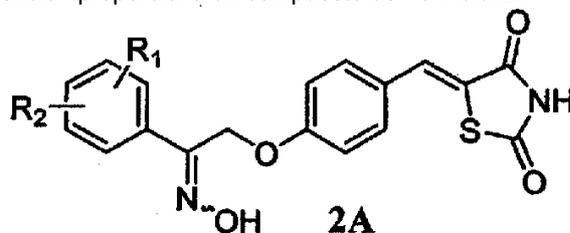


20 en las que X es un grupo saliente.

En algunos de los compuestos anteriores, X es un grupo saliente seleccionado entre -Br, -Cl, -I, -OMs, -OTs, -OTf, -OBs, -ONs, -O-tresilato, u -OPO(OR<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, en la que cada R<sub>4</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o dos de R<sub>4</sub> junto con los átomos de oxígeno y de fósforo a los que están unidos forman un anillo de 5-7 miembros.

25

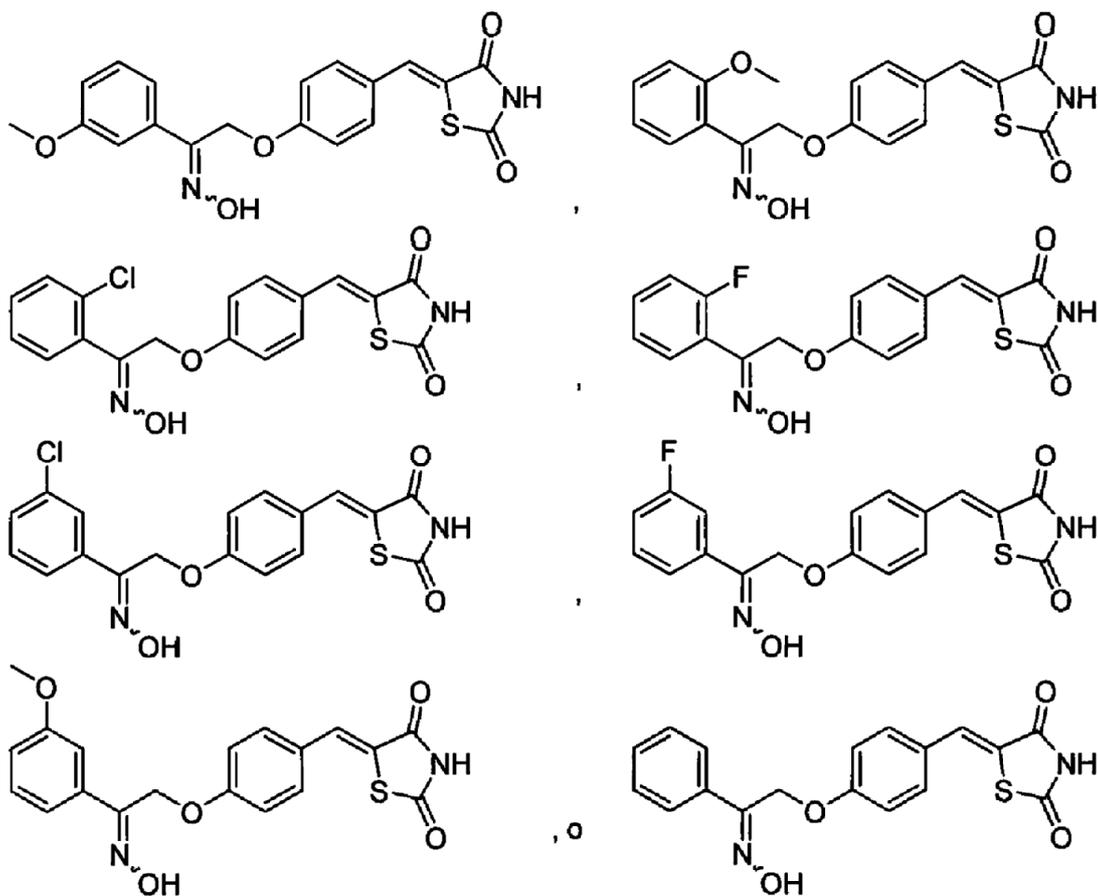
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 2A



30

en la que cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, halo, compuesto alifático, y alcoxi, en el que el compuesto alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre



### Descripción detallada

5 La presente invención proporciona nuevos métodos para la preparación de compuestos de tiazolidindiona que tienen actividad PPAR $\gamma$  reducida.

Tal como se utiliza en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

10

### I. DEFINICIONES

15 Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos de la versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>a</sup> Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "Advanced Organic Chemistry" de March, 5<sup>a</sup> edición, Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

20 Como se describe en el presente documento, "grupo protector" se refiere a un resto o funcionalidad que se introduce en una molécula por modificación química de un grupo funcional con el fin de obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. Los grupos protectores convencionales se describen en Greene y Wuts: "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene, 4<sup>a</sup> Ed, Wuts, PGM y Greene, TW, Wiley-Interscience, Nueva York: 2006.

25 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra en general anteriormente, o como se ejemplifica por las clases, subclasses, y especies de la invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refieren a un resto -OH.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alifático" abarca los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece a continuación.

Tal como se utiliza 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.

Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, 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, cicloalifáticos [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático), (cicloalifático) carbonilo, o (heterocicloalifático) carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquil) carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil) carbonilamino, (heterocicloalquilalquilo) carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo heteroaralquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático, o amino heterocicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO<sub>2</sub>-], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, oxi cicloalifático, oxi heterocicloalifático, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, o hidroxiloxi. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilos sustituidos incluyen carboxialquilo (tal como HOOC-alquilo, alcoxycarbonilalquilo, y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, aralquilo, alquilo (alcoxiarilo) alquilo, (sulfonilamino) (tal como (alquil-SO<sub>2</sub>-amino) alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, alquilo (cicloalifático), o haloalquilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "alqueno" 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. Al igual que el grupo alquilo, un grupo alqueno puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alqueno incluyen, pero no se limitan a alilo, isoprenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo. Un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifáticos [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático), (cicloalifático) carbonilo, o (heterocicloalifático) carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquil) carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil) carbonilamino, (heterocicloalquilalquilo) carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo heteroaralquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático, amino heterocicloalifático, o sulfonilamino alifático], sulfonilo [por ejemplo, alquilo-SO<sub>2</sub>-, cicloalifático-SO<sub>2</sub>- o aril-SO<sub>2</sub>-], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, oxi cicloalifático, oxi heterocicloalifático, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, o hidroxiloxi. Sin limitación, algunos ejemplos de alquenos sustituidos incluyen cianoalqueno, alcoxialqueno, acilalqueno, hidroxialqueno, aralqueno, (alcoxiarilo) alqueno, (sulfonilamino) alqueno (tal como (alquil-SO<sub>2</sub>-amino) alqueno), aminoalqueno, amidoalqueno, alqueno (cicloalifático), o haloalqueno.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "alquino" 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 alquino puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquino incluyen, pero no se limitan a, propargilo y butinilo. Un grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como aroilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxiloxi, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático o sulfanilo cicloalifático], sulfinilo [por ejemplo, sulfinilo alifático o sulfinilo cicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO<sub>2</sub>-, amino alifático-SO<sub>2</sub>- o cicloalifático-SO<sub>2</sub>-], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil) carbonilamino, (cicloalquilalquilo) carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, alcoxycarbonilo, 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.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "amido" abarca tanto "aminocarbonilo" como "carbonilamino". Estos términos cuando se usan solos o en relación con otro grupo se refieren a un grupo amido tal como -N(R<sup>X</sup>)-C(O)-R<sup>Y</sup> o -C(O)-N(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>, cuando se usa terminalmente, y -C(O)-N(R<sup>X</sup>)- o -N(R<sup>X</sup>)-C(O)- cuando se usa internamente, en las que R<sup>X</sup> y R<sup>Y</sup> pueden ser alifáticos, cicloalifáticos, arilo, aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo o heteroaralifático. Los ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tales como alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), (heterocicloalifático) amido, (heteroaralquilo) amido, (heteroaril) amido, (heterocicloalquilo) alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil) alquilamido, o cicloalquilamido.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a -NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup> en la que cada uno de R<sup>X</sup> y R<sup>Y</sup> es independientemente hidrógeno, compuesto alifático, cicloalifático, (cicloalifático) alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático) alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo (alifático), (cicloalifático) carbonilo, carbonilo ((cicloalifático) alifático), arilcarbonilo, (aralifático) carbonilo, (heterocicloalifático) carbonilo, carbonilo ((heterocicloalifático) alifático), (heteroaril) carbonilo, o (heteroaralifático) carbonilo, cada uno de los cuales se define en el presente documento y está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos amino incluyen alquilamino, dialquilamino, o arilamino. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), está representado por -NR<sup>X</sup>-, en la que R<sup>X</sup> tiene el mismo significado como se define anteriormente.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos (por ejemplo, fenilo); bicíclicos (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclicos (por ejemplo, fluorenilo, tetrahydrofluorenilo, o tetrahidroantraceno, antraceno) en los que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en un sistema 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<sub>4-8</sub>. Un grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen compuestos alifáticos [por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquino]; cicloalifático; alifático (cicloalifático); heterocicloalifático; alifático (heterocicloalifático); arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático) oxo; (heterocicloalifático) oxo; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático) oxo; (heteroaralifático) oxo; aroilo; heteroarilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzocondensado); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático); (cicloalifático) carbonilo; carbonilo ((cicloalifático) alifático); (aralifático) carbonilo; (heterocicloalifático) carbonilo; carbonilo ((heterocicloalifático) alifático); o carbonilo (heteroaralifático)]; sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO<sub>2</sub>- o amino-SO<sub>2</sub>-]; sulfino [por ejemplo, alifático-S(O)- o cicloalifáticos-S(O)-]; sulfanilo [por ejemplo, alifático-S-]; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamilo; sulfamida; o carbamilo. Como alternativa, un grupo arilo puede ser no sustituido.

Ejemplos no limitantes de arilos sustituidos incluyen haloarilo [por ejemplo, mono-, di (como *p*, *m*-dihaloarilo), y (trihalo) arilo]; (carboxi) arilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil) arilo, ((aralquilo) carboniloxi) arilo, y (alcoxicarbonil) arilo]; (amido) arilo [por ejemplo, (aminocarbonil) arilo, (((alquilamino) alquil) aminocarbonil) arilo, (alquilcarbonilo) aminoarilo, (arilaminocarbonilo) arilo, y (((heteroaril) amino) carbonil) arilo]; aminoarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil) amino) arilo o ((dialquil) amino) arilo]; (cianoalquilo) arilo; aril (alcoxi); (sulfamilo) arilo [por ejemplo, (aminosulfonil) arilo]; (alquilsulfonilo) arilo; (ciano) arilo; (hidroxialquil) arilo; ((alcoxi) alquilo) arilo; (hidroxilo) arilo, ((carboxi) alquil) arilo; (((dialquil) amino) alquil) arilo; (nitroalquilo) arilo; (((alquilsulfonil) amino) alquil) arilo; (carbonil (heterocicloalifático)) arilo; ((alquilsulfonil) alquil) arilo; (cianoalquilo) arilo; (hidroxialquil) arilo; (alquilcarbonilo) arilo; alquilarilo; (trihaloalquilo) arilo; *p*-amino-*m*-alcoxicarbonilarilo; *p*-amino-*m*-cianoarilo; *p*-halo-*m*-aminoarilo; o (*m*-heterocicloalifático)- o -(alquilo) arilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "aralifático" tal como un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>) 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.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>) 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], cicloalifáticos [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], (cicloalquil) alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo) alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aroilo, heteroarilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquilo) carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil) carbonilamino, (heterocicloalquilalquilo) carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o heteroaralquilcarbonilamino], ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamilo, sulfamida, oxo, o carbamilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico" incluye estructuras de 8-12 miembros (por ejemplo, 9, 10, o 11) que forman dos anillos, en el que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas de anillos bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalqueno), bicicloheteroalifáticos, arilos bicíclicos, y heteroarilos bicíclicos.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "cicloalifático" abarca un grupo "cicloalquilo" y un grupo "cicloalqueno", cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece a continuación.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado mono- o bicíclico (condensado o que forma un puente) 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] decilo, biciclo [2.2.2] octilo, adamantilo, o ((aminocarbonil) cicloalquilo) cicloalquilo.

Un grupo "cicloalqueno", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico no aromático de 3 a 10 (por ejemplo, 4-8) átomos de carbono que tienen uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen ciclopenteno, 1,4-ciclohexa-di-enilo, ciclohepteno, cicloocteno, hexahidro-indenilo, octahidro-naftilo, ciclohexeno, ciclopenteno, biciclo [2.2.2] octeno, o biciclo [3.3.1] noneno.

Un grupo cicloalquilo o cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fosfo, 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, 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, carbonilo ((heterocicloalifático) alifático), o carbonilo (heteroaralifático)], ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquilo-SO<sub>2</sub>- y aril-SO<sub>2</sub>-], sulfinilo [por ejemplo, alquilo-S(O)-], sulfanilo [por ejemplo, alquilo-S-], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heterocicloalifático" abarca grupos heterocicloalquilo y grupos heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece a continuación.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo saturado mono- o bicíclico de 3-10 miembros (condensado o que forma un puente) (por ejemplo, mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros), en el que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos). Ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuro, 1,4-dioxolano, 1,4-ditiano, 1,3-dioxolano, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolilo, octahidrobencofuro, octahidrocromeno, octahidrotiocromeno, octahidroindolilo, octahidropiridinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobenceno [b] tiofeno, 2-oxa-biciclo [2.2.2] octilo, 1-aza-biciclo [2.2.2] octilo, 3-aza-biciclo [3.2.1] octilo, y 2,6-dioxo tríciclo [3.3.1.0<sup>3,7</sup>] nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede estar condensado con un resto fenilo para formar estructuras, tales como tetrahidroisoquinolina, que se clasifica como heteroarilos.

Un grupo "heterocicloalqueno", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una estructura de anillo no aromático mono- o bicíclico (por ejemplo, mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros) que tiene uno o más dobles enlaces, y en el que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S). Heterocicloalifáticos monocíclicos y bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fósforo, 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, 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], sulfinilo [por ejemplo, alquilsulfinilo], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

Un grupo "heteroarilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo en el que uno o más de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos) y en el que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en los sistemas de anillo bicíclico o tricíclico es aromático. Un grupo heteroarilo incluye un sistema de anillo benzocondensado que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye benzo condensado con uno o dos restos heterocicloalifáticos de 4 a 8 miembros (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo [b] furilo, benzo [b] tiofeno, 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] tiofeno, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purilo, cinnolilo, quinolilo, quinazolilo, cinnolilo, ftalacilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo, o 1,8-naftiridilo.

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

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

Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo,

alquenilo, o alquinilo]; cicloalifático; alifático (cicloalifático); heterocicloalifático; alifático (heterocicloalifático); arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático) oxo; (heterocicloalifático) oxo; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático) oxo; (heteroaralifático) oxo; aroilo; heteroaróilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de un heteroarilo bicíclico o tricíclico); 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 sulfonilo o aminosulfonilo]; sulfinilo [por ejemplo, alifático sulfinilo]; sulfanilo [por ejemplo, alifático sulfanilo]; nitro; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un heteroarilo puede estar no sustituido.

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, ((alquilcarbonilo) amino) heteroarilo, (((alquil) amino) alquil) aminocarbonilo] heteroarilo, (((heteroaril) amino) carbonil) heteroarilo, (carbonil (heterocicloalifático)) heteroarilo, y ((alquilcarbonilo) amino) heteroarilo]; (cianoalquilo) heteroarilo; heteroarilo (alcoxi); (sulfamoilo) heteroarilo [por ejemplo, (aminosulfonil) heteroarilo]; (sulfonil) heteroarilo [por ejemplo, (alquilsulfonilo) heteroarilo]; (hidroxialquil) heteroarilo; (alcoxialquilo) heteroarilo; (hidroxilo) heteroarilo; ((carboxi) alquil) heteroarilo; (((dialquil) amino) alquil) heteroarilo; (heterocicloalifático) heteroarilo; (cicloalifático) heteroarilo; (nitroalquilo) heteroarilo; (((alquilsulfonil) amino) alquil) heteroarilo; ((alquilsulfonil) alquil) heteroarilo; (cianoalquilo) heteroarilo; (acilo) heteroarilo [por ejemplo, (alquilcarbonilo) heteroarilo]; (alquil) heteroarilo; o (haloalquilo) heteroarilo [por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo].

Un "heteroaralifático (tal como un grupo heteroaralquilo), como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>) que está sustituido con un grupo heteroarilo. "Alifático", "alquilo" y "heteroarilo" se han definido anteriormente.

Un grupo "heteroaralquilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto "alquilo" como "heteroarilo" se han definido anteriormente. Un heteroaralquilo está sustituido opcionalmente 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, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquilo) carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil) carbonilamino, (heterocicloalquilalquilo) carbonilamino carboxi, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "resto cíclico" y "grupo cíclico" se refieren a sistemas de anillo mono-, bi-, y tri-cíclicos que incluyen cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido anteriormente.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico que forma un puente" se refiere a un sistema de anillo bicíclico heterocíclico alifático o sistema de anillo bicíclico cicloalifático en el que los anillos forman un puente. Ejemplos de sistemas de anillo bicíclico que forman un puente incluyen, pero no se limitan a, adamantilo, 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<sup>3,7</sup>] nonilo. Un sistema de anillo bicíclico que forma un puente 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, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquilo) carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil) carbonilamino, (heterocicloalquilalquilo) carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "acilo" se refiere a un grupo formilo o R<sup>X</sup>-C(O)- (por ejemplo, alquil-C(O)-, también conocido como "alquilcarbonilo") en la que R<sup>X</sup> y "alquilo" se han definido anteriormente. Acetilo y pivaloilo son ejemplos de grupos acilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "aroilo" o "heteroaróilo" se refiere a un arilo-C(O)- o un heteroarilo-C(O)-. La porción arilo y heteroarilo del aroilo o heteroaróilo está opcionalmente sustituida como se define anteriormente.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O- en el que "alquilo" se ha definido anteriormente.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "carbamoilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura -O-CO-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup> o -NR<sup>X</sup>-CO-OR<sup>Z</sup>, en las que R<sup>X</sup> y R<sup>Y</sup> se han definido anteriormente y R<sup>Z</sup> pueden ser alifático, arilo,

aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo, o heteroaralifático.

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

5 Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1-3 halógenos. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo  $-\text{CF}_3$ .

10 Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "mercapto" se refiere a  $-\text{SH}$ .

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "sulfo" se refiere a  $-\text{SO}_3\text{H}$  o  $-\text{SO}_3\text{R}^X$  cuando se utiliza terminalmente o  $-\text{S(O)}_3-$  cuando se usa internamente.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura  $-\text{NR}^X-\text{S(O)}_2-\text{NR}^Y\text{R}^Z$  cuando se usa terminalmente y  $-\text{NR}^X-\text{S(O)}_2-\text{NR}^Y-$  cuando se usa internamente, en las que  $\text{R}^X$ ,  $\text{R}^Y$ , y  $\text{R}^Z$  se han definido anteriormente.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "sulfamoilo" se refiere a la estructura  $-\text{OS(O)}_2-\text{NR}^Y\text{R}^Z$  en la que  $\text{R}^Y$  y  $\text{R}^Z$  se han definido anteriormente.

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

25 Tal como se utiliza en el presente documento un grupo "sulfanilo" se refiere a  $-\text{SR}^X$  cuando se usa terminalmente y  $-\text{S-}$  cuando se usa internamente, en la que  $\text{R}^X$  se ha definido anteriormente. Ejemplos de sulfanilos incluyen alifático- $\text{S-}$ , cicloalifático- $\text{S-}$ , aril- $\text{S-}$ , o similares.

30 Tal como se utiliza en el presente documento un grupo "sulfinito" se refiere a  $-\text{S(O)-R}^X$  cuando se usa terminalmente y  $-\text{S(O)-}$  cuando se usa internamente, en la que  $\text{R}^X$  se ha definido anteriormente. Grupos sulfinito a modo de ejemplo incluyen alifático- $\text{S(O)-}$ , arilo- $\text{S(O)-}$ , (cicloalifático (alifático))- $\text{S(O)-}$ , cicloalquilo- $\text{S(O)-}$ , heterocicloalifático- $\text{S(O)-}$ , heteroarilo- $\text{S(O)-}$ , o similares.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "sulfonilo" se refiere a  $-\text{S(O)}_2-\text{R}^X$  cuando se usa terminalmente y  $-\text{S(O)}_2-$  cuando se usa internamente, en la que  $\text{R}^X$  se ha definido anteriormente. Grupos sulfonilo a modo de ejemplo incluyen alifático- $\text{S(O)}_2-$ , arilo- $\text{S(O)}_2-$ , (cicloalifático (alifático))- $\text{S(O)}_2-$ , cicloalifático- $\text{S(O)}_2-$ , heterocicloalifático- $\text{S(O)}_2-$ , heteroaril- $\text{S(O)}_2-$ , (cicloalifático (amido (alifático)))- $\text{S(O)}_2-$  o similares.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "sulfoxi" se refiere a  $-\text{O-SO-R}^X$  o  $-\text{SO-O-R}^X$ , cuando se usa terminalmente y  $-\text{OS(O)-}$  o  $-\text{S(O)-O-}$  cuando se usa internamente, en la que  $\text{R}^X$  se ha definido anteriormente.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "halógeno" o grupo "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, un "alcoxicarbonilo", que está contenido en el término carboxi, utilizado solo o en conexión con otro grupo, se refiere a un grupo tal como alquilo- $\text{OC(O)-}$ .

Tal como se utiliza en el presente documento, un "alcoxilquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como alquilo- $\text{O-}$  alquilo, en el que alquilo se ha definido anteriormente.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, un "carbonilo" se refiere a  $-\text{C(O)-}$ .

Tal como se utiliza en el presente documento, un "oxo" se refiere a  $=\text{O}$ .

55 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "fosfo" se refiere a fosfinatos y fosfonatos. Ejemplos de fosfinatos y fosfonatos incluyen  $-\text{P(O)(R}^P)_2$ , en la que  $\text{R}^P$  es alifático, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, (cicloalifático) oxi, (heterocicloalifático) oxi arilo, heteroarilo, cicloalifático o amino.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "aminoalquilo" se refiere a la estructura  $(\text{R}^X)_2\text{N-}$ alquil-.

60 Tal como se utiliza en el presente documento, un "cianoalquilo" se refiere a la estructura  $(\text{NC-})$ alquil-.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "urea" se refiere a la estructura  $-\text{NR}^X-\text{CO}-\text{NR}^Y\text{R}^Z$  y un grupo "tiourea" se refiere a la estructura  $-\text{NR}^X-\text{CS}-\text{NR}^Y\text{R}^Z$  cuando se usa terminalmente y  $-\text{NR}^X-\text{CO}-\text{NR}^Y-$  o  $-\text{NR}^X-\text{CS}-\text{NR}^Y-$  cuando se usa internamente, en la que  $\text{R}^X$ ,  $\text{R}^Y$ , y  $\text{R}^Z$  se han definido anteriormente.

65 Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "guanidina" se refiere a la estructura  $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}^X\text{R}^Y))\text{N}(\text{R}^X\text{R}^Y)$

o  $-NR^X-C(=NR^X)NR^X R^Y$  en la que  $R^X$  y  $R^Y$  se han definido anteriormente.

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

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

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

15 Los términos "terminalmente" e "internamente" se refieren a la ubicación de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente en el extremo del sustituyente sin más uniones al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir,  $R^X O(O) C$ -alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi utilizado terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en el medio de un sustituyente de la estructura química. Alquilarboxi (por ejemplo, alquilo- $C(O)O$ - o alquil- $OC(O)$ -) y alquilarboxiarilo (por ejemplo, alquilo- $C(O)O$ -arilo o alquil- $O(CO)$ -alquilo) son ejemplos de grupos carboxi utilizados internamente.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático lineal o ramificado (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenoilo o grupos alquinoilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura  $-[CH_2]_v-$ , en la que  $v$  es 1-12. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o más grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura  $-[CQQ]_v-$  en la que  $Q$  es independientemente un hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo,  $Q$  será un grupo alifático en al menos un caso. El término cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenoilo, y cadenas de alquinoilo, en las que alquilo, alquenoilo, y alquinoilo se definen anteriormente.

30 La frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra en general anteriormente, o como se ejemplifica por las clases, subclases, y especies de la invención. Como se describe en este documento, las variables  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , y otras variables que figuran en la Fórmula que se describe en este documento abarcan grupos específicos, tales como alquilo y arilo. A menos que se indique lo contrario, cada uno de los grupos específicos para las variables  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , y otras variables contenidas en el mismo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Cada sustituyente de un grupo específico además está opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, cicloalifático, heterocicloalifático, heteroarilo, haloalquilo, y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede estar sustituido con alquilsulfanilo y el alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Como ejemplo adicional, la porción cicloalquilo de un carbonilamino (cicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituida con uno a tres de halo, ciano, alcoxi, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el átomo(s) a los que están unidos.

45 En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se han descrito anteriormente en las definiciones y más adelante en la descripción de los compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada pueda estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual 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 de anillo espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como reconocerán los expertos en la materia, las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son aquellas combinaciones que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

55 La frase "estable o químicamente factible", como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines revelados en este documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente 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.

60 Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad eficaz" se define como la cantidad necesaria para conferir un efecto terapéutico sobre el paciente tratado, y normalmente se determina basándose en la edad, el área de superficie, el peso y el estado del paciente. La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basado en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe por Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966). El área de la superficie corporal se puede determinar aproximadamente a partir de

la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). Tal como se utiliza en el presente documento, "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

- 5 A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, 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 las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende que incluyan compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución del hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos.

Las estructuras químicas y la nomenclatura se derivan de ChemDraw, versión 11.0.1, Cambridge, MA.

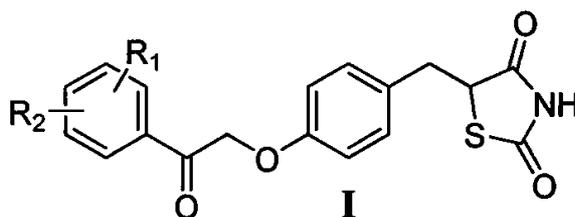
## 20 II. Abreviaturas de uso general

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

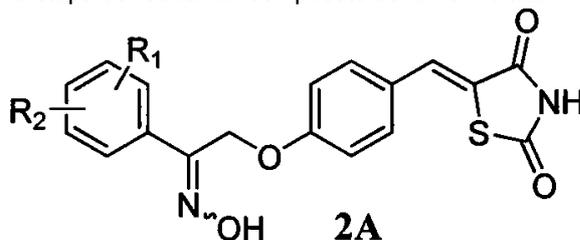
	PG	grupo protector
	LG	grupo saliente
25	DCM	diclorometano
	Ac	acetilo
	DMF	dimetilformamida
	EtOAc	acetato de etilo
	DMSO	dimetilsulfóxido
30	MeCN	acetonitrilo
	TCA	ácido tricloroacético
	ATP	trifosfato de adenosina
	EtOH	etanol
	Ph	fenilo
35	Me	metilo
	Et	etilo
	Bu	butilo
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinasulfónico
40	BSA	albúmina de suero bovino
	DTT	ditiotreitól
	MOPS	ácido 4-morfolinopropanosulfónico
	RMN	resonancia magnética nuclear
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
45	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	TLC	cromatografía de capa fina
	rt	tiempo de retención
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	Ms	mesilo
50	Ts	tosilo
	Tf	trifilo
	Bs	besilo
	Ns	nosilo
	Cbz	carboxibencilo
55	Moz	<i>p</i> -metoxibencil carbonilo
	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	Fmoc	9-fluorenilmetiloxicarbonilo
	Bz	benzoilo
	Bn	bencilo
60	PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
	DMPM	3,4-dimetoxibencilo
	PMP	<i>p</i> -metoxifenilo

## 65 III. Métodos para sintetizar compuestos de fórmula I

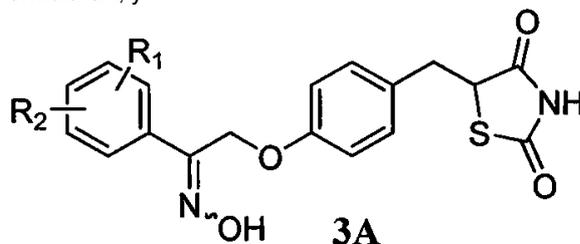
Un aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona independientemente entre H, halo, compuesto alifático, y alcoxi, en el que el compuesto alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo; que comprende la etapa de reducir un compuesto de la Fórmula 2A:



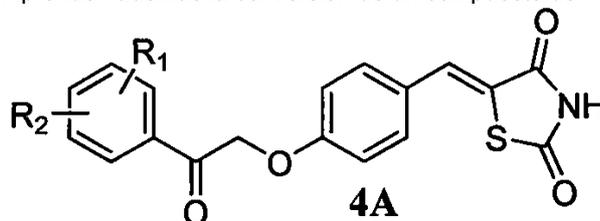
para formar un compuesto de Fórmula 3A; y



10

convertir el compuesto de Fórmula 3A en un compuesto de Fórmula I.

Algunas implementaciones comprenden además la conversión de un compuesto de Fórmula 4A

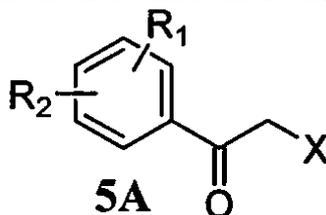


15

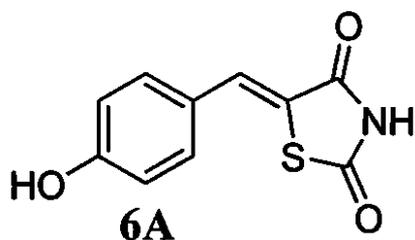
en un compuesto de Fórmula 2A.

20 Otras implementaciones comprenden además tratar el compuesto de Fórmula 4A con un reactivo que comprende  $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{HONH}_2$ ,  $\text{TMSNHOTMS}$ ,  $(\text{H}_2\text{NOH})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ , o cualquier combinación de los mismos para generar el compuesto de la Fórmula 2A.

Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5A



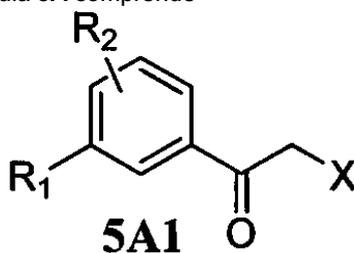
25 en la que X es un grupo saliente, con el compuesto de la Fórmula 6A



para formar un compuesto de Fórmula 4A.

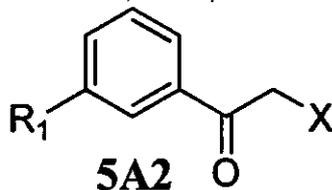
- 5 En algunos métodos, X es un grupo saliente seleccionado entre -Br, -Cl, -I, -OMs, -OTs, -OTf, -OBs, -ONs, -O-tresilato, u -OPO(OR<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, en el que cada R<sub>4</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o dos de R<sub>4</sub> junto con los átomos de oxígeno y de fósforo a los que están unidos forman un anillo de 5-7 miembros.

En otros métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



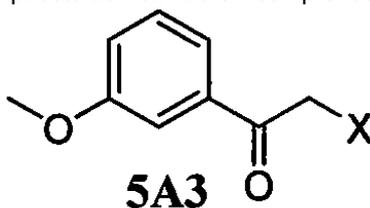
10

en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo. En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



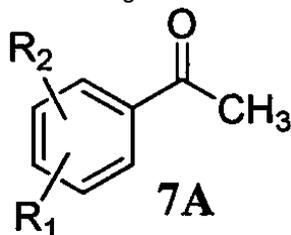
15

en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo. En otros métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



20

Algunas implementaciones comprenden además la halogenación de un compuesto de Fórmula 7A



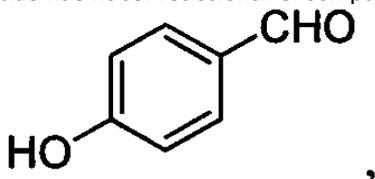
para formar un compuesto de Fórmula 5A.

25

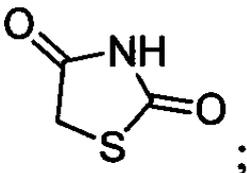
En algunos métodos, R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo. Por ejemplo, R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H. En otros ejemplos, R<sub>1</sub> se selecciona entre metoxi, etoxi, o propoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

En otros métodos, X se selecciona entre -Br y -Cl.

Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar el compuesto de 4-hidroxibenzaldehído,



5 con el compuesto de tiazolidin-2,4-diona,

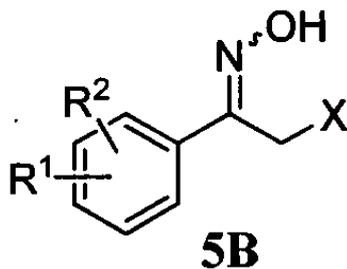


10 en condiciones de condensación para formar un compuesto de la Fórmula 6A.

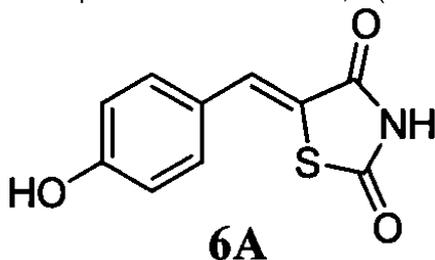
Algunas implementaciones comprenden además tratar el compuesto de Fórmula 2A con un reactivo que comprende  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{KBH}_4$ , o cualquier combinación de los mismos y un catalizador que comprende  $\text{CoCl}_2$  para formar el compuesto de Fórmula 3A.

15 Y, algunas implementaciones comprenden además tratar el compuesto de Fórmula 3A con un ácido acuoso para formar el compuesto de Fórmula I. En algunos métodos, el ácido acuoso comprende HCl acuoso o  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso.

Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5B

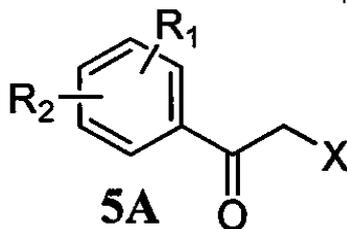


20 en la que X es un grupo saliente, con un compuesto de la Fórmula 6A, 5-(4-hidroxibenciliden) tiazolidin-2,4-diona,



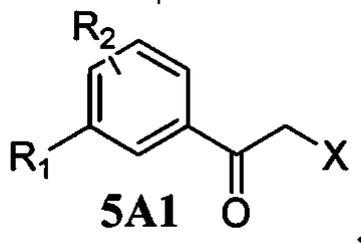
25 para formar un compuesto de Fórmula 2A.

Algunas implementaciones comprenden además la conversión de un compuesto de Fórmula 5A



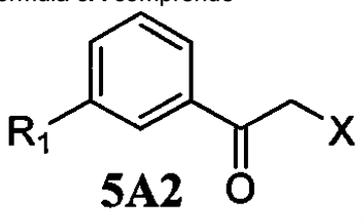
30 para formar un compuesto de Fórmula 5B.

En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



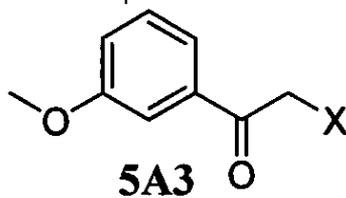
5 en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo.

En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



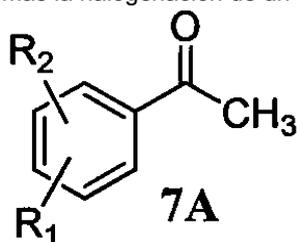
10 en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

En otros métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



15

Algunas implementaciones comprenden además la halogenación de un compuesto de Fórmula 7A



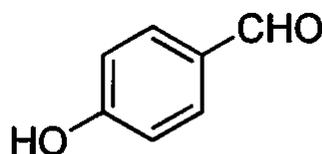
20 para formar un compuesto de Fórmula 5A.

En algunos métodos, R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo. Por ejemplo, R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H. En otros métodos, R<sub>1</sub> se selecciona entre metoxi, etoxi, o propoxi, cualquiera de los

25 cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

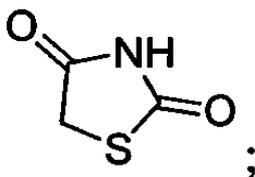
En otros métodos, X se selecciona entre -Br y -Cl.

Algunas implementaciones además comprenden hacer reaccionar el compuesto



30

con el compuesto

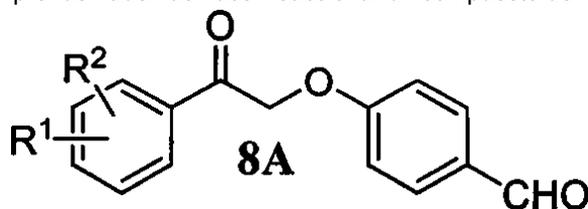


5 en condiciones de condensación para formar un compuesto de la Fórmula 6A.

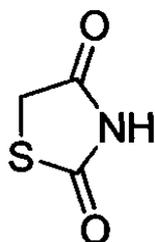
Algunas implementaciones comprenden además tratar el compuesto de Fórmula 2A, con un reactivo que comprende NaBH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub>, KBH<sub>4</sub>, o cualquier combinación de los mismos y un catalizador que comprende CoCl<sub>2</sub> para formar el compuesto de Fórmula 3A.

10 Algunas implementaciones comprenden además tratar el compuesto de Fórmula 3A con un ácido acuoso para formar un compuesto de Fórmula I. En algunos métodos, el ácido acuoso comprende HCl acuoso o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso.

Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 8A

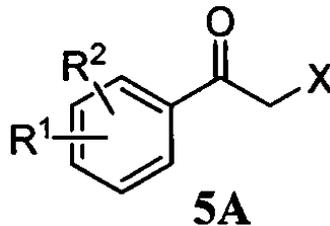


15 con el compuesto



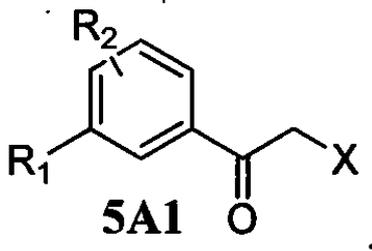
20 en condiciones de condensación para formar un compuesto de Fórmula 4A.

Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5A



25 con 4-hidroxibenzaldehído para formar un compuesto de Fórmula 8A.

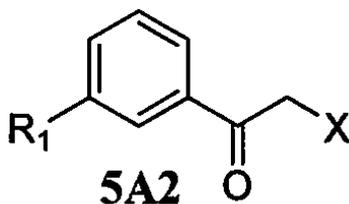
En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



30 en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido

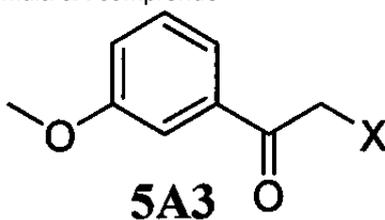
con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo.

En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



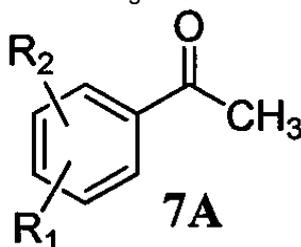
5 en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

En otros métodos, el compuesto de Fórmula 5A comprende



10

Algunas implementaciones comprenden además la halogenación de un compuesto de Fórmula 7A



15

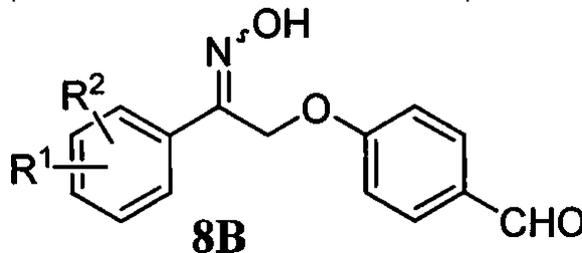
para formar un compuesto de Fórmula 5A.

En algunos métodos, R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo. En otros métodos, R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H. Y, en algunos métodos, R<sub>1</sub> se selecciona entre metoxi, etoxi, o propoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

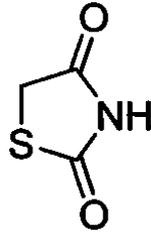
20

En algunos métodos, X se selecciona entre -Br y -Cl.

25 Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 8B

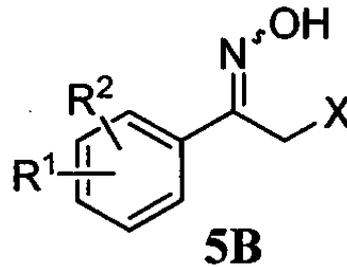


con el compuesto



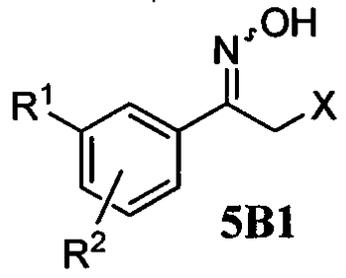
para generar el compuesto de Fórmula 2A.

- 5 Algunas implementaciones comprenden además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5B



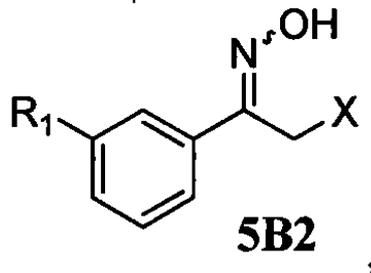
con 4-hidroxibenzaldehído para formar un compuesto de Fórmula 8B.

- 10 En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5B comprende



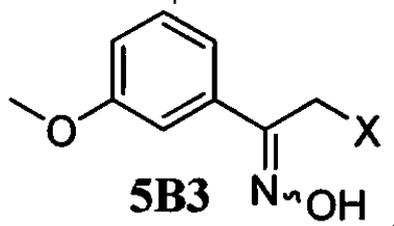
en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo.

- 15 En otros métodos, el compuesto de Fórmula 5B comprende

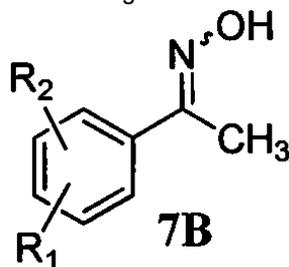


- 20 en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

En algunos métodos, el compuesto de Fórmula 5B comprende



Algunas implementaciones comprenden además la halogenación de un compuesto de Fórmula 7B



para formar un compuesto de Fórmula 5B.

5

En algunos métodos, R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H o halo. Por ejemplo, R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, y R<sub>2</sub> es -H. O, R<sub>1</sub> se selecciona entre metoxi, etoxi o propoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

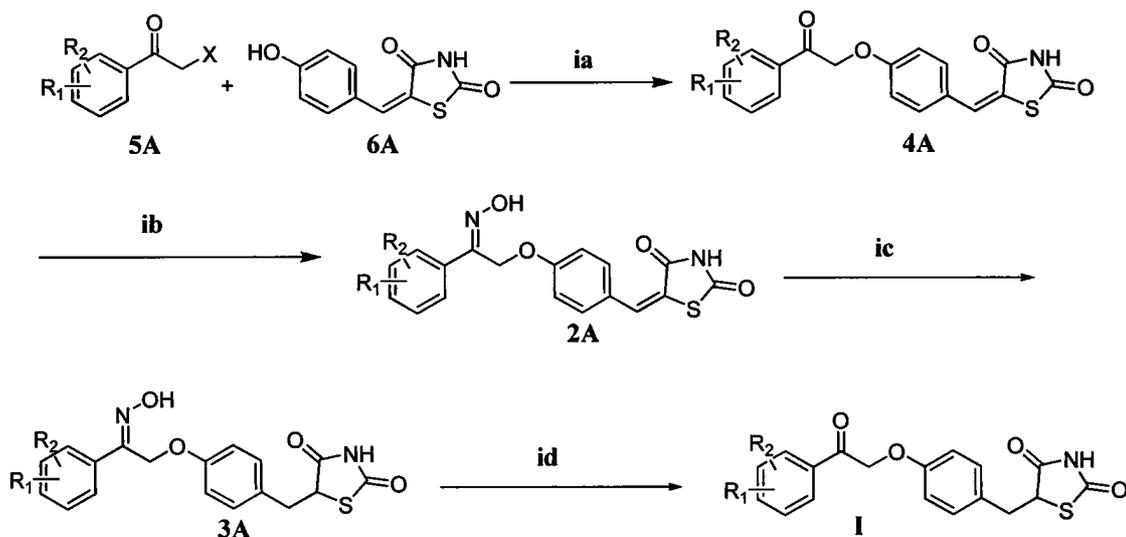
10

En otros métodos, X se selecciona entre -Br y -Cl.

#### IV. EJEMPLOS DE SÍNTESIS

15 Los siguientes esquemas de síntesis representan realizaciones de ejemplo de la presente invención:

Esquema 1:



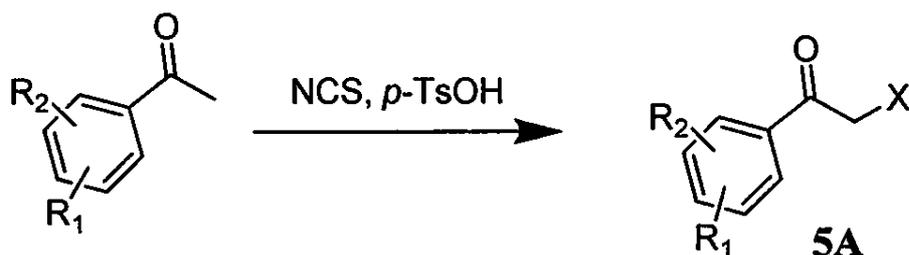
20 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X se han definido anteriormente.

En la etapa **ia**, materiales de partida 5A y 6A se hacen reaccionar en condiciones de alquilación (por ejemplo, KO<sup>t</sup>Bu en DMSO) para generar el intermedio 4A. El intermedio 4A se convierte en el correspondiente intermedio de oxima 2A en la etapa **ib**. El intermedio 2A se reduce para generar el intermedio 3A en la etapa **ic**, y el intermedio 3A se convierte en un compuesto de Fórmula I en la etapa **id**.

25

En algunas realizaciones, el material de partida 5A se genera de acuerdo con el Esquema 1A.

Esquema 1A:



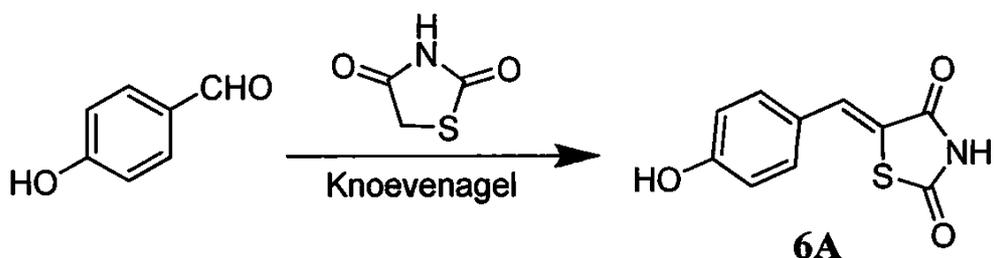
en la que  $X$  es  $-Cl$ .

5

En el Esquema 1A, la acetofenona se somete a halogenación para generar el material de partida **5A**.

En varias formas de realización, el material de partida **6A** se genera de acuerdo con el Esquema 1B, a continuación:

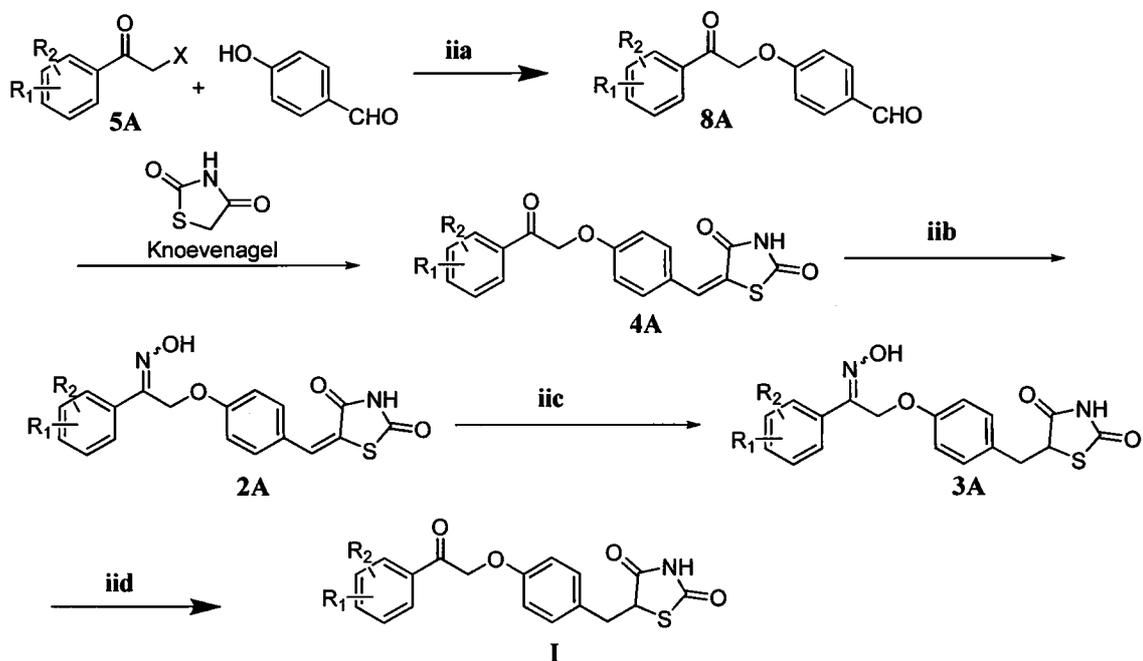
Esquema 1B:



10

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I se genera de acuerdo con el Esquema 2.

Esquema 2:



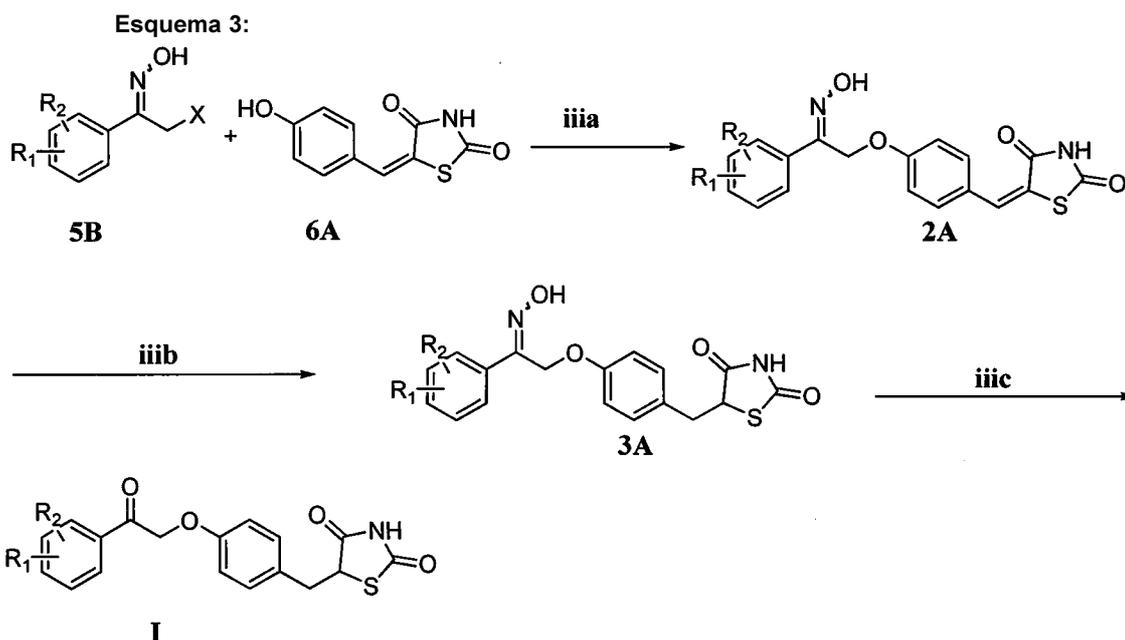
15

en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X$  se han definido anteriormente.

En la etapa **iia**, el material de partida **5A** y el 4-hidroxibenzaldehído se hacen reaccionar en condiciones de alquilación (por ejemplo,  $KOtBu$  en  $DMSO$ ) para generar el intermedio **8A**. El intermedio **8A** se convierte al intermedio **4A**, y, en la etapa **iib**, el intermedio **4A** se convierte en el correspondiente intermedio de oxima **2A**. En la etapa **iic**, el intermedio de oxima **2A** se somete a reducción para generar el intermedio **3A**, que posteriormente se convierte a un compuesto de Fórmula I en la etapa **iid**.

En algunas formas de realización, se genera el compuesto de Fórmula I de acuerdo con el Esquema 3.

25

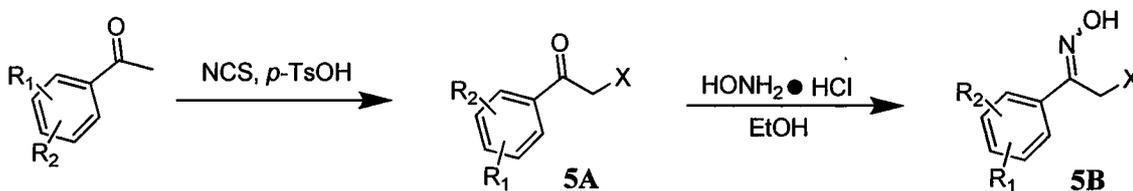


en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $X$  se han definido anteriormente.

- 5 En la etapa iiiia, los materiales de partida **5A** y **6A** se hacen reaccionar en condiciones de alquilación (por ejemplo,  $\text{KO}^t\text{Bu}$  en  $\text{DMSO}$ ) para generar el intermedio **2A**, que se somete a reducción en la etapa iiib para generar el intermedio **3A**. El intermedio **3A** se convierte entonces en un compuesto de Fórmula I en la etapa iiic.

- 10 En algunas realizaciones, el material de partida **5B** se genera de acuerdo con el Esquema 3A.

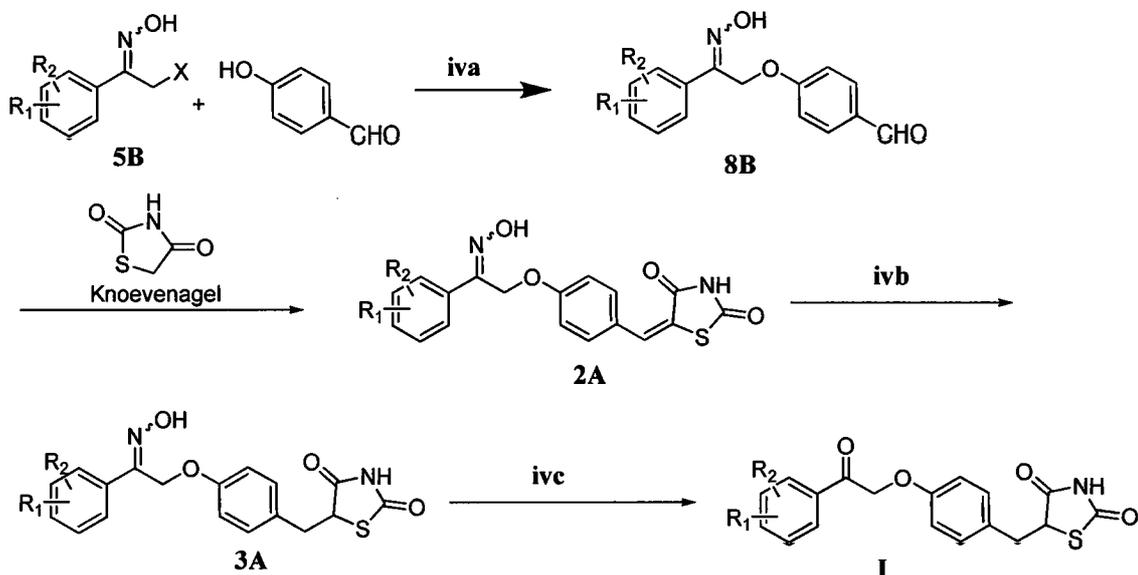
**Esquema 3A:**



en la que  $X$  es  $-\text{Cl}$ .

- 15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se genera de acuerdo con el Esquema 4.

**Esquema 4A:**

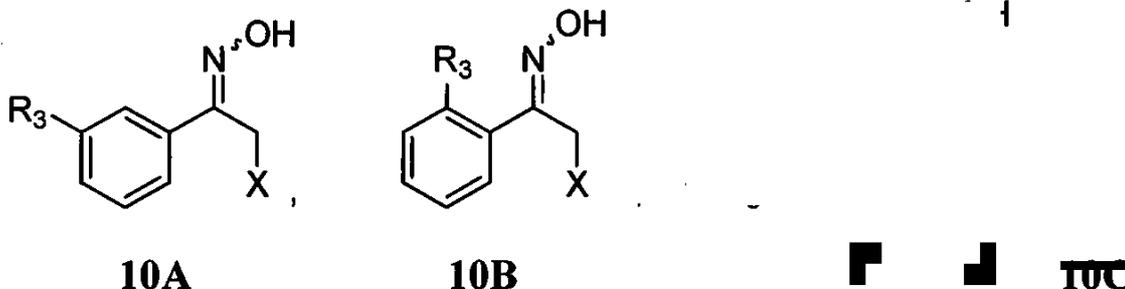


En la etapa **iva**, el material de partida **5B** y el 4-hidroxibenzaldehído se hacen reaccionar en condiciones de alquilación (por ejemplo, KO<sup>t</sup>Bu en DMSO) para generar el intermedio **8B**. El intermedio **8B** se convierte al intermedio **2A**, y, en la etapa **ivb**, el intermedio **2A** se somete a reducción para generar el compuesto intermedio **3A**, que posteriormente se convierte a un compuesto de Fórmula I en la etapa **ivc**.

5

**V. Nuevos compuestos**

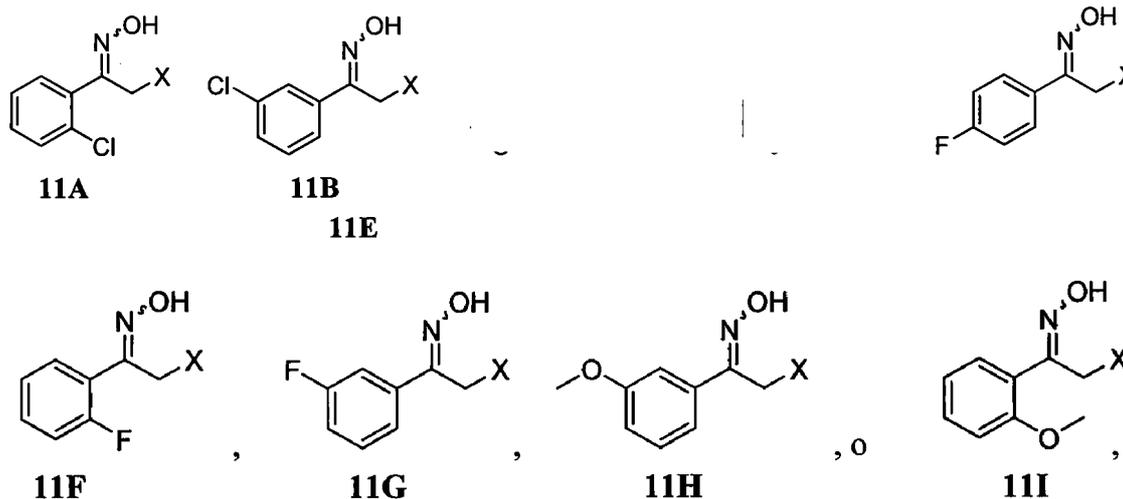
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **10A**, **10B**, o **10C**



10

en la que R<sub>3</sub> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, o alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo; y X es un grupo saliente, como se ha definido anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **11A**, **11B**, **11E**, **11F**, **11G**, **11H**, o **11I**

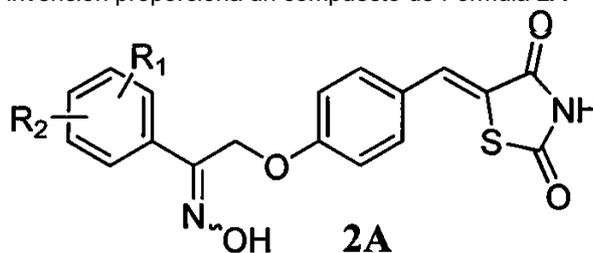


15

en la que X es un grupo saliente, como se ha definido anteriormente.

20

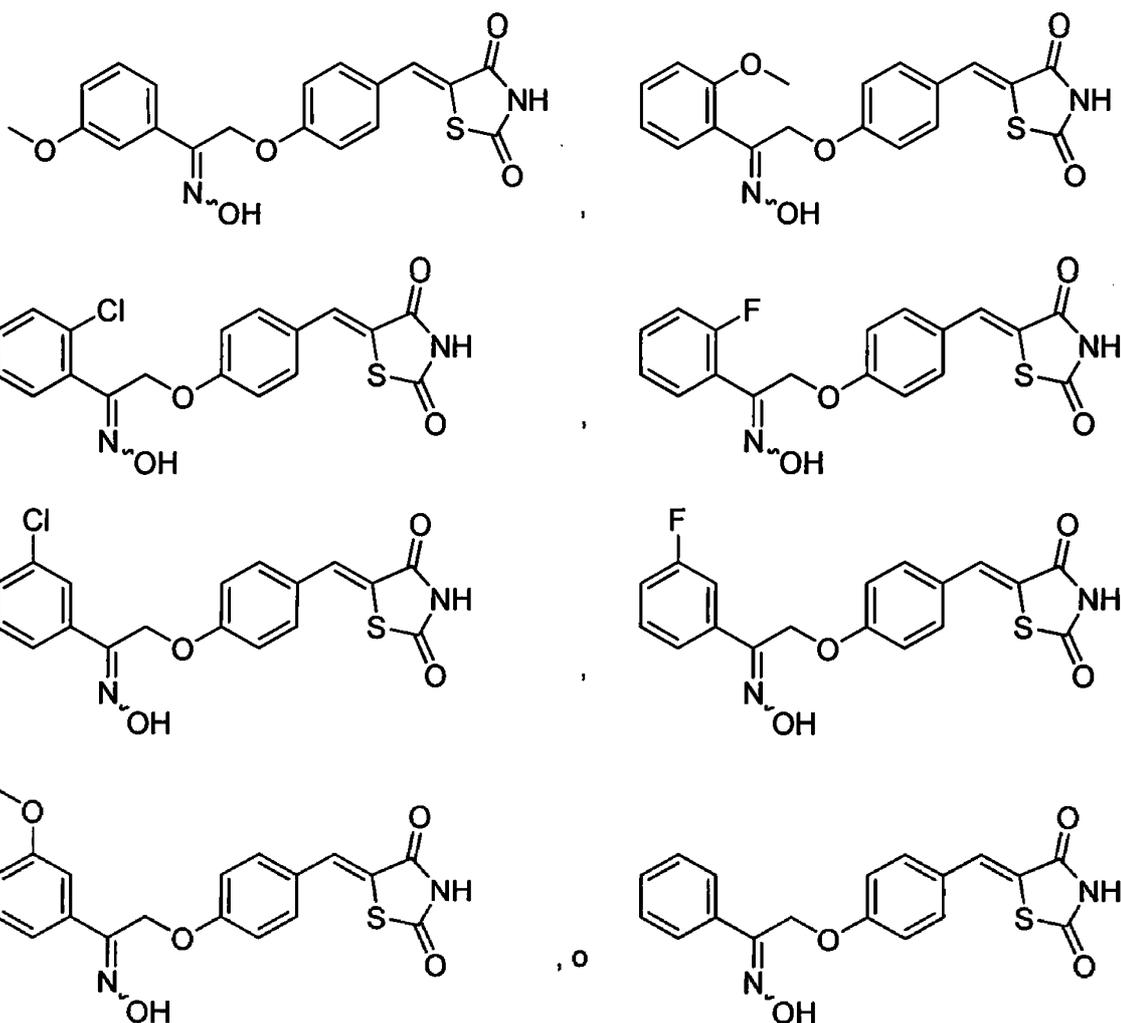
Y, otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **2A**



25

en la que cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, halo, compuesto alifático, y alcoxi, en el que el compuesto alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo.

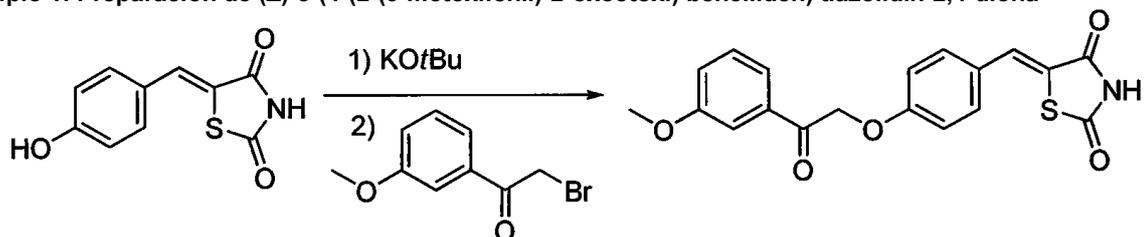
En varias formas de realización, el compuesto de Fórmula **2A** se selecciona entre



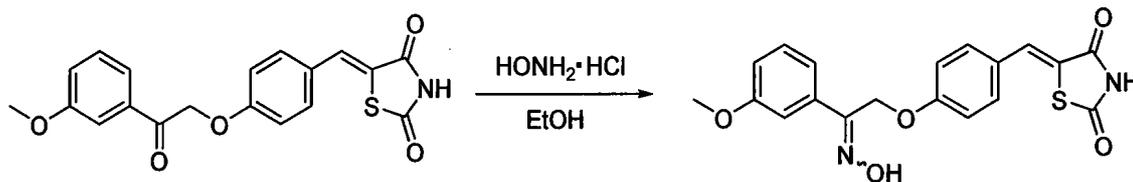
5

## 10 VI. EJEMPLOS

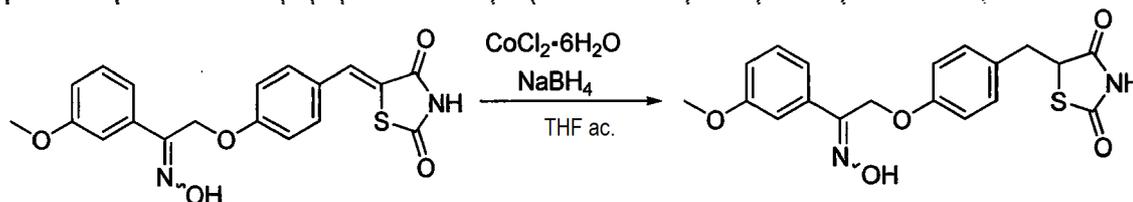
## Ejemplo 1: Preparación de (Z)-5-(4-(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi)benzylidene) tiazolidin-2,4-diona



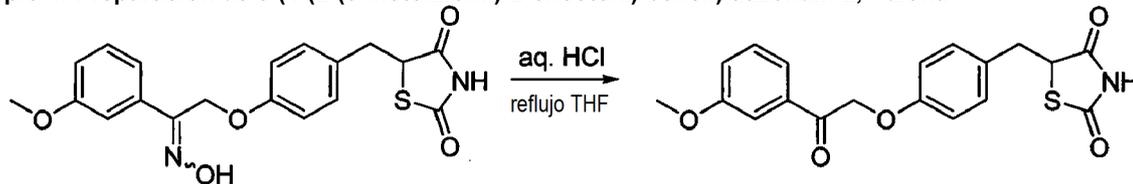
- 15 A una solución en agitación de 5-(4-hidroxibencil) tiazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,4 mmol) en DMSO (2 ml), se añadió *tert*-butóxido de potasio (106 mg, 0,941 mmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. A continuación se añadió 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (100 mg, 0,5 mmol) a la mezcla. Después de 2 horas, la LCMS mostró que la reacción era completa. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre
- 20  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se evaporaron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en una columna pequeña RediSep, eluyendo con el 0-10 % acetona/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar 70 mg de 5-[4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi] benzil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona como un sólido de color amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,49 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 4H), 7,24 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,66 (s, 2H), (3,80 (s, 3H). HPLC: 3,969 min, 61 % de área a 2540 nm; 3,969 min, 62 % de área a 210 nm MS (ESI) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$ .  $m/z$  368,4 (M-H) $^-$ .
- 25

**Ejemplo 2: Preparación de ácido (5Z)-5-(4-(2-(hidroxiimino)-2-(3-metoxifenil) etoxi) benciliden) tiazolidin-2,4-diona**

5 Una suspensión en agitación de ácido (5Z) 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi] benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (1,42 g, 3,84 mmol; Proveedor = Kalexsyn; Lote = 1003-TTP-149) en THF (15 ml) se calentó con una pistola de calor - no hay solución. Se añadió DMF (5 ml) y se calentó - no hay solución. Se añadió otros 5 ml de DMF y se calienta hasta que todos los sólidos se disolvieron. Se añadió el clorhidrato de hidroxilamina en porciones. Se añadió HONH<sub>2</sub> · HCl (100 mg) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La HPLC mostró una relación de aproximadamente 2:1 SM:pd. Se añadió 100 mg de HONH<sub>2</sub> · HCl. Después de 4 horas hubo pocos cambios en la HPLC. Se añadió 100 mg de HONH<sub>2</sub> · HCl y se dejó en agitación durante el fin de semana. La reacción se completó. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y KHSO<sub>4</sub> 1 M (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a vacío para dar 1,34 g de sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,53 (s a, 1H), 12,02 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). HPLC: 3,690 min, 10 % de área, y 3,788 min, 89 % de área a 210 nm; 3,690 min, 6 % de área, y 3,789 min, 94 % de área a 254 nm. MS (ESI) para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S *m/z* 383,3 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 3: Preparación de 5-(4-(2-(hidroxiimino)-2-(3-metoxifenil) etoxi) bencil) tiazolidin-2,4-diona**

A una suspensión en agitación de ácido (5Z)-5-(4 -{[(2Z)-2-(hidroxiimino)-2-(3-metoxifenil) etil] oxil} benciliden)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (815 mg, 2,12 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (15 ml) se le añadió cloruro de cobalto hexahidratado (2 mg) y 2,2'-bipiridina (8 mg). Se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió NaBH<sub>4</sub> en porciones hasta que se observó el color azul profundo característico. Cuando el color se desvaneció para dar una solución de color amarillo/naranja, se añadió NaBH<sub>4</sub> en porciones hasta que persistió color azul profundo. Se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se juzgó completa por HPLC. El pH se ajustó a 6-7 con HOAc, después se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a vacío para dar 780 mg de un sólido de color amarillo claro que se lavó con DCM. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,35 (s a, 1H), 11,04 (s a, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,80 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 9,6, 3,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 14,1, 9,5 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 14,1, 9,5 Hz, 1H). HPLC: 3,513 min, 15 % de área, y 3,610 min, 77 % de área a 210 nm; 3,513 min, 11 % de área, y 3,610 min, 89 % de área a 254 nm. MS (ESI-) para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. *m/z* 387,2 (M + H)<sup>+</sup>; *m/z* 385,2 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 4: Preparación de 5-(4-(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi) bencil) tiazolidin-2,4-diona**

Una solución en agitación de 5-(4 -{[(2Z)-2-(hidroxiimino)-2-(3-metoxifenil) etil] oxil} bencil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,76 g, 2,0 mmol; Proveedor = Kalexsyn; Lote = 1003-TTP-124) en THF (5 ml) y HCl 6 M (5 ml) se calentó a reflujo. Se produjo poca reacción después de 4 horas a reflujo. Se dejó a reflujo durante toda la noche. La reacción se completa. Se añadió NaOH 2N hasta que la mezcla de reacción estaba a aproximadamente pH 8-9. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a vacío para dar un sólido amarillo claro aceitoso. Este material se trató con el 5 % de MeOH/DCM (10 ml) y los sólidos blancos resultantes se recogieron mediante filtración por succión y se secaron para proporcionar 495 mg de producto final. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,03 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,88 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 14,1, 9,3 Hz, 1H). HPLC: 3,782 min, 93 % de área a

210 nm; 3,785 min 100 % de área a 254 nm. MS (ESI-) para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S. *m/z* 370,1 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 5: Ensayos

#### 5 Ensayos para medir la activación del receptor PPAR $\gamma$ reducido

Aunque en general se cree que la activación del receptor PPAR $\gamma$  es un criterio de selección para seleccionar moléculas que puedan tener farmacología anti-diabética y sensibilizante a la insulina, esta invención ha descubierto que la activación de este receptor debería ser un criterio de selección negativa. Las moléculas se seleccionarán a partir de este espacio químico, ya que tienen una activación reducida de PPAR $\gamma$ , no solo selectiva. Los compuestos óptimos tienen al menos una reducción de potencia de 10 veces en comparación con la pioglitazona y menos del 50 % de la activación completa producida por la rosiglitazona en los ensayos realizados *in vitro* para la transactivación del receptor PPAR $\gamma$ . Los ensayos se llevaron a cabo por primera evaluación de las interacciones directas de las moléculas con el dominio de unión al ligando de PPAR $\gamma$ . Esto se puede realizar con un kit de interacción comercial que mide la interacción directa por fluorescencia usando rosiglitazona como control positivo. Otros ensayos se pueden llevar a cabo de una manera similar a la descrita por 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 utilizan luciferasa como molécula informadora como en Vosper et al. [Vosper, H., Khoufoli, GA, Palmer, CN (2003) The peroxisome proliferators activated receptor  $\gamma$  is required for the differentiation of THP-1 monocytic cells by phorbol ester. *Nuclear Receptor* 1:9]. Reservas de compuesto se disolvieron en DMSO y se añadieron a los cultivos celulares a concentraciones finales de 0,1 a 100  $\mu$ M y la activación relativa se calcula como inducción del gen indicador (luciferasa), corregida en función de la expresión del plásmido de control (que codifica para la galactosidasa). La pioglitazona y la rosiglitazona se utilizarán como compuestos de referencia como se ha descrito anteriormente.

Además de mostrar la reducción de la activación del receptor de PPAR $\gamma$  *in vitro*, los compuestos no producen una activación significativa de los receptores en animales. Los compuestos dosificados para su efecto completo para las acciones de sensibilización a la insulina *in vivo* (véase más adelante) no aumentarán la activación de PPAR $\gamma$  en el hígado, medido por la expresión de P2, un biomarcador de la adipogénesis ectópica en el hígado [Matsusue K, Haluzik M, Lambert G, Yim SH, Oksana Gavrilova O, Ward, JM, Brewer B, Reitman ML, González FJ. Interrupción (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 hacen aumentar una expresión P2 en estas condiciones.

La farmacología de sensibilización a la insulina y anti-diabética se miden en ratones KKA $\gamma$  como se ha informado anteriormente [Hofmann, C., Lornez, K., y Colca, JR (1991). Glucose transport deficiency corrected by treatment with the oral antihyperglycemic agent Pioglitazone. *Endocrinology*, 129:1915-1925]. Los compuestos se formulan en el 1 % de carboximetilcelulosa de sodio, y el 0,01 % de Tween 20 y se dosificaron diariamente por sonda oral. Después de 4 días de tratamiento una vez al día, se toman muestras de sangre del seno retro-orbital y se analizó la glucosa, los triglicéridos y la insulina como se describe en Hofmann et al. Las dosis de los compuestos que producen al menos el 80 % de la máxima disminución de glucosa, triglicéridos e insulina no aumentará significativamente la expresión de P2 en el hígado de estos ratones.

#### Medición de la activación del receptor PPAR $\gamma$

Se midió la capacidad de varios compuestos a modo de ejemplo de la presente invención para unirse a PPAR $\gamma$  usando un ensayo de unión comercial (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) que mide la capacidad de los compuestos de ensayo para unirse con complejo PPAR-LBD/Fluormone PPAR Green. Estos ensayos se realizaron en tres ocasiones con cada ensayo usando cuatro pocillos separados (por cuadruplicado) a cada concentración del compuesto analizado. Los datos son la media y la SEM de los valores obtenidos a partir de los tres experimentos. La rosiglitazona se utilizó como control positivo en cada experimento. Los compuestos se añadieron a las concentraciones que se muestran, que oscilan entre 0,1-100 micromolar.

#### Glucosa, insulina, y triglicéridos en ratones KKA $\gamma$ diabéticos tratados con los compuestos a modo de ejemplo de la presente invención.

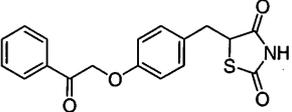
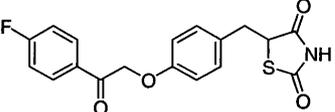
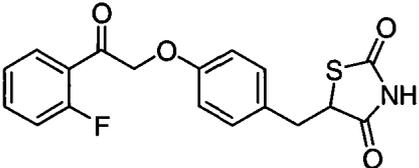
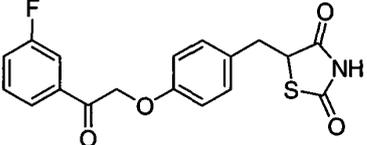
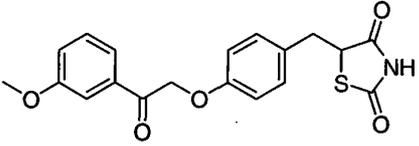
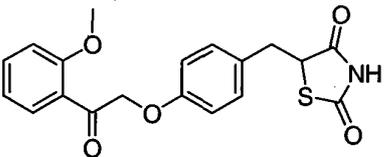
La farmacología de sensibilización a la insulina y anti-diabética se miden en ratones KKA $\gamma$  como se ha informado anteriormente [Hofmann, C., Lornez, K., y Colca, JR (1991). Glucose transport deficiency corrected by treatment with the oral antihyperglycemic agent Pioglitazone. *Endocrinology*, 129:1915-1925]. Los compuestos se formulan en el 1 % de carboximetilcelulosa de sodio, y el 0,01 % de Tween 20 y se dosificaron diariamente por sonda oral. Después de 4 días de tratamiento una vez al día, se toman muestras de sangre del seno retro-orbital y se analizó la glucosa, los triglicéridos y la insulina como se describe en Hofmann et al. Las dosis de los compuestos que producen al menos el 80 % de la máxima disminución de glucosa, triglicéridos e insulina no aumentará significativamente la expresión de P2 en el hígado de estos ratones.

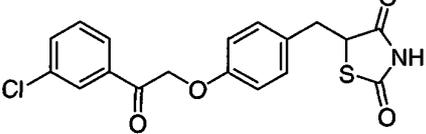
Los compuestos se formularon por suspensión y dosificación por vía oral a ratones KKA $\gamma$  a 93 mg/kg durante 4 días.

Los compuestos se disolvieron primero en DMSO y a continuación se pusieron en suspensión acuosa que contiene el 7-10 % de DMSO, el 1 % de metilcarboxilcelulosa de sodio, y el 0,01 % de Tween 20. Al quinto día, los ratones se mantuvieron en ayunas y se obtuvieron muestras de sangre aproximadamente 18 horas después de la última dosis. Los parámetros se midieron por métodos de ensayo convencionales. Los datos son la media y la SEM N = 6-12 ratones.

5

Tabla A. Resultados de ensayo

Descripción a modo de ejemplo	N.º Comp.	Glucosa (media/DT)	Insulina (media/DT)	TG (media/DT)
Vehículo A		518 59	24 5	284 36
5-[4-(2-oxo-2-feniletoksi) bencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona 	1	0,71 0,03	0,13 0,02	0,56 0,05
5-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoethoxilbencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona 	2	0,61 0,02	0,10 0,02	0,45 0,02
5-[4-[2-(2-fluorofenil)-2-oxoetoxi] bencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona 	3	0,64 0,02	0,20 0,07	0,62 0,04
5-[4-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetoxi] bencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona 	4	0,62 0,05	0,24 0,05	0,46 0,07
5-[4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi] bencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona 	5	0,56 0,05	0,22 0,03	0,41 0,06
5-[4-[2-(2-metoxifenil)-2-oxoetoxi] bencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona 	6	0,75 0,04	1,20 0,27	0,80 0,11
5-[4-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetoxi] bencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona	7	0,54	0,59	0,43

		0,03	0,33	0,04
---	--	------	------	------

5 Los compuestos n.º 1-5 presentaban un nivel de insulina en plasma de menos de aproximadamente 5 ng/ml y el compuesto n.º 6 presentaba un nivel de insulina en plasma entre aproximadamente 15 y 20 ng/ml; los compuestos n.º 1, 2, 3, 4, y 5 presentaban un nivel de triglicéridos en plasma de entre aproximadamente 100 y 200 mg/dl, y el compuesto n.º 6 presentaba un nivel de triglicéridos en plasma entre aproximadamente 300 y 400 mg/dl; los compuestos n.º 1, 2, 3, 4, y 5 presentaban un nivel de glucosa en plasma de entre aproximadamente 350 y 425 mg/dl y el compuesto n.º 6 presentaba un nivel de glucosa en plasma entre aproximadamente 450 y 525 mg/dl.

10 Los compuestos que ahorran PPAR $\gamma$  de esta invención serán más eficaces para el tratamiento de enfermedades causadas por inflamación metabólica como la diabetes y el síndrome metabólico al limitar los efectos secundarios atribuibles a la activación directa y parcial de los factores de transcripción nucleares.

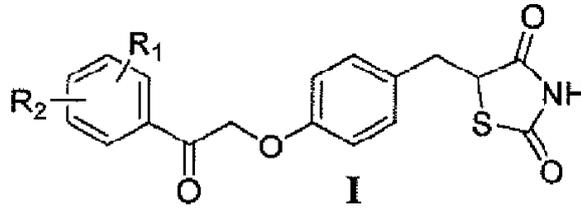
15 Debido a que los compuestos de la presente invención presentan una reducción de la activación de PPAR $\gamma$ , se prevé que estos compuestos sean adecuados para su uso en combinación con otros compuestos que tienen actividad antidiabética, tales como la metformina, los inhibidores DDP 4, u otros agentes antidiabéticos que funcionan por diferentes mecanismos para aumentar las acciones o las secreciones de GLP1 o insulina. Específicamente, debido a la menor interacción de PPAR $\gamma$ , estos compuestos también serán útiles para el tratamiento de la dislipidemia asociada a enfermedades inflamatorias metabólicas combinándose particularmente bien con estatinas hipolipemiantes tales como la atorvastatina o similares. También se prevé que la combinación de un compuesto de Fórmula I y otros compuestos antidiabéticos será más eficaz en el tratamiento de la diabetes que las combinaciones con compuestos activantes de PPAR $\gamma$ , ya que evitarán los efectos secundarios asociados a la activación de PPAR $\gamma$  que pueden incluir la expansión de volumen, el edema, y la pérdida de hueso.

#### 25 OTRAS REALIZACIONES

30 Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

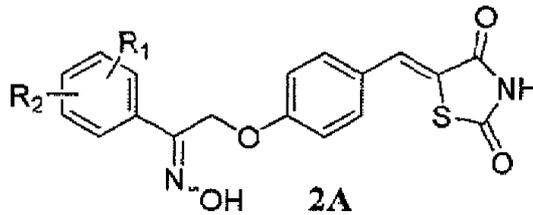
1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula I:



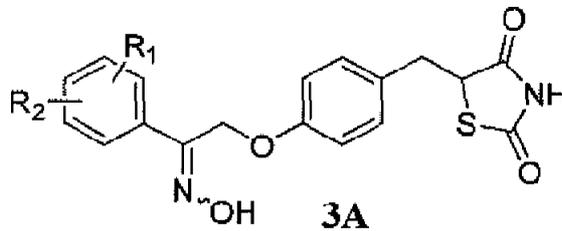
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

10 cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, halo, compuesto alifático y alcoxi, en donde el compuesto alifático o el alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halos; que comprende la etapa de:

15 reducir un compuesto de Fórmula 2A:

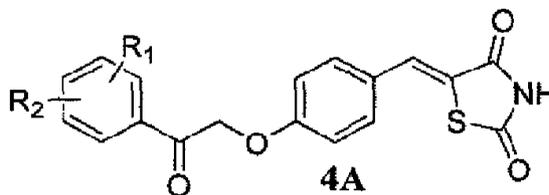


para formar un compuesto de Fórmula 3A; y



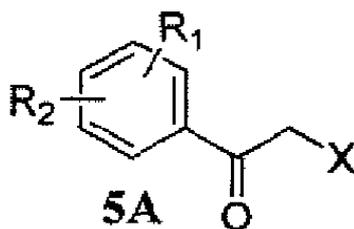
convertir el compuesto de Fórmula 3A en un compuesto de Fórmula I.

2. El método de la reivindicación 1, que comprende además la conversión de un compuesto de Fórmula 4A



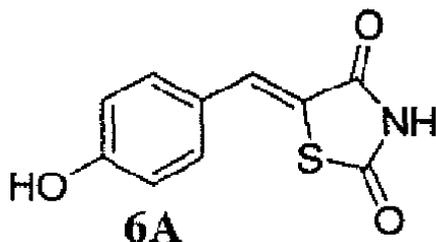
en un compuesto de Fórmula 2A.

3. El método de la reivindicación 2, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5A



en la que X es un grupo saliente, con el compuesto de Fórmula 6A

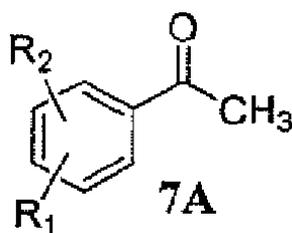
5



para formar un compuesto de Fórmula 4A.

10

4. El método de la reivindicación 3, que comprende además halogenar un compuesto de Fórmula 7A

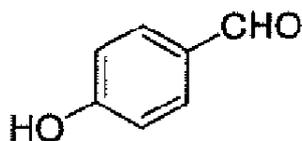


15

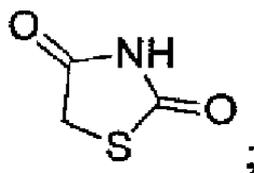
para formar un compuesto de Fórmula 5A.

5. El método de la reivindicación 3, que comprende además hacer reaccionar el compuesto

20



con el compuesto



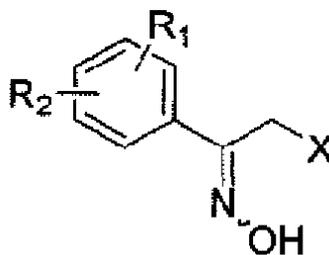
25

en condiciones de condensación para formar un compuesto de Fórmula 6A.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto de Fórmula 3A se convierte en un compuesto de Fórmula I en presencia de un ácido acuoso.

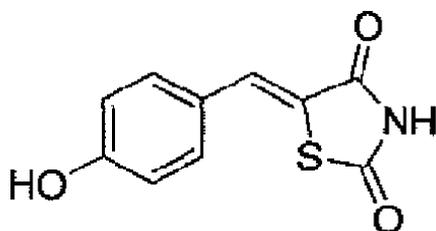
30

7. El método de la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **5B**



**5B**

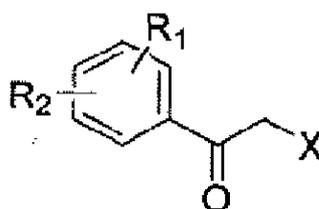
5 en la que X es un grupo saliente, con un compuesto de Fórmula **6A**



**6A**

10 para formar un compuesto de Fórmula **2A**.

8. El método de la reivindicación 7, que comprende además la conversión de un compuesto de Fórmula **5A**



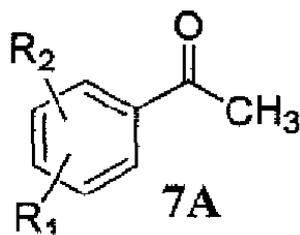
**5A**

15

para formar un compuesto de Fórmula **5B**.

20

9. El método de la reivindicación 8, que comprende además halogenar un compuesto de Fórmula **7A**



**7A**

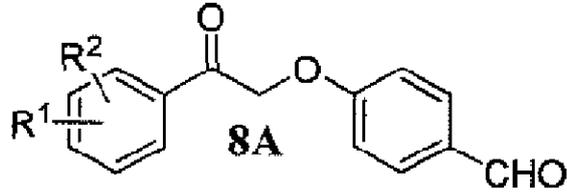
25

para formar un compuesto de Fórmula **5A**.

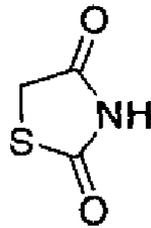
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-6</sub> o un

alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando cualquiera de los cuales opcionalmente sustituido con 1 a 3 halos, y R<sub>2</sub> es -H o halo.

11. El método de la reivindicación 2, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **8A**

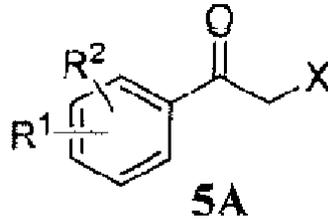


con el compuesto



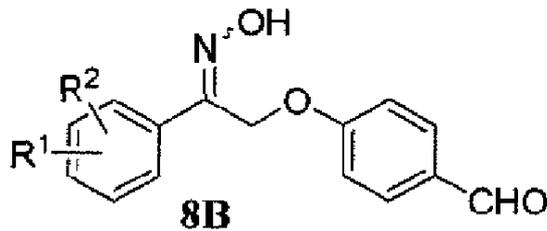
en condiciones de condensación para formar un compuesto de Fórmula **4A**.

15 12. El método de la reivindicación 11, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **5A**

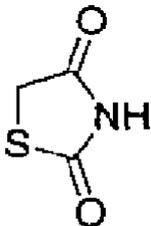


20 con 4-hidroxibenzaldehído para formar un compuesto de Fórmula **8A**.

13. El método de la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **8B**

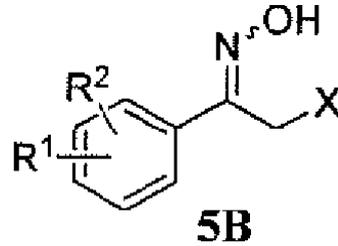


con el compuesto



para generar el compuesto de Fórmula 2A.

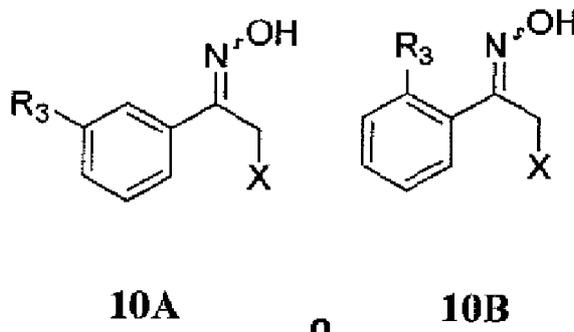
14. El método de la reivindicación 13, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5B



5

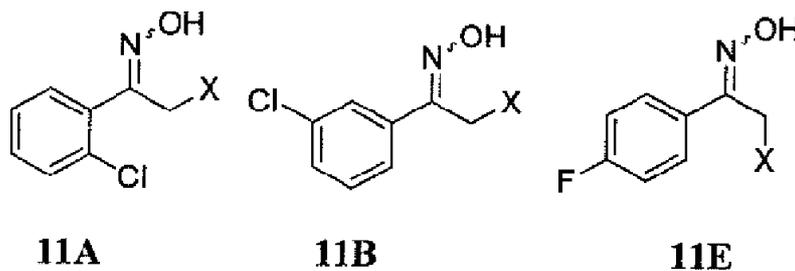
con 4-hidroxibenzaldehído para formar un compuesto de Fórmula 8B.

10 15. Un compuesto de Fórmulas 10A o 10B

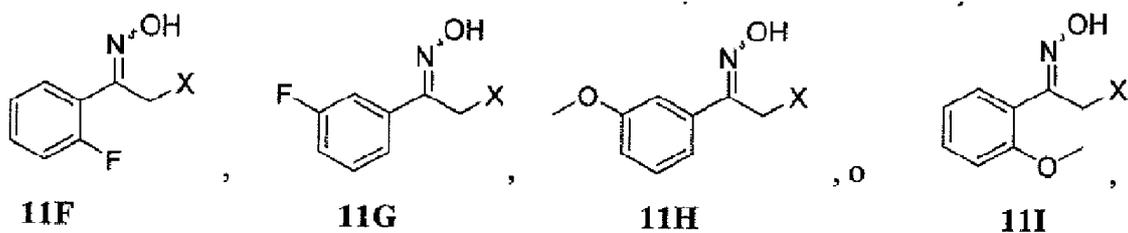


15 en las que R<sub>3</sub> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halos o alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halos; y X es un grupo saliente.

16. Un compuesto de Fórmulas 11A, 11B, 11E, 11F, 11G, 11H u 11I



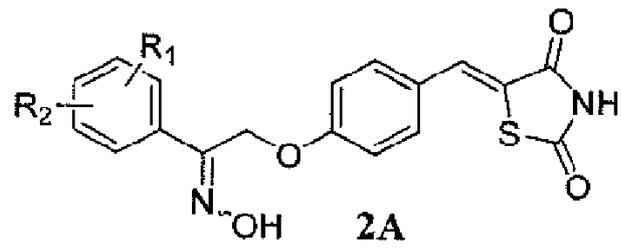
20



25

en las que X es un grupo saliente.

17. Un compuesto de Fórmula 2A



- en el que
- 5 cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, halo, compuesto alifático y alcoxi, en donde el compuesto alifático o el alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halos.

18. Un compuesto seleccionado entre

