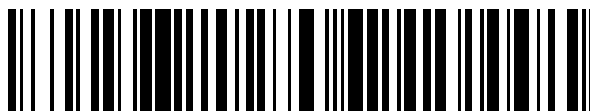


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 623**

51 Int. Cl.:

C07D 213/51 (2006.01)

C07D 277/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2011 PCT/US2011/032822**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11133442**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2011 E 11716155 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2560956**

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

30 Prioridad:

23.04.2010 US 327498 P

19.04.2010 US 325502 P

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

28.04.2017

73 Titular/es:

OCTETA THERAPEUTICS, LLC (100.0%)

161 East Michigan Avenue, 4th Floor

Kalamazoo MI 49007, US

72 Inventor/es:

ZELLER, JAMES, R.;

TANIS, STEVEN, P.;

LARSEN, SCOTT, D. y

PARKER, TIMOTHY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 610 623 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 un compuesto intermedio para la síntesis de compuestos moduladores de PPAR γ , por ejemplo, tiazolidindionas, que son útiles para la prevención y/o el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes, obesidad, hipertensión y enfermedades inflamatorias.

10

Antecedentes de la invención

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

15

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son miembros de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas, que son factores de transcripción activados por ligando que regulan la expresión génica. Se ha implicado a los PPAR en enfermedades autoinmunes y otras enfermedades, es decir, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y gastrointestinales y la enfermedad de Alzheimer.

20

El PPAR γ es un regulador clave de la diferenciación de los adipocitos y del metabolismo de los lípidos. El PPAR γ también se encuentra en otros tipos celulares, incluyendo fibroblastos, miocitos, células mamarias, precursores de médula ósea humana y macrófagos/monocitos. Además, el PPAR γ se ha demostrado en macrófagos espumosos 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 γ . El hallazgo de que las tiazolidindionas podrían mediar sus efectos terapéuticos a través de interacciones directas con PPAR γ ayudó a establecer el concepto de que PPAR γ es un regulador clave de la homeostasis de la glucosa y los lípidos. Sin embargo, los compuestos que implican la activación de PPAR γ , tales como la pioglitazona, también desencadenan la reabsorción de sodio y otros efectos secundarios desagradables.

30

El documento WO 2009/148195 A1 se refiere a derivados de 5-(4-hidroxibencil)tiazolidin-2,4-diona que pueden utilizarse como un intermedio para la síntesis de compuestos a base de tiazolidindiona, a un método para la preparación de estos compuestos y a un método para la preparación de pioglitazona o clorhidrato de pioglitazona.

35

El documento EP 0 549 365 A1 se refiere a derivados de tiazolidina que tienen un grupo hidroquinona o un grupo naftohidroquinona y a procesos para la preparación de estos compuestos.

40

El documento WO 03/029251 A1 se refiere a un proceso de preparación de derivados de tiazolidindiona que se describe que son conocidos por el tratamiento de la diabetes no insulino dependiente.

El documento US 2003027798 B se refiere a derivados de tiazolidindiona y a su síntesis. Se describe que estos compuestos son eficaces en el tratamiento de la diabetes de tipo II.

45

El documento WO 2008/118327 A1 se refiere a un método para la síntesis de análogos de epotilona que se rigidizan entre el anillo de macrolactona y la cadena lateral aromática.

50

El documento WO 99/35130 A1 se refiere a indoles 2,3-sustituídos y a métodos para su preparación. Se describe que estos compuestos alivian el dolor, la inflamación y otros trastornos asociados a la inflamación, tales como la artritis.

55

El documento WO 2007/109037 A2 y Tanis et al. (en "*synthesis and Biological Activity of Metabolites of Antidiabetic, Antiglycemic Agen Pioglitazone*", *Journal of Medicinal Chemistry*, ACS, vol. 39, n.º 26, 1996, págs. 5053-5063) se refieren a la preparación de derivados de tiazolidindiona en los que el anillo de tiazolidindiona se forma al final de la síntesis o a partir del derivado de hidroxilo correspondiente.

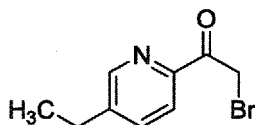
60

Rakowitz et al. (en "*In vitro aldose reductase inhibitory activity of 5-benzyl-2,4-thiazolidinediones*", *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY*, PERGAMON, Reino Unido, vol. 14, n.º 2), Bhat et al. (en "*Synthesis and antihyperglycemic activity profiles of novel thiazolidinedione derivatives*", *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY*, PERGAMON, Reino Unido, vol. 12, n.º 22) y Sohma et al. (en "*STUDIES ON ANTIDIABETIC AGENTS II. Synthesis of 5-[4-(1-Methylcyclohexylmetoxi)-benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and Its Derivatives*", *CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN*, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, Japón, vol. 30, n.º 10, págs. 3580-3600) también describen métodos para la preparación de derivados de tiazolidindiona.

65

Sumario de la invención

La invención proporciona un compuesto que tiene la estructura



5

Este compuesto es adecuado como compuesto intermedio para la síntesis de compuestos que tienen una unión y una activación reducidas del factor de transcripción nuclear PPAR γ cuando se comparan con ligandos de PPAR γ de alta afinidad tales como pioglitazona. Estos nuevos métodos pueden modificarse a escala para la producción industrial y emplean materiales de partida y condiciones del proceso más seguros, más estables y/o menos costosos.

10

Los compuestos que presentan actividad PPAR γ inducen la transcripción de genes que favorecen la reabsorción de sodio. Ventajosamente, los compuestos producidos mediante la síntesis que utiliza el compuesto intermedio descrito anteriormente tienen una unión o una activación reducidas del factor de transcripción nuclear PPAR γ cuando se comparan con ligandos de PPAR γ de alta afinidad tradicionales (por ejemplo, pioglitazona o rosiglitazona) y, por tanto, producen menos efectos secundarios o disminuidos (por ejemplo, un aumento reducido de la reabsorción de sodio) que se asocian a los ligandos de PPAR γ de alta afinidad tradicionales y, por tanto, son más útiles en el tratamiento de la hipertensión, la diabetes y las enfermedades inflamatorias. Más específicamente, la reducción de la unión a PPAR γ y la reducción de la actividad presentadas por estos compuestos, en comparación con ligandos de PPAR γ de alta afinidad tradicionales (por ejemplo, pioglitazona o rosiglitazona), son particularmente útiles para el tratamiento de la hipertensión, la diabetes y las enfermedades inflamatorias, tanto como agentes individuales como en combinación con otras clases de agentes antihipertensivos. Como la hipertensión y las enfermedades inflamatorias plantean factores de riesgo de máxima importancia en la aparición de la diabetes y la prediabetes, estos compuestos también son útiles para el tratamiento y la prevención de la diabetes y otras enfermedades inflamatorias. De hecho, los compuestos sintetizados mediante el uso del intermedio de la presente invención pueden inducir la remisión de los síntomas de la diabetes en un paciente humano.

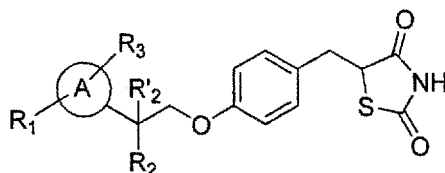
15

20

25

El compuesto intermedio de la presente invención puede utilizarse en una nueva síntesis para la generación de compuestos de tiazolidindiona que son útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos. Esta síntesis es útil para preparar un compuesto de Fórmula I:

30

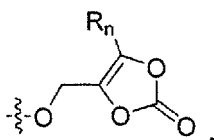


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R₁ y R₃ se selecciona independientemente entre H, halo, alifático y alcoxi, en la que el alifático o el alcoxi está opcionalmente sustituidos con 1-3 de halo; cada uno de R'₂ y R₂ se seleccionan independientemente entre -H, halo, hidroxilo o alifático opcionalmente sustituido, alcoxi, -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂ -OP(O)(OR_n)₂

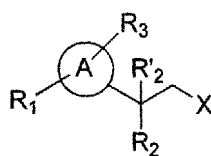
35

40



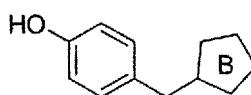
en la que cada R_m es independientemente alquilo C₁₋₆, cada R_n es independientemente alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; R₂ y R'₂ juntos forman oxo, R₂ y R'₂ juntos forman -O(CH₂)_nO-, en la que n es 2 o 3, o R₂ y R'₂ juntos forman -S(CH₂)_mS-, en la que m es 2 o 3; y el anillo A es fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 2A:

45



2A

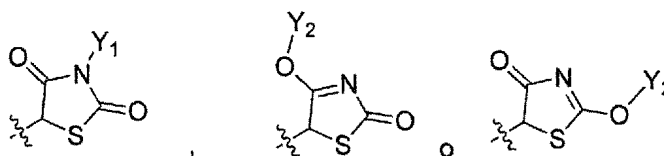
en la que X es un grupo saliente, con un compuesto de Fórmula 3A



3A

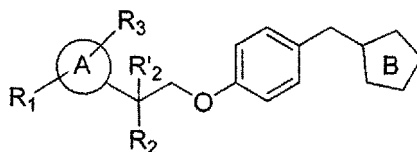
5

en la que el anillo B se selecciona entre



10

en los que Y₁ es hidrógeno o GP_N e Y₂ es GP_O, en los que GP_N es un grupo protector de nitrógeno y GP_O es un grupo protector de oxígeno, para formar un compuesto de fórmula 4A; y



4A

15

cuando Y₁ es distinto de hidrógeno o cuando Y₂ está presente, desproteger el compuesto de Fórmula 4A para formar un compuesto de Fórmula I.

Descripción detallada

20

La presente invención proporciona el compuesto intermedio descrito anteriormente para la preparación de compuestos de tiazolidindiona que tienen una actividad reducida de PPAR γ .

25

Como se usan en el presente documento, las siguientes definiciones serán aplicables a menos que se indique lo contrario.

I. DEFINICIONES

30

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

35

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

40

Como se describe en el presente documento, los compuestos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más restos, tal como se ha ilustrado en general anteriormente o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares.

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

Como se usa en el presente documento, el término "alifático" abarca los términos alquilo, alqueno, alquino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se establece a continuación.

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

25 Como se usa en el presente documento, un grupo "alqueno" se refiere a un grupo carbonado alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Como un grupo alquilo, un grupo alqueno puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alqueno incluyen alilo, isopreno, 2-butenilo y 2-hexeno. Un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, alifáticoamino, cicloalifáticoamino, heterocicloalifáticoamino o alifáticosulfonilamino], sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO₂-, cicloalifático-SO₂- o aril-SO₂-], sulfino, sulfano, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxi. Algunos ejemplos de alquenos sustituidos incluyen cianoalqueno, alcoxialqueno, acilalqueno, hidroxialqueno, aralqueno, (alcoxiaril)alqueno, (sulfonilamino)alqueno (tal como (alquil-SO₂-amino)alqueno), aminoalqueno, amidoalqueno, (cicloalifático)alqueno o haloalqueno.

40 Como se usa en el presente documento, un grupo "alquino" se refiere a un grupo carbonado 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 propargilo y butinilo. Un grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como aroilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxi, sulfo, mercapto, sulfano [por ejemplo, alifáticosulfano o cicloalifáticosulfano], sulfino [por ejemplo, alifáticosulfino o cicloalifáticosulfino], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO₂-, alifáticoamino-SO₂- o cicloalifático-SO₂-], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, carbonilamino, cicloalquilo, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)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, alifáticoamino], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi o (heteroaril)alcoxi.

55 Como se usa en el presente documento, un "amido" abarca tanto "aminocarbonilo" como "carbonilamino". Estos términos cuando se usan solos o en conexión con otro grupo se refieren a un grupo amido tal como -N(R^X)-C(O)-R^Y o -C(O)-N(R^X)₂, cuando se usa terminalmente y a -C(O)-N(R^X)- o -N(R^X)-C(O)- cuando se usa internamente, en el que R^X y R^Y pueden ser alifático, cicloalifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo o heteroaralifático. Los ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tales como alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), (heterocicloalifático)amido, (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido o cicloalquilamido.

65 Como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a -NR^XR^Y en el que cada uno de R^X y R^Y es independientemente hidrógeno, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfano, sulfino, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo,

(heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (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 $-NR^X$, donde R^X tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande 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 tetrahydroantraceno, antraceno) en los que el sistema de anillos monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico es aromático. Los grupos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos carbocíclicos de 2-3 miembros benzocondensados. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye fenilo condensado con dos o más restos carbocíclicos C_{4-8} . Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes incluyendo alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino]; cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroaroiilo; aminado; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzocondensado); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifático- SO_2 - o amino- SO_2 -]; sulfino [por ejemplo, alifático-S(O)- o cicloalifático-S(O)-]; sulfanilo [por ejemplo, alifático-S-]; ciano; halo; hidroxil; mercapto; sulfoxil; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un grupo arilo puede estar sin sustituir.

Los ejemplos de arilos sustituidos incluyen haloarilo [por ejemplo, mono-, di (tal como *p,m*-dihaloaril) 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, (alquilcarbonil)aminoarilo, (arilaminocarbonil)arilo y ((heteroaril)amino)carbonil)arilo]; aminoarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)arilo o ((dialquil)amino)arilo]; (cianoalquil)arilo; (alcoxi)arilo; (sulfamoil)arilo [por ejemplo, (aminosulfonil)arilo]; (alquilsulfonil)arilo; (ciano)arilo; (hidroxialquil)arilo; ((alcoxi)alquil)arilo; (hidroxil)arilo, ((carboxi)alquil)arilo; ((dialquil)amino)alquil)arilo; (nitroalquil)arilo; ((alquilsulfonil)amino)alquil)arilo; ((heterocicloalifático)carbonil)arilo; ((alquilsulfonil)alquil)arilo; (cianoalquil)arilo; (hidroxialquil)arilo; (alquilcarbonil)arilo; alquilarilo; (trihaloalquil)arilo; *p*-amino-*m*-alcoxicarbonilarilo; *p*-amino-*m*-cianoarilo; *p*-halo-*m*-aminoarilo; o (*m*-(heterocicloalifático)-*o*-(alquil))arilo.

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

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

Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico" incluye estructuras de 8-12 (por ejemplo, 9, 10 o 11) miembros 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.

Como se usa 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.

Como se usa en el presente documento, un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo (condensado o unido) mono- o bicíclico carbocíclico saturado de 3-10 (por ejemplo, 5 a 10) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, cubilo, octahidroindenilo, 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)cicloalquil)cicloalquilo.

Un grupo "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico no aromático de 3-10 (por ejemplo, 4-8) átomos de carbono que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen ciclopenteno, 1,4-ciclohexa-di-enilo, ciclohepteno, cicloocteno, hexahidro-indeno,

octahidro-naftilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, biciclo[2.2.2]octenilo o biciclo[3.3.1]nonenilo.

Un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fósforo, alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo], cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroaroiilo, 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-, alcoxicarbonilo o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo o (heteroaralifático)carbonilo], ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO₂- y aril-SO₂-], sulfínico [por ejemplo, alquil-S(O)-], sulfanilo [por ejemplo, alquil-S-], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

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

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

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

Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fósforo, alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo], cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroaroiilo, 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-, alcoxicarbonilo 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], sulfínico [por ejemplo, alquilsulfínico], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

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

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

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

convencional.

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

Los ejemplos de heteroarilos sustituidos incluyen (halo)heteroarilo [por ejemplo, mono- y di-(halo)heteroarilo]; (carboxi)heteroarilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)heteroarilo]; cianoheteroarilo; aminoheteroarilo [por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)heteroarilo y ((dialquil)amino)heteroarilo]; (amido)heteroarilo [por ejemplo, aminocarbonilheteroarilo, ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo, (((alquil)amino)alquil)aminocarbonil)heteroarilo, (((heteroaril)amino)carbonil)heteroarilo, ((heterocicloalifático)carbonil)heteroarilo y ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo]; (cianoalquil)heteroarilo; (alcoxi)heteroarilo; (sulfamoil)heteroarilo [por ejemplo, (aminosulfonil)heteroarilo]; (sulfonil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilsulfonil)heteroarilo]; (hidroxialquil)heteroarilo; (alcoxialquil)heteroarilo; (hidroxil)heteroarilo; ((carboxi)alquil)heteroarilo; (((dialquil)amino)alquilo)heteroarilo; (heterocicloalifático)heteroarilo; (cicloalifático)heteroarilo; (nitroalquil)heteroarilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)heteroarilo; ((alquilsulfonil)alquil)heteroarilo; (cianoalquil)heteroarilo; (acil)heteroarilo [por ejemplo, (alquilcarbonil)heteroarilo]; (alquil)heteroarilo; o (haloalquil)heteroarilo [por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo].

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

Un "grupo heteroaralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto "alquilo" como "heteroarilo" se han definido anteriormente. Un heteroaralquilo está 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, cicloalquiloxil, heterocicloalquiloxil, ariloxil, heteroariloxil, aralquiloxil, heteroaralquiloxil, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxil, alcoxicarbonil, alquilcarboniloxil, aminocarbonil, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxil, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxil, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

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

Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillos bicíclico unido" se refiere a un sistema de anillos heterocicloalifático bicíclico o un sistema de anillos cicloalifático bicíclico en el que los anillos se unen. Los ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos unidos incluyen adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octilo, 1-azabiciclo[2.2.2]octilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un sistema de anillos bicíclico unido 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, cicloalquiloxil, heterocicloalquiloxil, ariloxil, heteroariloxil, aralquiloxil, heteroaralquiloxil, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxil, alcoxicarbonil, alquilcarboniloxil, aminocarbonil, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxil, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxil, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

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

Como se usa en el presente documento, un "aróilo" o un "heteroaróilo" se refieren a un aril-C(O)- o a un heteroaril-C(O)-. La porción arilo y heteroarilo del aróilo o heteroaróilo están opcionalmente sustituidas como se ha definido anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonilo" se refiere a $-S(O)_2-R^X$ cuando se usa terminalmente y a $-S(O)_2-$ cuando se usa internamente, en las que R^X se ha definido anteriormente. Los grupos sulfonilo de ejemplo incluyen alifático-S(O)₂-, aril-S(O)₂-, (cicloalifático(alifático))-S(O)₂-, cicloalifático-S(O)₂-, heterocicloalifático-S(O)₂-, heteroaril-S(O)₂-, (cicloalifático(amido(alifático)))-S(O)₂- o similares.

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

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

50 Como se usa en el presente documento, un "alcoxicarbonilo", que está incluido en el término carboxi, utilizado solo o en conexión con otro grupo, se refiere a un grupo tal como alquil-OC(O)-.

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

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

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

60 Como se usa en el presente documento, el término "fosfo" se refiere a fosfinatos y fosfonatos. Los ejemplos de fosfinatos y fosfonatos incluyen $-P(O)(R^P)_2$, en el que R^P es alifático, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi arilo, heteroarilo, cicloalifático o amino.

Como se usa en el presente documento, un "aminoalquilo" se refiere a la estructura $(R^X)_2N$ -alquilo-.

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

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

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

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

- 10 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.

- 15 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.

- Los términos "terminal" y "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 no unido adicionalmente al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir, $R^XO(O)C$ -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. Alquilarcoxi (por ejemplo, $alquil-C(O)O-$ o $alquil-OC(O)-$) y alquilarcoxiarilo (por ejemplo, $alquil-C(O)O$ -arilo o $alquil-O(CO)$ -arilo) son ejemplos de grupos carboxi utilizados internamente.

- 20 Como se usa 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 $-[CH_2]_v-$, donde 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 $-[CQQ]_v-$ donde Q es independientemente un hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, Q será un grupo alifático en al menos un caso. La expresión cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenoilo y cadenas de alquinoilo, donde alquilo, alquenoilo y alquinoilo se han definido anteriormente.

- 25 La frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o sin sustituir". Como se describe en el presente documento, los compuestos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se han ilustrado en general anteriormente o como se ejemplifican por clases, subclases y especies particulares. Como se describe en el presente documento, las variables R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 y otras variables contenidas en las Fórmulas descritas en el presente 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 las mismas puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Cada sustituyente de un grupo específico está opcionalmente sustituido adicionalmente 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 un ejemplo adicional, la porción cicloalquilo de un (cicloalquilo)carbonilamino 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 a átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el átomo o átomos a los que están unidos.

- 30 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 por el radical de un sustituyente especificado. Se han descrito sustituyentes específicos anteriormente en las definiciones y a continuación en la descripción de los compuestos y en los ejemplos de los mismos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser 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 anillos espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como reconocerá un experto habitual en la materia, las combinaciones de sustituyentes son las combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

- 35 La frase "estable o químicamente factible", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que sustancialmente no se alteran cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que sustancialmente no se altera cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

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

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (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 tanto, se describen isómeros estereoquímicos individuales así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos. A menos que se indique lo contrario, también se describen en el presente documento todas las formas tautoméricas de los compuestos. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, también se describen compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C ^{14}C . Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos.

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

II. ABREVIATURAS UTILIZADAS NORMALMENTE

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

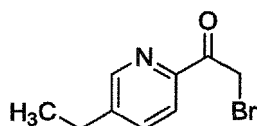
GP	grupo protector
GS	grupo saliente
DCM	diclorometano
Ac	acetilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
DMSO	dimetilsulfóxido
MeCN	acetonitrilo
TCA	ácido tricloroacético
ATP	trifosfato de adenosina
EtOH	etanol
Ph	fenilo
Me	metilo
Et	etilo
Bu	butilo
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
BSA	albúmina de suero bovino
TDT	ditiotreitol
MOPS	ácido 4-morfolinopropanosulfónico
RMN	resonancia magnética nuclear
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
CCF	cromatografía en capa fina
t_R	tiempo de retención
HOBt	hidroxibenzotriazol
Ms	mesilo
Ts	tosilo
Tf	trifilo
Bs	besilo
Ns	nosilo
Cbz	carboxibencilo
Moz	<i>p</i> -metoxibencil carbonilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Fmoc	9-fluorenilmetiloxicarbonilo
Bz	benzoilo
Bn	bencilo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
DMPM	3,4-dimetoxibencilo

PMP *p*-metoxifenilo

III. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

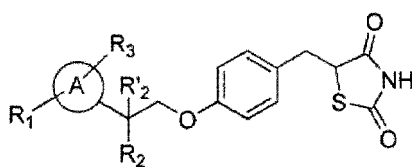
La presente invención proporciona un compuesto intermedio

5



para una nueva síntesis para la generación de compuestos de tiazolidina que son útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos. El compuesto intermedio de la presente invención puede utilizarse en una nueva síntesis para la generación de compuestos de tiazolidina que son útiles para el tratamiento de trastornos metabólicos. Esta síntesis es útil para preparar un compuesto de Fórmula I:

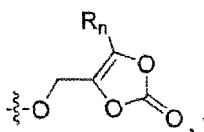
10



I

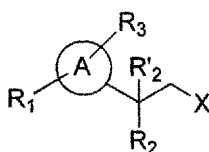
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R_1 y R_3 se selecciona independientemente entre H, halo, alifático y alcoxi, en la que el alifático o el alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 de halo; cada uno de R_2' y R_2 se selecciona independientemente entre -H, halo, hidroxilo o alifático opcionalmente sustituido, alcoxi, -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂ -OP(O)(OR_n)₂ o

20



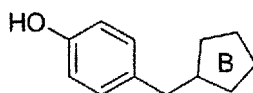
en la que cada R_m es independientemente alquilo C₁₋₆, cada R_n es independientemente alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; R_2 y R_2' juntos forman oxo, R_2 y R_2' juntos forman -O(CH₂)_nO-, en la que n es 2 o 3, o R_2 y R_2' juntos forman -S(CH₂)_mS-, en la que m es 2 o 3; y el anillo A es fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 2A:

25



2A

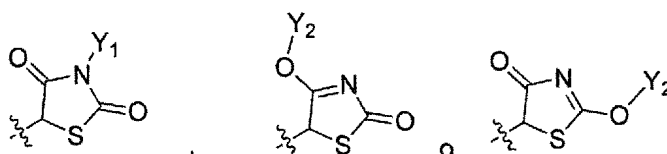
30 en la que X es un grupo saliente, con un compuesto de Fórmula 3A



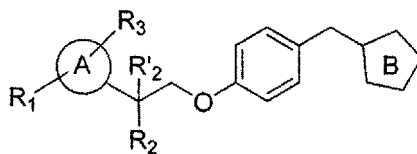
3A

en la que el anillo B se selecciona entre

35



en los que Y_1 es hidrógeno o GP_N e Y_2 es GP_O , en los que GP_N es un grupo protector de nitrógeno y GP_O es un grupo protector de oxígeno, para formar un compuesto de Fórmula 4A; y

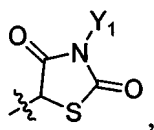


4A

5 cuando Y_1 es distinto de hidrógeno o cuando Y_2 está presente, desproteger el compuesto de Fórmula 4A para formar un compuesto de Fórmula I.

Se observa que cuando el anillo B es

10

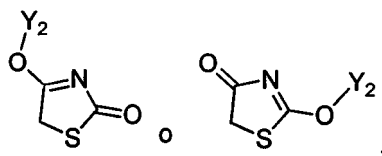


e Y_1 es distinto de hidrógeno, se considera que el átomo de nitrógeno está protegido, es decir, no en la forma



15

Además, cuando el anillo B es



20

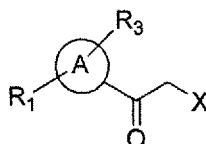
e Y_2 está presente, se considera el átomo de oxígeno está protegido. En cualquier caso en el que el átomo de nitrógeno o el átomo de oxígeno estén protegidos, el compuesto de Fórmula 4A debe someterse a una etapa de desprotección adicional (por ejemplo, el tratamiento con un reactivo (por ejemplo, un ácido acuoso o una base acuosa)) para formar un compuesto de Fórmula I. Sin embargo, cuando Y_1 es hidrógeno en el anillo B, entonces el compuesto de Fórmula 4A es un compuesto de Fórmula I descrito en el presente documento.

25

En varias realizaciones descritas en el presente documento, X es un grupo saliente seleccionado entre -Br, -Cl, -I, -OMs, -OTs, -OTf, -OBs, -ONs, -O-tresilato o -OPO(OR₄)₂, en los que cada R₄ es independientemente alquilo C₁₋₄ o dos de R₄ junto con los átomos de oxígeno y fósforo a los que están unidos forman un anillo de 5-7 miembros. Por ejemplo X es un halo. En otros casos, X es -Br, -Cl o -I.

30

Algunas realizaciones descritas en el presente documento comprenden adicionalmente la conversión de un compuesto de Fórmula 2B

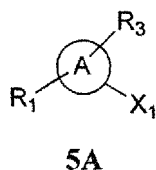


2B

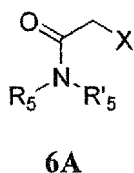
35

en un compuesto de fórmula 2A.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5A

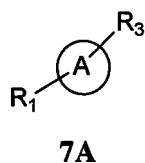


5 en la que X₁ es halo, con un compuesto de Fórmula 6A



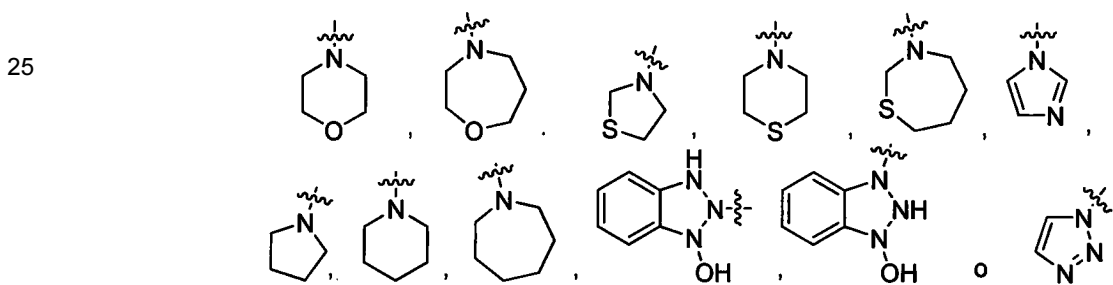
10 en la que cada uno de R₅ y R'₅ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o R₅ y R'₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, para generar un compuesto de Fórmula 2B.

15 Otras realizaciones comprenden halogenar un compuesto de Fórmula 7A



para formar un compuesto de Fórmula 5A.

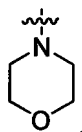
20 En muchas realizaciones, el compuesto de Fórmula 6A incluye una amida de Weinreb convencional o NCH₃OCH₃-. En algunas realizaciones, R₅ y R'₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo seleccionado entre



En otros casos, R₅ y R'₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo seleccionado entre



Y, en algunos casos, R₅ y R'₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 7A comprende



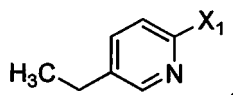
en la que cada uno de R₁ y R₃ se selecciona independientemente entre H, halo, alifático y alcoxi, en la que el alifático o el alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 de halo; y el compuesto de Fórmula 5A comprende



en la que X₁ es halo. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 7A comprende



y el compuesto de Fórmula 5A comprende



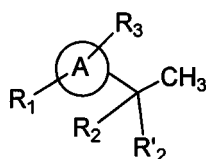
20 en la que X₁ es halo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 5A se trata con un reactivo de Grignard y se hace reaccionar con compuesto de Fórmula 6A para formar un compuesto de Fórmula 2B. Y, en algunos ejemplos, el reactivo de Grignard comprende *i*-PrMgBr o *i*-PrMgCl.

25 En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula 7A se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula 6A, en condiciones de acilación directa, para formar un compuesto de Fórmula 2B. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 7A se trata con *n*-butillitio y Me₂NCH₂CH₂OLi, seguido de tratamiento con un compuesto de Fórmula 6A para formar un compuesto de Fórmula 2B.

30 En algunas realizaciones, X y X₁ se seleccionan independientemente entre -Br y -Cl.

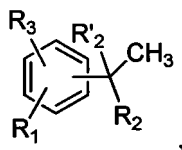
Otras realizaciones comprenden halogenar un compuesto de Fórmula 8A



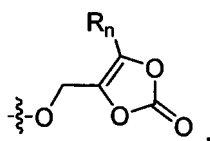
8A

35 para formar un compuesto de Fórmula 2A.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 8A comprende



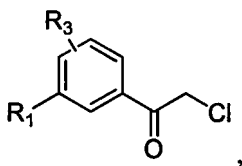
- 5 en la que cada uno de R_1 y R_3 se selecciona independientemente entre H, halo, alifático y alcoxi, en la que el alifático o el alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 de halo; cada uno de R_2' y R_2 se selecciona independientemente entre -H, halo, hidroxilo o alifático opcionalmente sustituido, alcoxi, -O-acilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, $-\text{O}(\text{SO}_2)\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}_m)\text{OC}(\text{O})\text{R}_n$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}_m)\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_n)_2$ $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_n)_2$ o



- 10 en la que cada R_m es independientemente alquilo C_{1-6} , cada R_n es independientemente alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; R_2 y R_2' juntos forman oxo, R_2 y R_2' juntos forman $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, en la que n es 2 o 3, o R_2 y R_2' juntos forman $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, en la que m es 2 o 3.

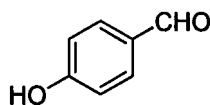
- 15 En algunas realizaciones, cada uno de R_2 y R_2' se selecciona independientemente entre -H, -OH o alcoxi opcionalmente sustituido; o R_2 y R_2' juntos forman oxo, R_2 y R_2' juntos forman $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, en la que n es 2 o 3 o R_2 y R_2' juntos forman $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, en la que m es 2 o 3. Por ejemplo, en algunos casos, R_2 y R_2' juntos forman oxo.

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



- 25 en la que R_1 se selecciona entre un alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 halo y R_3 es -H o halo. En algunos ejemplos de esta realización, R_1 es un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R_1 se selecciona entre metoxi, etoxi o propoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 halo.

- 30 Algunas realizaciones comprenden hacer reaccionar el compuesto

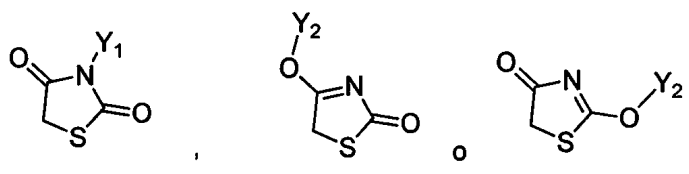


con un compuesto de Fórmula 9A

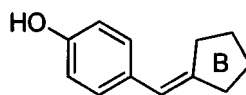


9A

- 35 en la que el anillo B es



en condiciones de condensación para formar un compuesto de Fórmula 10A e



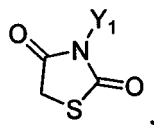
5

10A

hidrogenar el compuesto de Fórmula 10A para formar un compuesto de Fórmula 3A.

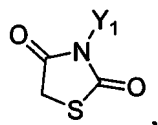
En algunas realizaciones, el anillo B de Fórmula 9A es

10



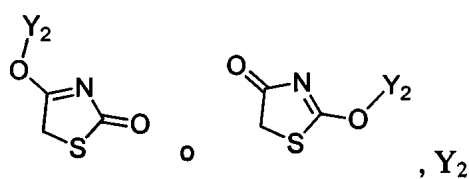
Y₁ es GP_N y GP_N es un grupo protector de nitrógeno seleccionado entre Cbz, Moz, Boc, Fmoc, Ac, Bz, Bn, PMB, DMPM, PMP o tritilo. En otras realizaciones, el anillo B de Fórmula 9A es

15

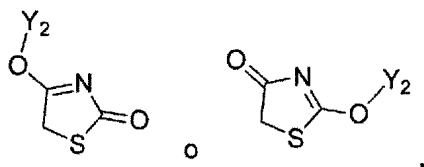


e Y₁ es hidrógeno.

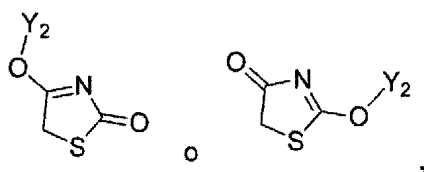
20 En algunas realizaciones, el anillo B de Fórmula 9A es



25 es GP_O y GP_O es un grupo protector de oxígeno seleccionado entre -Si(R₆)₃, alquilo opcionalmente sustituido o alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, en la que cada R₆ es independientemente alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o fenilo. Por ejemplo, el anillo B de Fórmula 9A es



30 Y₂ es GP_O y GP_O es -Si(R₆)₃, en la que cada R₆ se selecciona independientemente entre metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo o fenilo. En otros ejemplos, el anillo B de Fórmula 9A es



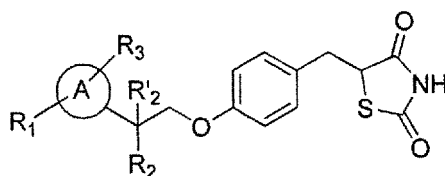
Y₂ es GP₀ y GP₀ es un alquilo C₁₋₆ o un alquilcarbonilo C₁₋₆.

- 5 En varias realizaciones, R'₂ y R₂, en cualquiera de las Fórmulas anteriores, se seleccionan independientemente entre -OMe, -OEt u otros grupos -O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos. En otras realizaciones, R'₂ y R₂ son grupos que pueden convertirse fácilmente en oxo sin realizar una reacción de oxidación.

- 10 En algunas realizaciones, X es un grupo saliente que permite el desplazamiento nucleófilo por 1,3-tiazolidin-2,4-diona o 1,3-tiazolidin-2,4-diona protegida. Por ejemplo, X es -Br, -Cl, -I, -OMs, -OTs, -ONs o -OPO(OR₄)₂, en la que cada R₄ es independientemente alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

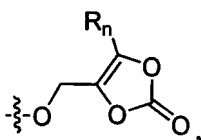
- 15 En algunas realizaciones en las que Y₁ es GP_N, en cualquiera de las Fórmulas anteriores, GP_N es Ac, metoximetilo, etoxietilo, etoximetilo, *p*-metoxibencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o trifenilmetilo.

También se describe en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:

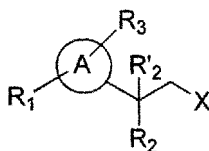


I

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R₁ y R₃ se selecciona independientemente entre H, halo, alifático y alcoxi, en la que el alifático o el alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 de halo; cada uno de R'₂ y R₂ se seleccionan independientemente entre -H, halo, hidroxilo o alifático opcionalmente sustituido, alcoxi, -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂ -OP(O)(OR_n)₂ o
- 25



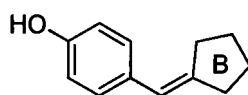
- 30 en la que cada R_m es independientemente alquilo C₁₋₆, cada R_n es independientemente alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; R₂ y R'₂ juntos forman oxo, R₂ y R'₂ juntos forman -O(CH₂)_nO-, en la que n es 2 o 3 o R₂ y R'₂ juntos forman -S(CH₂)_mS-, en la que m es 2 o 3; y el anillo A es fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 2A:



2A

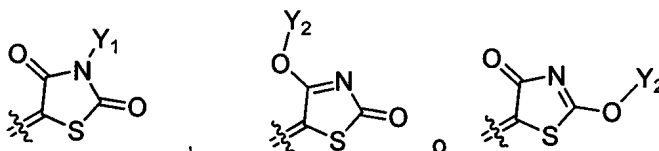
en la que X es un grupo saliente, con un compuesto de Fórmula 10A

35



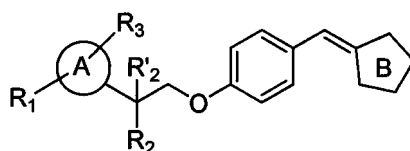
10A

en la que el anillo B se selecciona entre



5

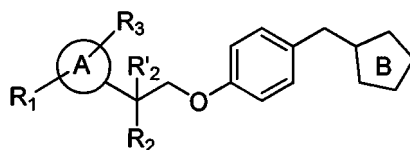
en las que Y₁ es hidrógeno o GP_N, en el que GP_N es un grupo protector de nitrógeno e Y₂ es GP_O, en el que GP_O es un grupo protector de oxígeno, para formar un compuesto de Fórmula **4B**; e



10

4B

hidrogenar el compuesto de Fórmula **4B** para generar un compuesto de Fórmula **4A**, y



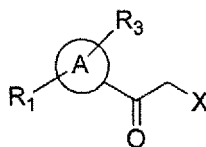
15

cuando Y₁ es distinto de hidrógeno o cuando Y₂ está presente, desproteger el compuesto de Fórmula **4A** para formar un compuesto de Fórmula I.

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

20

Algunas realizaciones comprenden convertir un compuesto de Fórmula **2B**



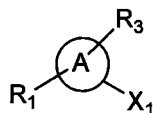
25

2B

en un compuesto de Fórmula **2A**.

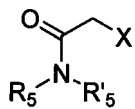
Otras realizaciones comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **5A**

30



5A

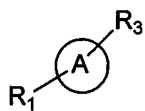
en la que X₁ es halo, con un compuesto de Fórmula 6A



6A

5 en la que cada uno de R₅ y R'₅ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o R₅ y R'₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S para generar un compuesto de Fórmula 2B.

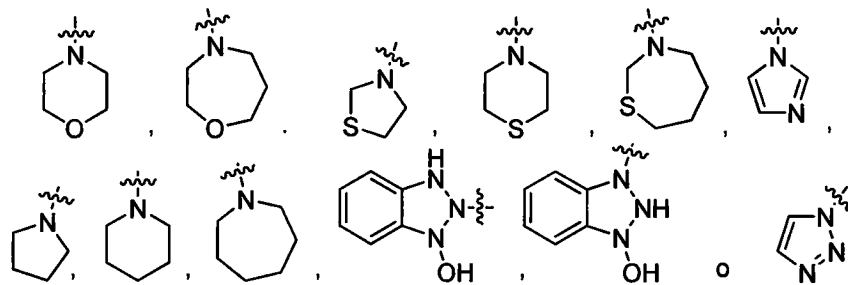
10 Algunas realizaciones comprenden halogenar un compuesto de Fórmula 7A



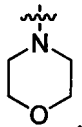
7A

para formar un compuesto de Fórmula 5A.

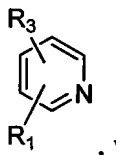
15 En algunas realizaciones, R₅ y R'₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo seleccionado entre



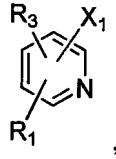
20 Por ejemplo, R₅ y R'₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman



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

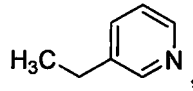


30 en la que cada uno de R₁ y R₃ se selecciona independientemente entre H, halo, alifático y alcoxi, en la que el alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; y el compuesto de Fórmula 5A comprende

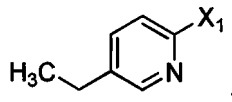


en la que X₁ es halo. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 7A comprende

5



y el compuesto de Fórmula 5A comprende



10

en la que X₁ es halo.

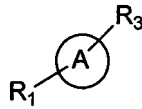
En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula 5A se trata con un reactivo de Grignard y se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula 6A para formar un compuesto de Fórmula 2B. Y, en algunos ejemplos, el reactivo de Grignard comprende *iso*-PrMgBr.

15

En algunas realizaciones, X y X₁ se seleccionan independientemente entre -Br y -Cl.

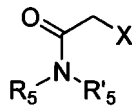
Otras realizaciones comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 7A

20



7A

con un compuesto de Fórmula 6A



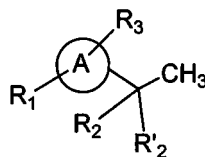
25

6A

en la que cada uno de R₅ y R'₅ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o R₅ y R'₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, en condiciones de acilación directa, para generar un compuesto de Fórmula 2B.

30

Algunas realizaciones comprenden halogenar un compuesto de Fórmula 8A

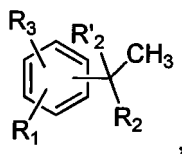


8A

35

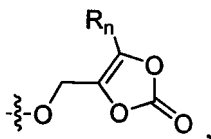
para formar un compuesto de Fórmula 2A.

Y, en algunas realizaciones el compuesto de Fórmula 8A comprende



5 en la que cada uno de R₁ y R₃ se selecciona independientemente entre H, halo, alifático y alcoxi, en la que el alifático o el alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 de halo; cada uno de R'₂ y R₂ se selecciona independientemente entre -H, halo, hidroxilo o alifático opcionalmente sustituido, alcoxi, -O-acilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂, -O-P(O)(OR_n)₂ o

10



15 en la que cada R_m es independientemente alquilo C₁₋₆, cada R_n es independientemente alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

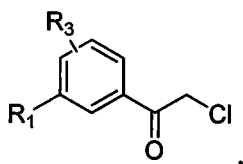
15

R₂ y R'₂ juntos forman oxo,
R₂ y R'₂ juntos forman -O(CH₂)_nO-, en la que n es 2 o 3, o
R₂ y R'₂ juntos forman -S(CH₂)_mS-, en la que m es 2 o 3.

20 En algunas realizaciones, cada uno de R₂ y R'₂ se selecciona independientemente entre -H, -OH o alcoxi opcionalmente sustituido; o R₂ y R'₂ juntos forman oxo, R₂ y R'₂ juntos forman -O(CH₂)_nO-, en la que n es 2 o 3, o R₂ y R'₂ juntos forman -S(CH₂)_mS-, en la que m es 2 o 3. Por ejemplo, R₂ y R'₂ juntos forman oxo.

20

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 8A comprende

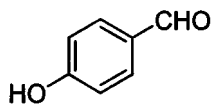


25

30 en la que R₁ se selecciona entre un alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 halo y R₃ es H o halo. En algunos ejemplos, R₁ es un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 halo. En otros ejemplos, R₁ se selecciona entre metoxi, etoxi o propoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 halo.

30

Algunas realizaciones comprenden hacer reaccionar el compuesto



35

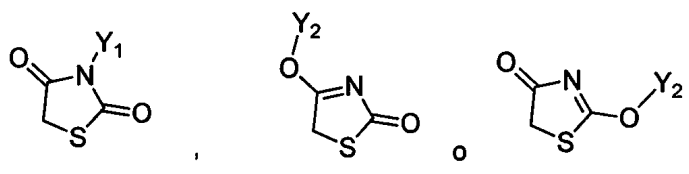
con un compuesto de Fórmula 9A



9A

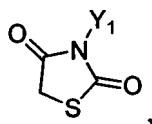
40 en la que el anillo B es

40



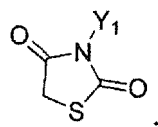
en condiciones de condensación para formar un compuesto de Fórmula 10A. En algunos casos, el anillo B de Fórmula 9A es

5

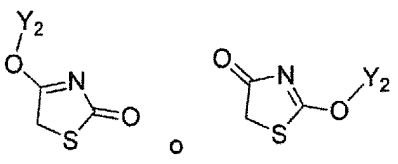


Y_1 es GP_N y GP_N es un grupo protector de nitrógeno seleccionado entre Cbz, Moz, Boc, Fmoc, Ac, Bz, Bn, PMB, DMPM, tritilo o PMP. En otros casos, el anillo B de Fórmula 9A es

10



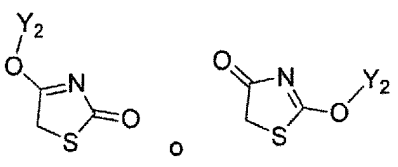
e Y_1 es hidrógeno. En otros casos, el anillo B de Fórmula 9A es



15

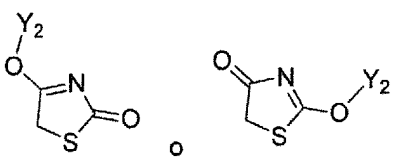
Y_2 es GP_O y GP_O es un grupo protector de oxígeno seleccionado entre $-Si(R_6)_3$, alquilo opcionalmente sustituido o alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, en la que cada R_6 es independientemente alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o fenilo. O, el anillo B de Fórmula 9A es

20



Y_2 es GP_O y GP_O es $-Si(R_6)_3$ en la que cada R_6 se selecciona independientemente entre metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo o fenilo. Como alternativa, el anillo B de Fórmula 9A es

25

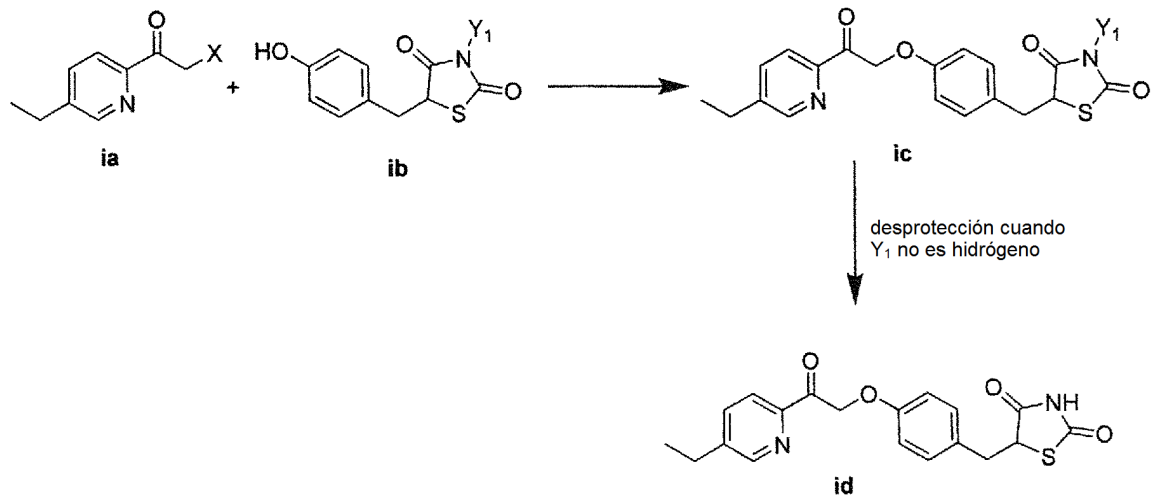


Y_2 es GP_O y GP_O es un alquilo C_{1-6} o un alquilcarbonilo C_{1-6} .

30 IV. SÍNTESIS DE EJEMPLO

Los siguientes esquemas de síntesis representan esquemáticamente la síntesis en la que puede utilizarse el compuesto intermedio descrito anteriormente.

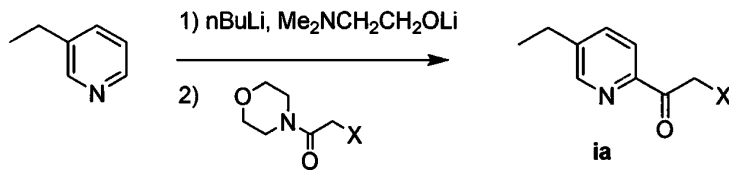
Esquema 1:



en el que X e Y_1 se han definido en la Fórmula I, anteriormente.

5 En varias realizaciones, el material de partida ia se genera de acuerdo con el Esquema 1A, a continuación:

Esquema 1A:

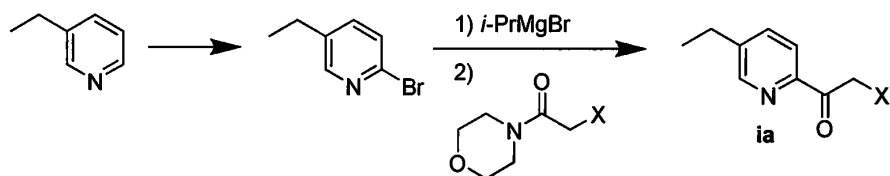


en el que X es un grupo saliente, como se ha definido anteriormente en la Fórmula I.

10

En varias realizaciones, el material de partida ia se genera de acuerdo con el Esquema 1B, a continuación:

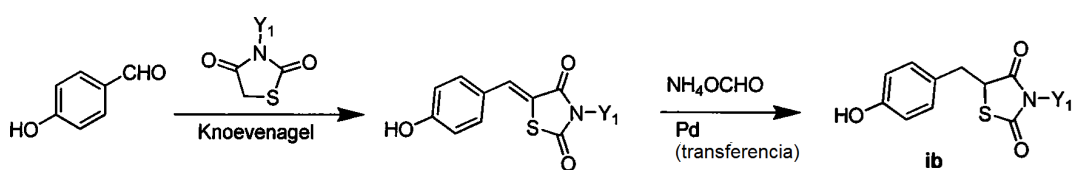
Esquema 1B:



15 en el que X es -Cl.

En varias realizaciones, el material de partida ib se genera de acuerdo con el Esquema 1C, a continuación:

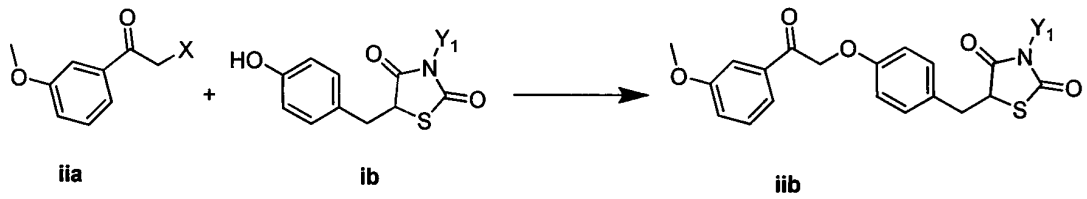
Esquema 1C:



20

en el que Y_1 es hidrógeno.

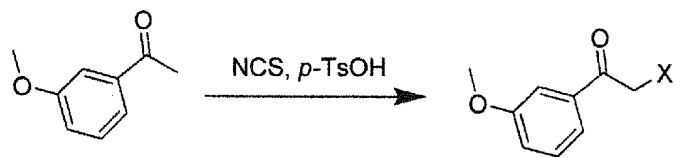
Esquema 2:



en el que X e Y₁ se han definido anteriormente en la Fórmula I.

5 En algunas realizaciones, el material de partida iia se genera de acuerdo con el Esquema 2A, a continuación:

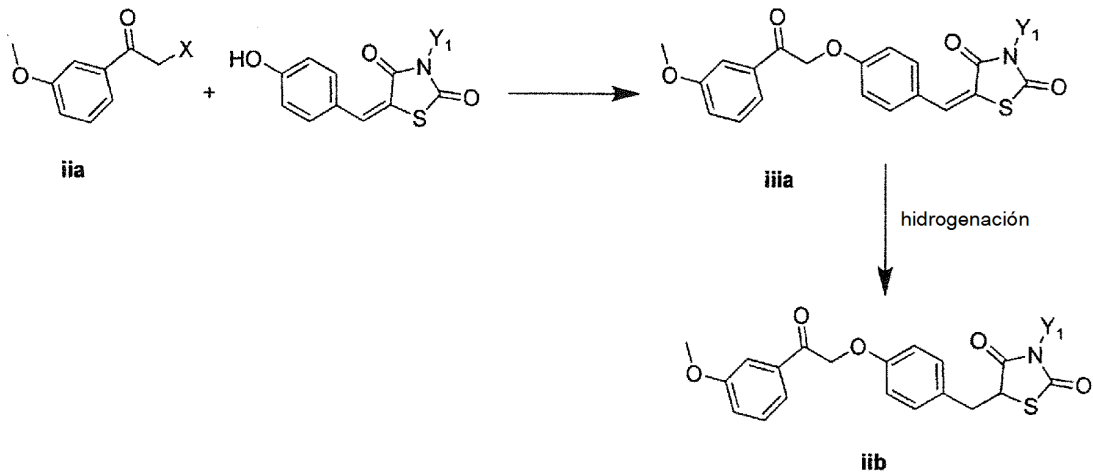
Esquema 2A:



iia, en el que X es -Cl.

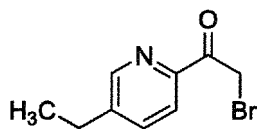
10

Esquema 3

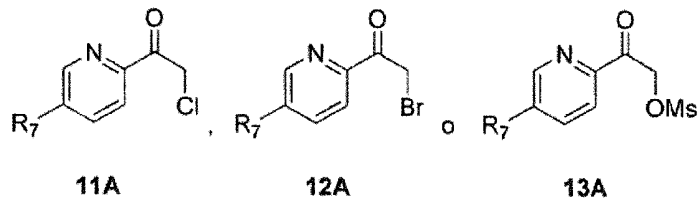


V. COMPUESTOS

15 La invención proporciona compuesto intermedio

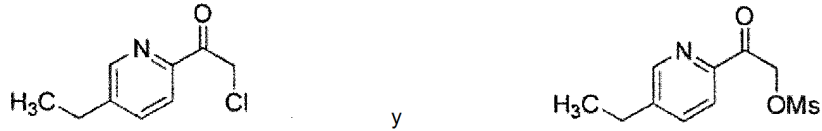


20 para la síntesis de compuestos de acuerdo con la Fórmula 1. En el presente documento también se describen compuestos de Fórmula 11A, 12A o 13A



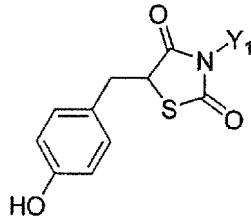
en las que R₇ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 halo. En el presente documento también se desvelan los compuestos

5



En el presente documento también se describe un compuesto de Fórmula Ib

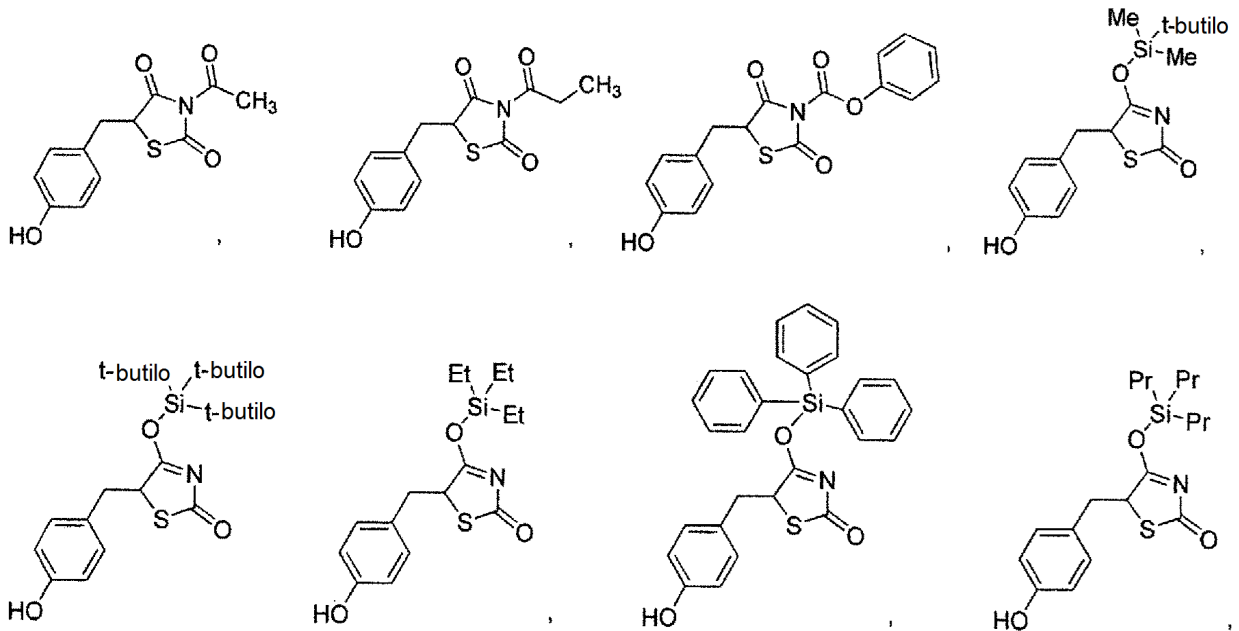
10

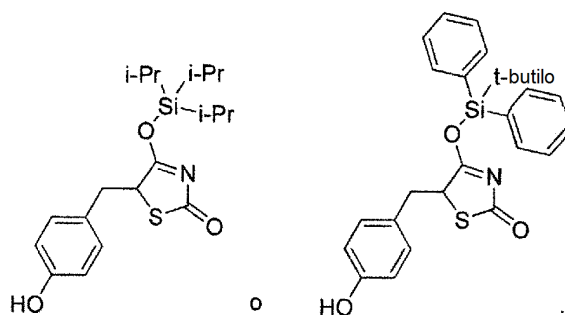


ib

en la que Y¹ se ha definido anteriormente en la Fórmula I y un compuesto seleccionado entre

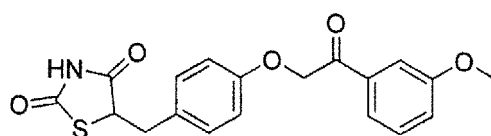
15





V. EJEMPLOS

- 5 **Ejemplo 1: Preparación de 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona** (Ejemplo de referencia)

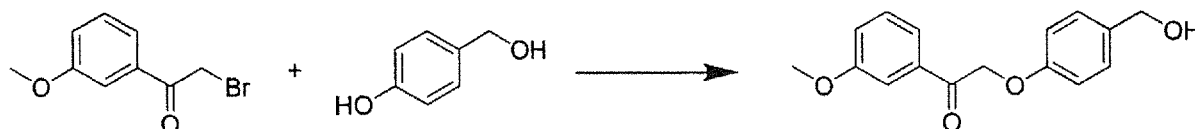


- 10 A una solución en agitación de 5-(4-hidroxibencil)tiazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,4°mmol) en DMSO (2 ml), se le añadió *terc*-butóxido de potasio (106 mg, 0,941°mmol). La agitación continuó a TA durante aproximadamente 1 hora. Después se añadió 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (100 mg, 0,5°mmol) a la mezcla. Después de 2 horas, el análisis por CLEM 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 (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se analizó en una columna RediSep pequeña, eluyendo con acetona al 0-10 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar 70 mg de 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ensayo	Resultados
Aspecto físico	Sólido de color amarillo pálido.
Espectro de RNM ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₄)	δ 12,03 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,19, 2,54 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,71 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,88 (dd, J = 9,12, 4,35 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 14,1, 9,33 Hz, 1H).
Análisis por HPLC	Tiempo de retención: 3,760 min, 96 % a 210 y 99 % a 254 nm. HPLC Agilent 1100 Columna Agilent Scalar C 18 150 x 4,6°mm 5 micrómetros Disolvente A - Agua (TFA al 0,1 %) Disolvente B - Acetonitrilo (TFA al 0,1 %) Gradiente -10 min del 95 % de A al 95 % de B; espera de 5 min; después reciclar Detección de UV a 210 y 254 nm.
Espectro de masas	Uniforme: EN+ 372,0 m/z (M+1) y EN- 370,0 m/z (M-1).
Punto de fusión	183-184 °C

20

- Ejemplo 2: Preparación de 2-(4-(hidroximetil)fenoxi)-1-(3-metoxifenil)etanona** (Ejemplo de referencia)



- 25 A una solución en agitación de 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (3,00 g, 13,1°mmol; Proveedor = Kalexsyn; Lote = 803-TTP-145) en acetona (30 ml) se le añadieron alcohol 4-hidroxibencílico (1,69 g, 13,6°mmol) y carbonato de potasio (1,88 g, 13,6°mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto se analizó en una columna Biotage grande eluyendo con EtOAc al 50 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar 2,98 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30

Ensayo	Resultados
Aspecto físico	Sólido de color blanco.
Espectro de RNM ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)	δ 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).
Análisis por HPLC	Tiempo de retención: 3,339 min, 100 % a 210 y 254 nm. HPLC Agilent 1100 Columna Agilent Scalar C 18 150 x 4,6°mm 5 micrómetros Disolvente A - Agua (TFA al 0,1 %) Disolvente B - Acetonitrilo (TFA al 0,07 %) Gradiente -10 min del 95 % de A al 95 % de B; espera de 5 min; después reciclar Detección de UV a 210 y 254 nm.
Espectro de masas	Uniforme: EN+ 273,04 m/z (M+1).

Ejemplo 3: Ensayos (Referencia)

5 Ensayos para la medición de la activación reducida del receptor PPAR γ

Mientras que en general se cree que la activación del receptor PPAR γ es un criterio de selección para seleccionar moléculas que puedan tener una farmacología antidiabética y sensibilizante a la insulina, se descubrió que la activación de este receptor debería ser un criterio de selección negativo. Las moléculas se elegirán a partir de este espacio químico porque tienen una activación reducida, no solo selectiva, de PPAR γ . Los compuestos óptimos tienen al menos una reducción de la 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 γ . Los ensayos se realizan para una primera evaluación de las interacciones directas de las moléculas con el dominio de unión al ligando de PPAR γ . Esto puede realizarse con un kit de interacción comercial que mida la interacción directa mediante fluorescencia usando rosiglitazona como control positivo. Pueden realizarse ensayos adicionales 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 se utilizará luciferasa como indicador como en Vosper et al. [Vosper, H., Khoudoli, GA, Palmer, CN (2003) *The peroxisome proliferators activated receptor α is required for the differentiation of THP-1 monocytic cells by phorbol ester. Nuclear Receptor 1: 9*]. Se disolverán soluciones madre de compuesto en DMSO y se añadirán a los cultivos celulares a concentraciones finales de 0,1 a 100 μ M y la activación relativa se calculará como la inducción del gen indicador (luciferasa) corregida en función de la expresión del plásmido de control (que codifica para galactosidasa). Se utilizarán pioglitazona y rosiglitazona como compuestos de referencia como se ha descrito anteriormente.

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

La sensibilización a la insulina y la farmacología antidiabética se miden en los ratones KKA γ como se informó anteriormente [Hofmann, C., Lornez, K. y Colca, J.R. (1991). *Glucose transport deficiency corrected by treatment with the oral antihyperglycemic agent Pioglitazone. Endocrinology*, 129:1915-1925]. Los compuestos se formulan en carboximetilcelulosa de sodio al 1 % y Tween 20 al 0,01 % y se administran a diario mediante sonda oral. Después de 4 días de tratamiento una vez al día, se toman muestras de sangre del tratamiento del seno retro-orbital y se analizan para determinar la glucosa, los triglicéridos y la insulina como se describe en Hofmann et al. Las dosis de compuestos que producen al menos el 80 % de la disminución máxima de la glucosa, los triglicéridos y la insulina no aumentarán significativamente la expresión de un P2 en el hígado de estos ratones.

Medición de la activación del receptor PPAR γ

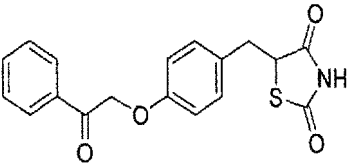
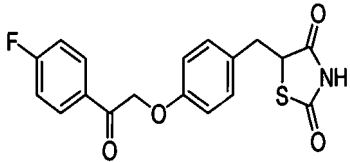
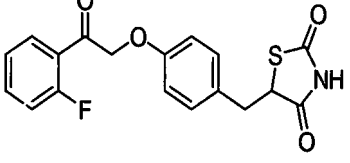
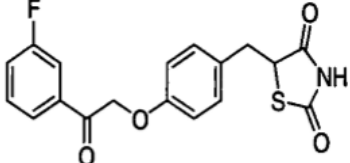
La capacidad de varios compuestos de ejemplo descritos en el presente documento para unirse a PPAR γ se midió usando un ensayo de unión comercial (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) que mide la capacidad de los compuestos de ensayo para unirse con complejo PPAR-LBD/Verde de Fluormona PPAR. Estos ensayos se realizaron en tres ocasiones utilizando en cada ensayo cuatro pocillos separados (por cuadruplicado) en cada concentración de compuesto ensayado. Los datos son la media y el ETM de los valores obtenidos a partir de los tres experimentos. Se utilizó rosiglitazona como control positivo en cada experimento. Los compuestos se añadieron a las concentraciones mostradas, que varían desde 0,1-100 micromolar.

Glucosa, insulina y triglicéridos en ratones KKA^y diabéticos tratados con compuestos de ejemplo descritos en el presente documento (Referencia).

5 La sensibilización a la insulina y la farmacología antidiabética se miden en los ratones KKA^y como se informó anteriormente [Hofmann, C., Lornez, K. y Colca, J.R. (1991). *Glucose transport deficiency corrected by treatment with the oral antihyperglycemic agent Pioglitazone. Endocrinology*, 129:1915-1925]. Los compuestos se formulan en carboximetilcelulosa de sodio al 1 % y Tween 20 al 0,01 % y se administran a diario mediante sonda oral. Después de 4 días de tratamiento una vez al día, se toman muestras de sangre del tratamiento del seno retro-orbital y se analizan para determinar la glucosa, los triglicéridos y la insulina como se describe en Hofmann et al. Las dosis de compuestos que producen al menos el 80 % de la disminución máxima de la glucosa, los triglicéridos y la insulina no aumentarán significativamente la expresión de un P2 en el hígado de estos ratones.

15 Los compuestos se formularon mediante suspensión y se administraron por vía oral a ratones KKA^y a 93 mg/kg durante 4 días. Los compuestos se disolvieron primero en DMSO y después se pusieron en suspensión acuosa que contenía DMSO al 7-10 %, carboximetilcelulosa de sodio al 1 % y Tween 20 al 0,01 %. El 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 mediante métodos de ensayo convencionales. Los datos son la media y el ETM, N = 6-12 ratones.

20 Tabla A – Resultados del ensayo

Descripción del ejemplo	Comp. n.º	Glucosa (Media/DT)	Insulina (Media/DT)	TG (Media/DT)	Glucosa
Vehículo A		518	24	284	
		59	5	36	
5-[4-(2-oxo-2-feniletoksi)encil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona	1	0,71	0,13	0,56	36,5
		0,03	0,02	0,05	2,4
5-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoksi]encil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona	2	0,61	0,10	0,45	63,7
		0,02	0,02	0,02	12,2
5-[4-[2-(2-fluorofenil)-2-oxoetoksi]encil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona	3	0,64	0,20	0,62	97,9
		0,02	0,07	0,04	4,0
5-[4-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetoksi]encil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona	4	0,62	0,24	0,46	64,8
		0,05	0,05	0,07	17,5

5-4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil-1,3-tiazolidin-2,4-diona		5	0,56	0,22	0,41	13,2
5-4-[2-(2-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil-1,3-tiazolidin-2,4-diona		6	0,75	1,20	0,80	76,2
5-4-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetoxi]bencil-1,3-tiazolidin-2,4-diona		7	0,54	0,59	0,43	74,4
5-4-[2-(2-clorofenil)-2-oxoetoxi]bencil-1,3-tiazolidin-2,4-diona		8	1,05	0,47	0,97	-
5-4-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil-1,3-tiazolidin-2,4-diona		9	1,00	0,76	0,90	37,2

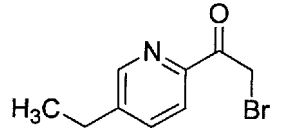
Los compuestos n.º 1-5 presentaron un nivel de insulina en plasma de menos de aproximadamente 5 ng/ml y el compuesto n.º 6 presentó un nivel de insulina en plasma de entre aproximadamente 15 y 20 ng/ml; los compuestos n.º 1, 2, 3, 4 y 5 presentaron un nivel de triglicéridos en plasma de entre aproximadamente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

Los compuestos moduladores de PPAR γ descritos en el presente documento serán más eficaces para el tratamiento de enfermedades provocadas por la inflamación metabólica tales como la diabetes y el síndrome metabólico mediante la limitación de los efectos secundarios atribuibles a la activación directa y parcial de los factores de transcripción nucleares.

Debido a que los compuestos descritos en el presente documento presentan una activación reducida de PPAR γ , se prevé que estos compuestos son adecuados para su uso en combinación con otros compuestos que tienen actividad antidiabética, tales como metformina, inhibidores de DDP-4 u otros agentes antidiabéticos que actúan mediante diferentes mecanismos para aumentar las acciones o las secreciones de GLP1 o insulina. Específicamente, debido a la interacción reducida de PPAR γ , estos compuestos también serán útiles para el tratamiento de la dislipidemia asociada a enfermedades inflamatorias metabólicas combinando particularmente bien con estatinas hipolipemiantes tales como 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 activadores de PPAR ya que se evitarán los efectos secundarios asociados a la activación de PPAR γ que pueden incluir la expansión de volumen, el edema y la pérdida ósea.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



5