

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 704**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61K 31/4436** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2010 PCT/US2010/060449**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO2011075514**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10798884 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2512470**

54 Título: **Tiazolidindionas ahorradoras de PPAR y combinaciones para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas**

30 Prioridad:

**15.12.2009 US 286765 P**

**15.12.2009 US 286713 P**

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

**19.06.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**COLCA, GERARD R.;  
KLETZIEN, ROLF F.;  
TANIS, STEVEN P. y  
LARSEN, SCOTT D.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 617 704 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

Tiazolidindionas ahorradoras de PPAR y combinaciones para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención proporciona análogos de tiazolidindiona y la composición farmacéutica que contiene los análogos de tiazolidindiona para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas u otros estados de enfermedad metabólica (por ejemplo, diabetes).

10

**Antecedentes de la invención**

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

15

Los receptores activados por el proliferador del peroxisoma (PPAR) son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares, que son factores de transcripción activados por ligando que regulan la expresión génica. Los PPAR han sido implicados en enfermedades autoinmunes y otras enfermedades, es decir, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y gastrointestinal, y la enfermedad de Alzheimer.

20

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

25

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

30

Sorprendentemente, también se observa que las tiazolidindionas ahorradoras de PPAR $\gamma$  también demuestran propiedades neurológicas beneficiosas, tales como la reducción o la ralentización de la acumulación de placa en las neuronas (por ejemplo, tejido cerebral).

35

**Sumario de la invención**

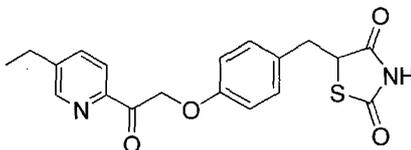
La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una unión y/o una activación reducidas del factor de transcripción nuclear PPAR $\gamma$ . Contrariamente a las enseñanzas de la literatura, el compuesto ahorrador de PPAR $\gamma$  de la presente invención muestra propiedades neurológicas beneficiosas.

40

El compuesto de esta invención tiene una unión y/o activación reducida del factor de transcripción nuclear PPAR $\gamma$ , no aumenta la reabsorción de sodio y es útil en el tratamiento o prevención de varios trastornos neurodegenerativos. Ventajosamente, el compuesto que tiene menor actividad de PPAR $\gamma$  exhibe menos efectos secundarios que los compuestos que tienen niveles más altos de actividad de PPAR $\gamma$ .

45

La presente invención proporciona una sal de sodio del Compuesto X

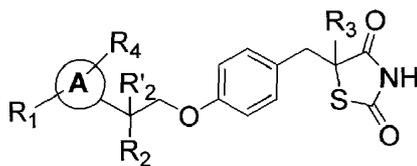


50

para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

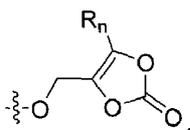
También se describe en el presente documento un método para tratar y/o prevenir las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis muscular (EM) o deterioro cognitivo leve (DCL), que comprende administrar a un paciente un compuesto de Fórmula I:

55



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de H, halo, alifático, y alcoxi, en el que el grupo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; R'<sub>2</sub> es H; R<sub>2</sub> es H, halo, alifático hidroxilo, u alifático opcionalmente sustituido, -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo, -O(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub> -O-CH(R<sub>m</sub>)OC(O)R<sub>n</sub>, -O-CH(R<sub>m</sub>)OP(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub>, o



en el que cada R<sub>m</sub> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cada R<sub>n</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> juntos forman oxo; R<sub>3</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido; y el anillo A es un fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R<sub>1</sub> y un grupo R<sub>4</sub> grupo en cualquier posición químicamente viable en el anillo A.

En algunos métodos descritos en el presente documento, el trastorno neurodegenerativo comprende enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, EM, DCL, o cualquier combinación de los mismos.

En algunos casos, R<sup>3</sup> es H.

En algunos casos, R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>.

En algunos casos, R<sub>4</sub> es H, metilo, metoxi, etilo, etoxi, -O-isopropilo, -CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> o -OCF<sub>3</sub>. Por ejemplo, R<sub>4</sub> es H.

En algunos casos, R<sub>1</sub> es H, alquilo, halo o alcoxi. Por ejemplo, R<sub>1</sub> es H. En otros ejemplos descritos en el presente documento, R<sub>1</sub> es halo. En algunos ejemplos descritos en el presente documento, R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-3</sub>.

En algunos casos, el anillo A es fenilo que está sustituido con grupos R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> en cualquier posición químicamente viable en el anillo A. En algunos ejemplos descritos en el presente documento, el anillo A es fenilo, y uno de R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> está unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos descritos en el presente documento, el anillo A es fenilo, y uno de R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> está unido a la posición meta del anillo A. En algunos ejemplos descritos en el presente documento, R<sub>1</sub> está unido a la posición para o meta del anillo A. Y, en algunos ejemplos descritos en el presente documento, R<sub>1</sub> es F o Cl, cualquiera de los cuales está unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos descritos en el presente documento, R<sub>1</sub> es alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, -O-isopropilo, butoxi, o -O-terc-butilo) que está unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos descritos en el presente documento, el anillo A es fenilo, y R<sub>1</sub> está unido a la posición meta u orto del anillo de fenilo. Por ejemplo, como se describe en el presente documento, el anillo A es fenilo, y R<sub>1</sub> está unido a la posición orto del anillo de fenilo. En algunos casos, el anillo A es fenilo, y R<sub>1</sub> es metoxi, etoxi, o -O-isopropilo, cualquiera de los cuales está unido a la posición orto del anillo A. En otros casos, R<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> o -OCF<sub>3</sub>.

En algunos casos, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido, cualquiera de los cuales está sustituido con grupos R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> en cualquier posición químicamente viable en el anillo A. En algunos ejemplos descritos en el presente documento, el anillo A es piridin-2-ilo, y uno de R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> está unido a la posición 5 del anillo. En otros ejemplos descritos en el presente documento, el anillo A es piridin-3-ilo, y uno de R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> está unido a la posición 6 del anillo. En otros ejemplos descritos en el presente documento, el anillo A es piridin-2-ilo, y R<sub>1</sub> está unido a la posición 5 del anillo. Por ejemplo, el anillo A es piridin-2-ilo, y R<sub>1</sub> es alquilo o alcoxi, cualquiera de los cuales está unido a la posición 5 de anillo A. En otros casos, el anillo A es piridin-2-ilo, y R<sub>1</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o terc-butilo, cualquiera de los cuales está unido a la posición 5 de anillo A.

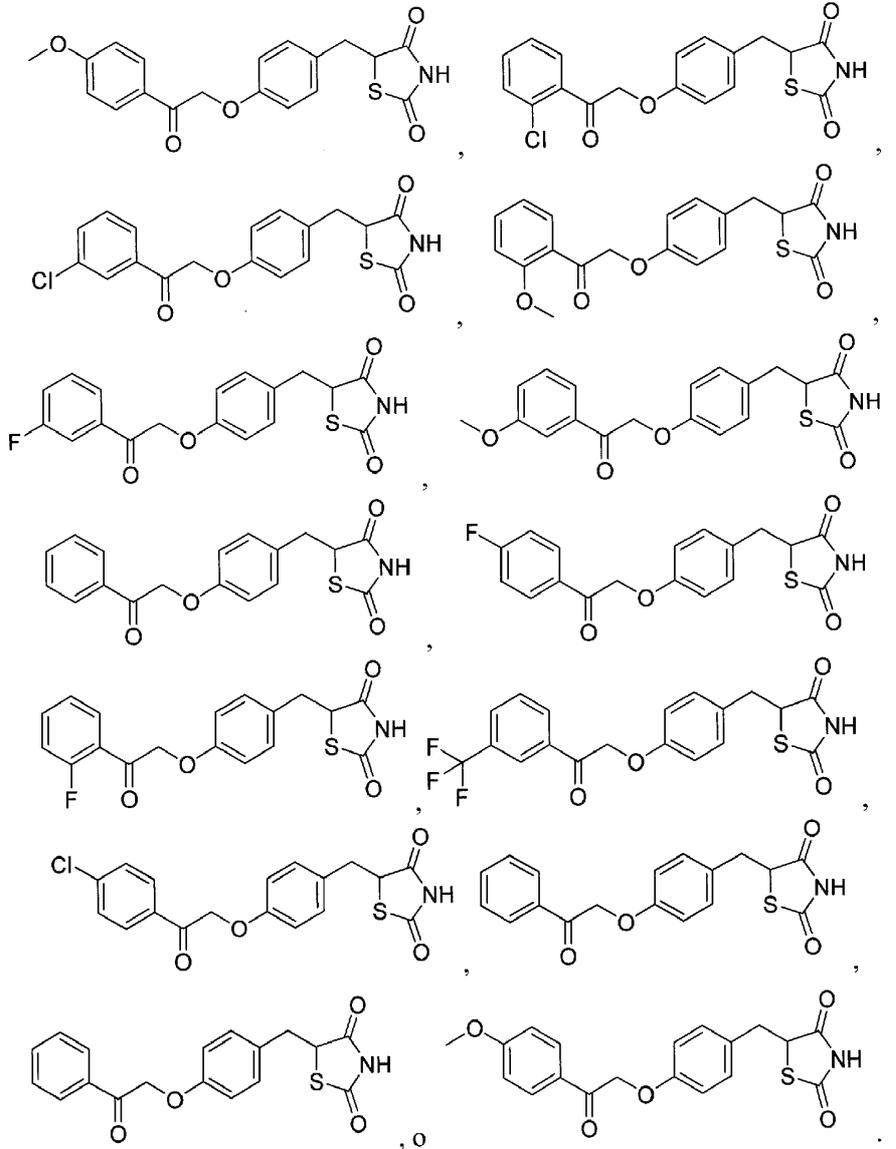
En algunos casos, R'<sub>2</sub> es H.

En algunos casos, R<sub>2</sub> es hidroxilo.

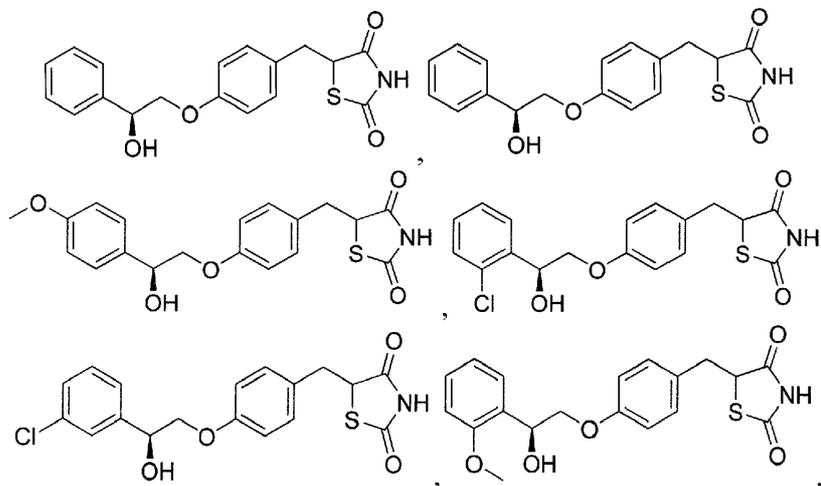
En algunos casos, R<sub>2</sub> es -O-acilo, -O-aroilo u -O-heteroaroilo.

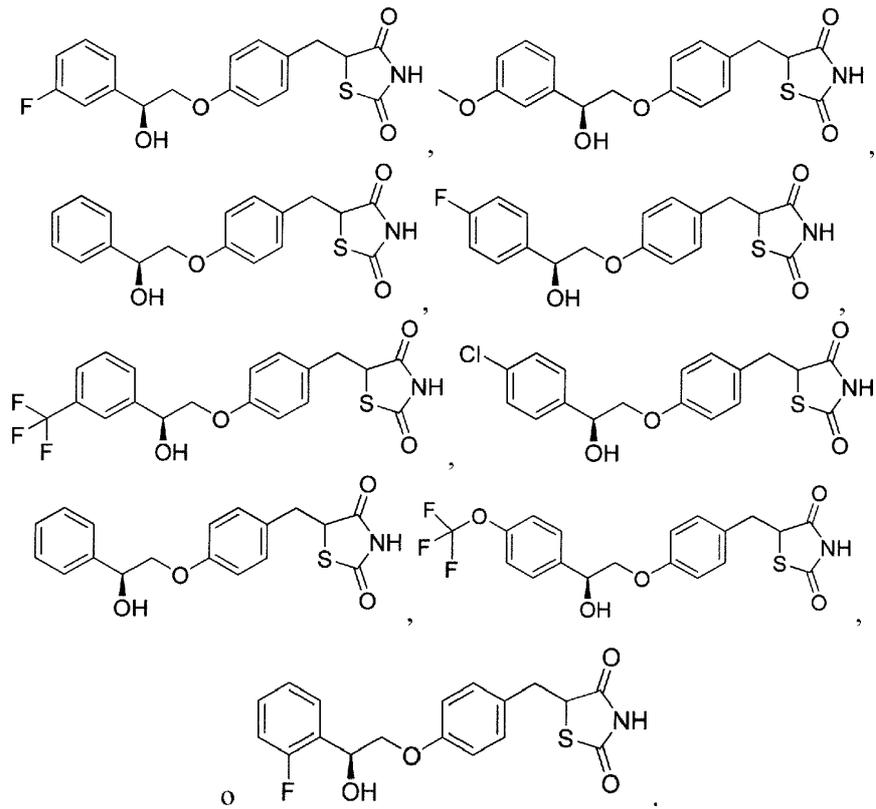
En algunos casos, R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> juntos forman oxo.

En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

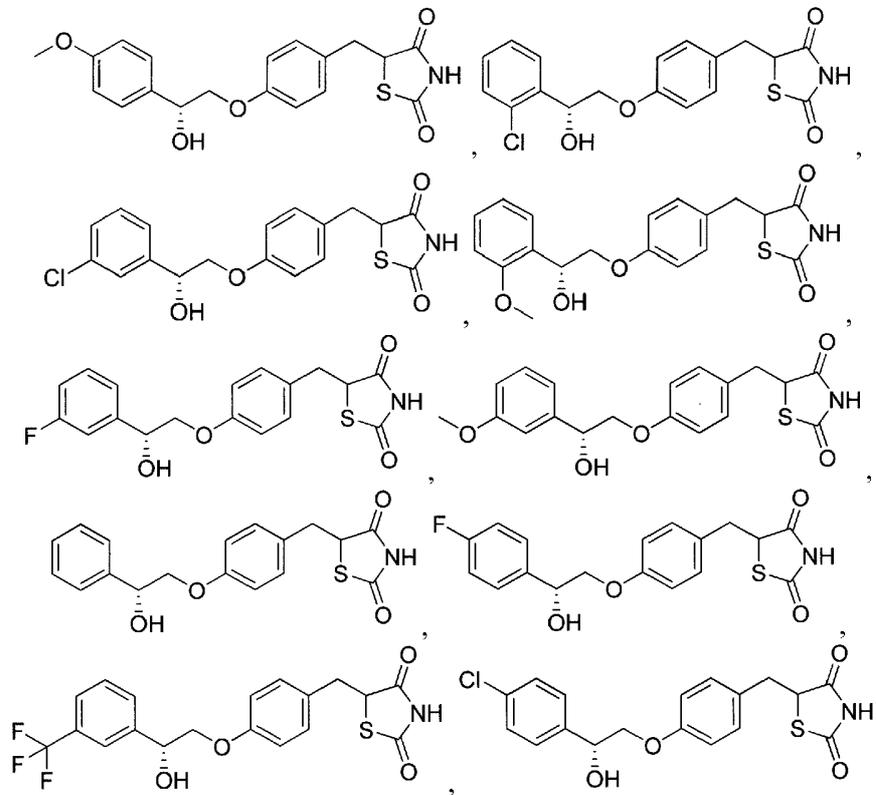


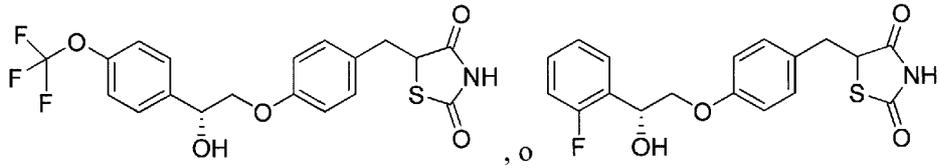
En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:



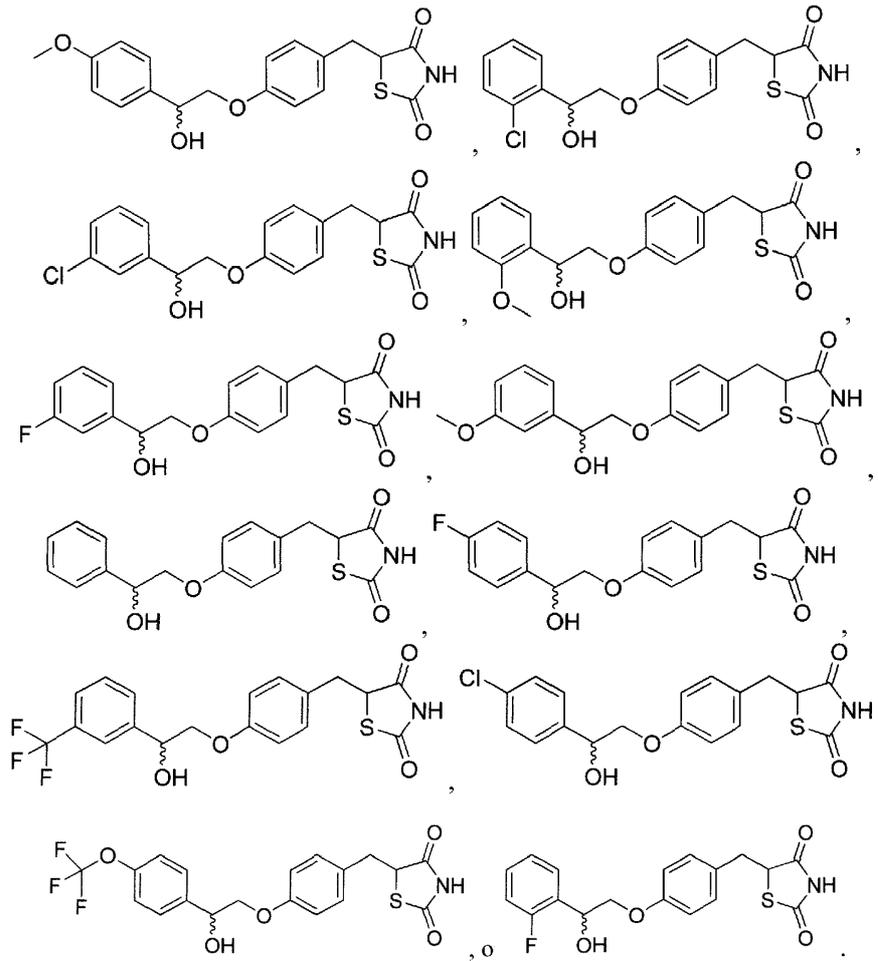


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

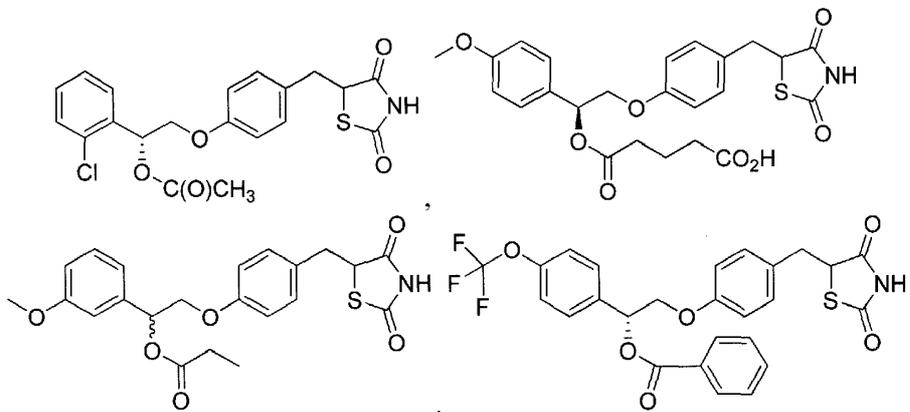


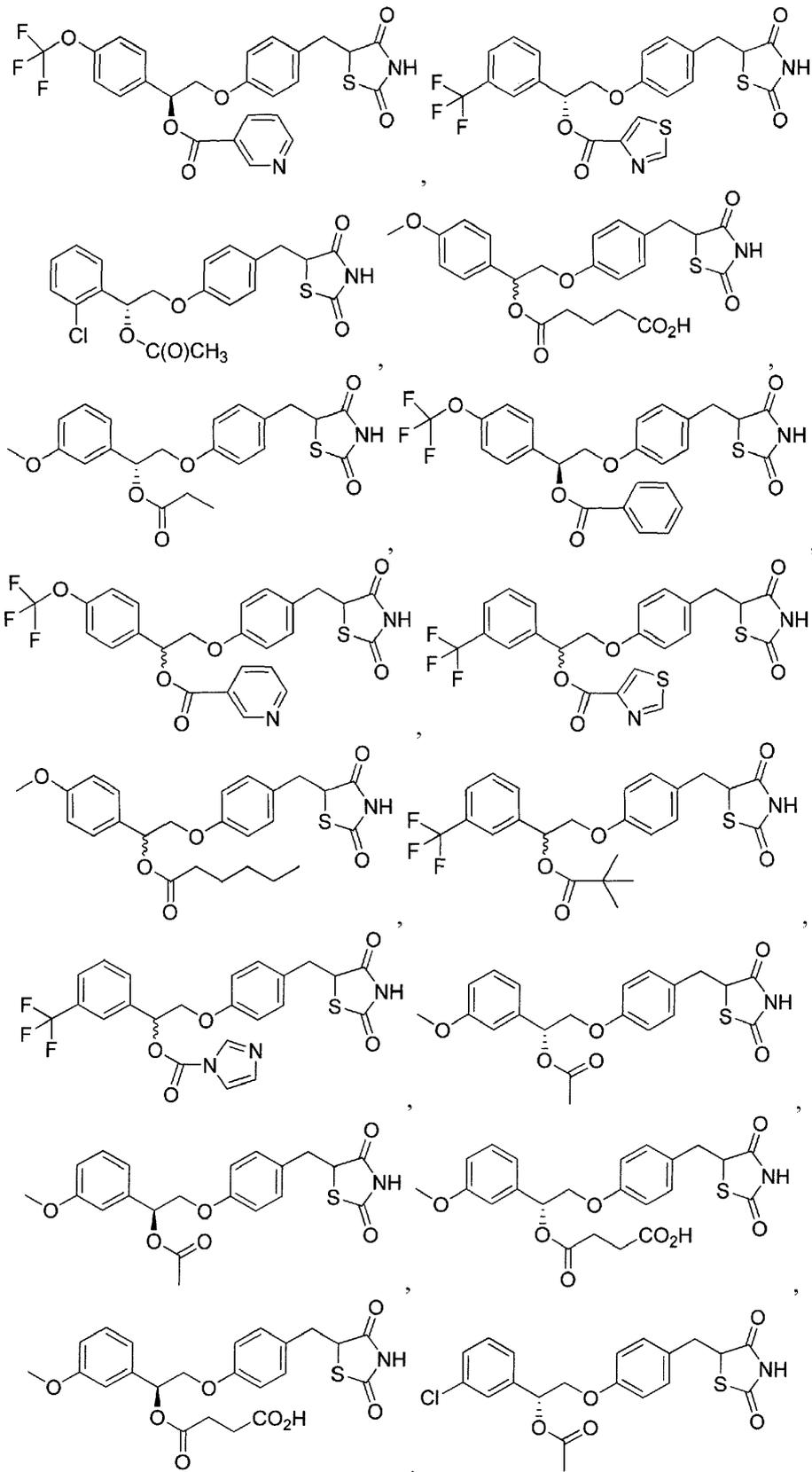


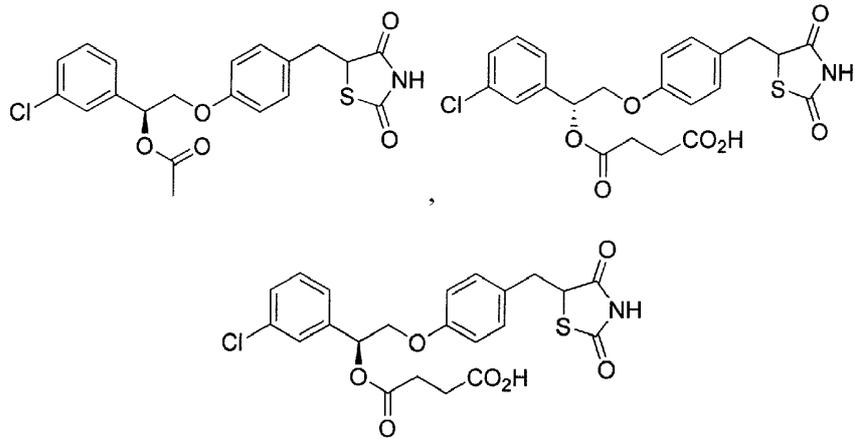
En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:



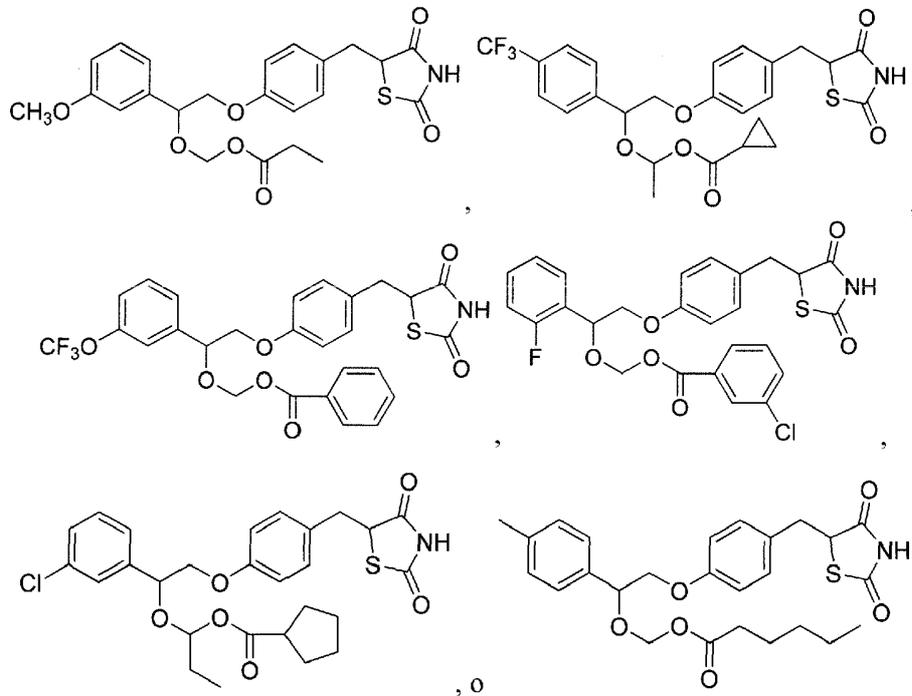
En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:



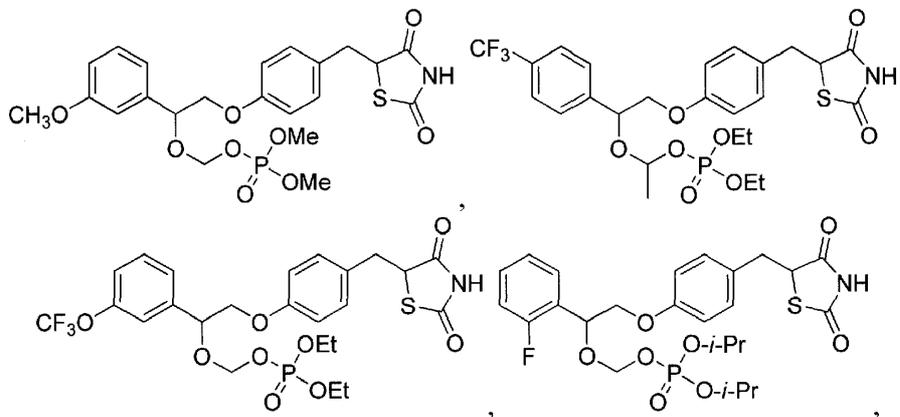


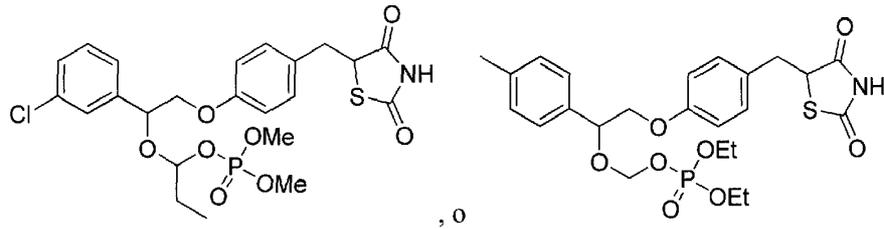


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

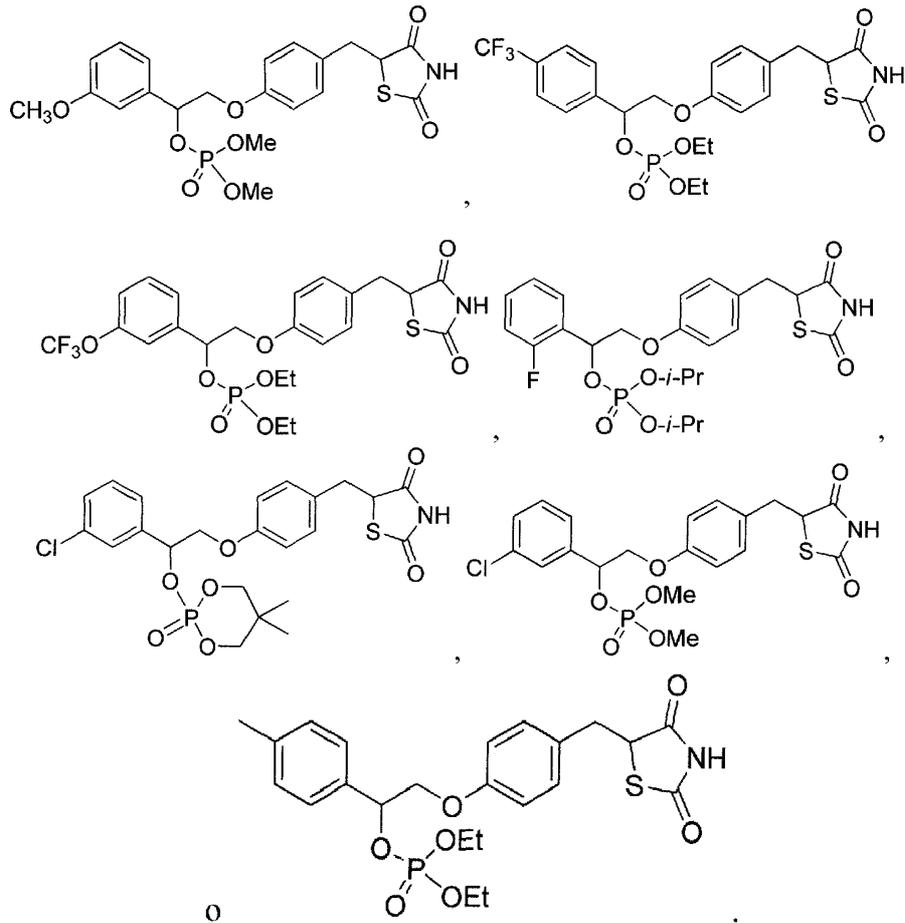


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

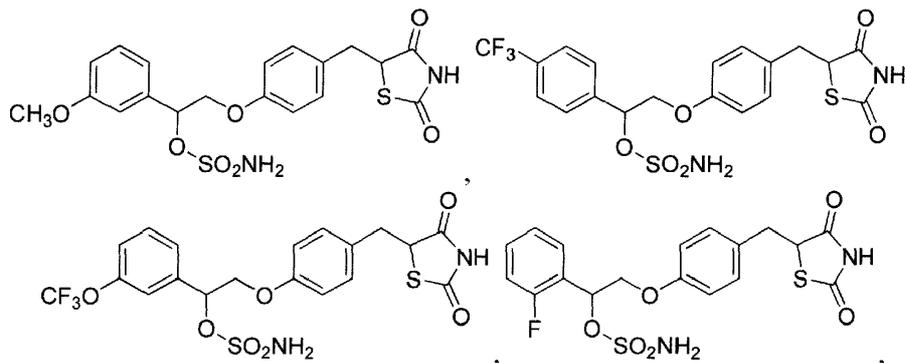


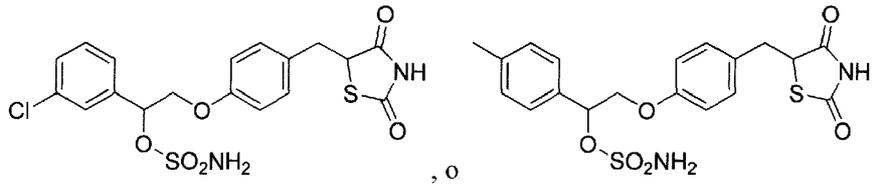


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

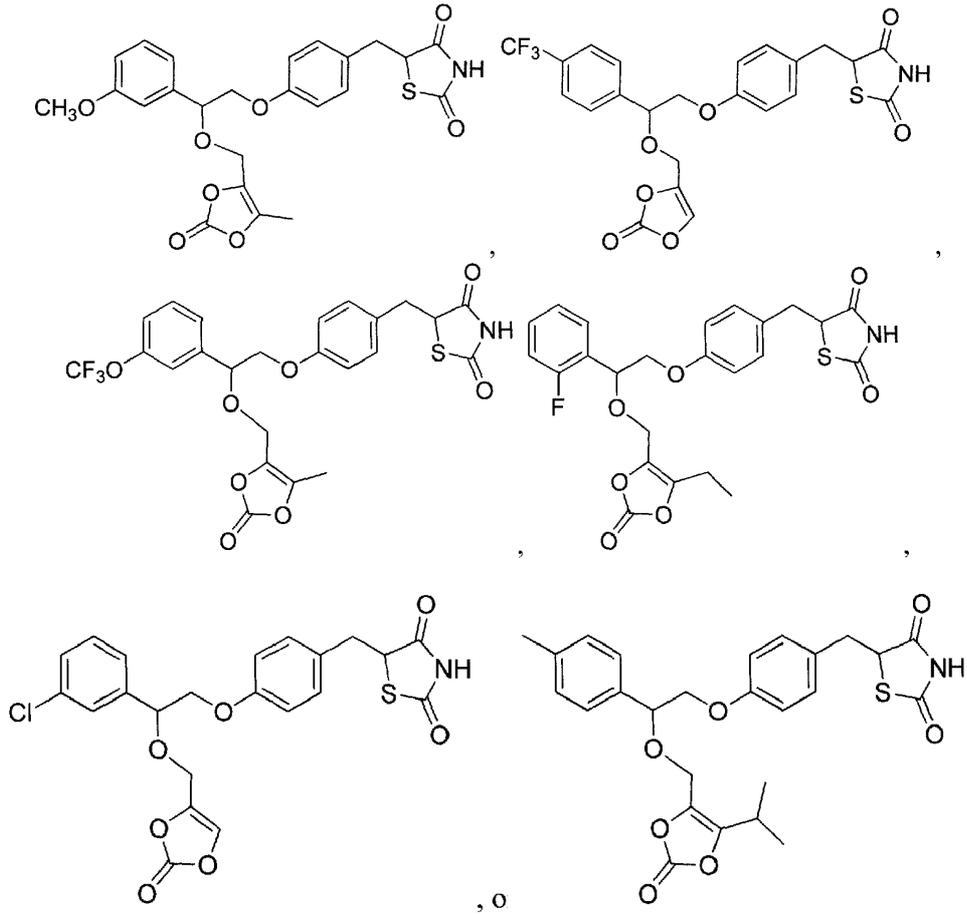


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

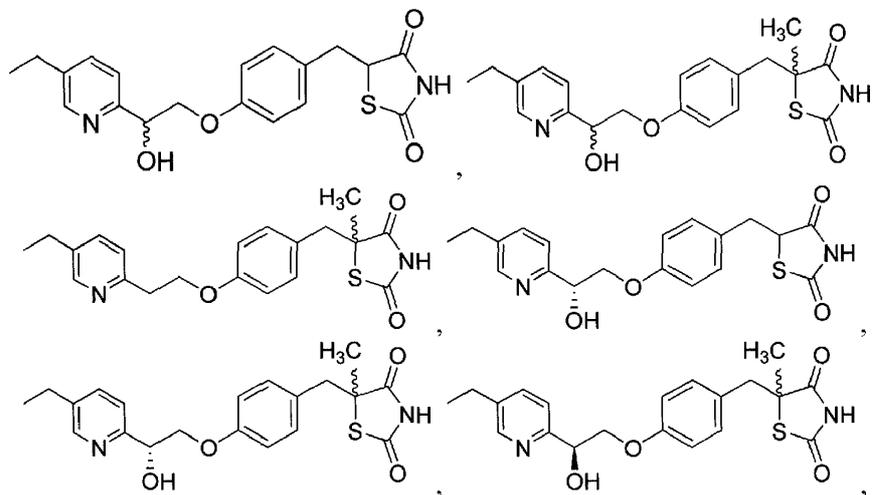


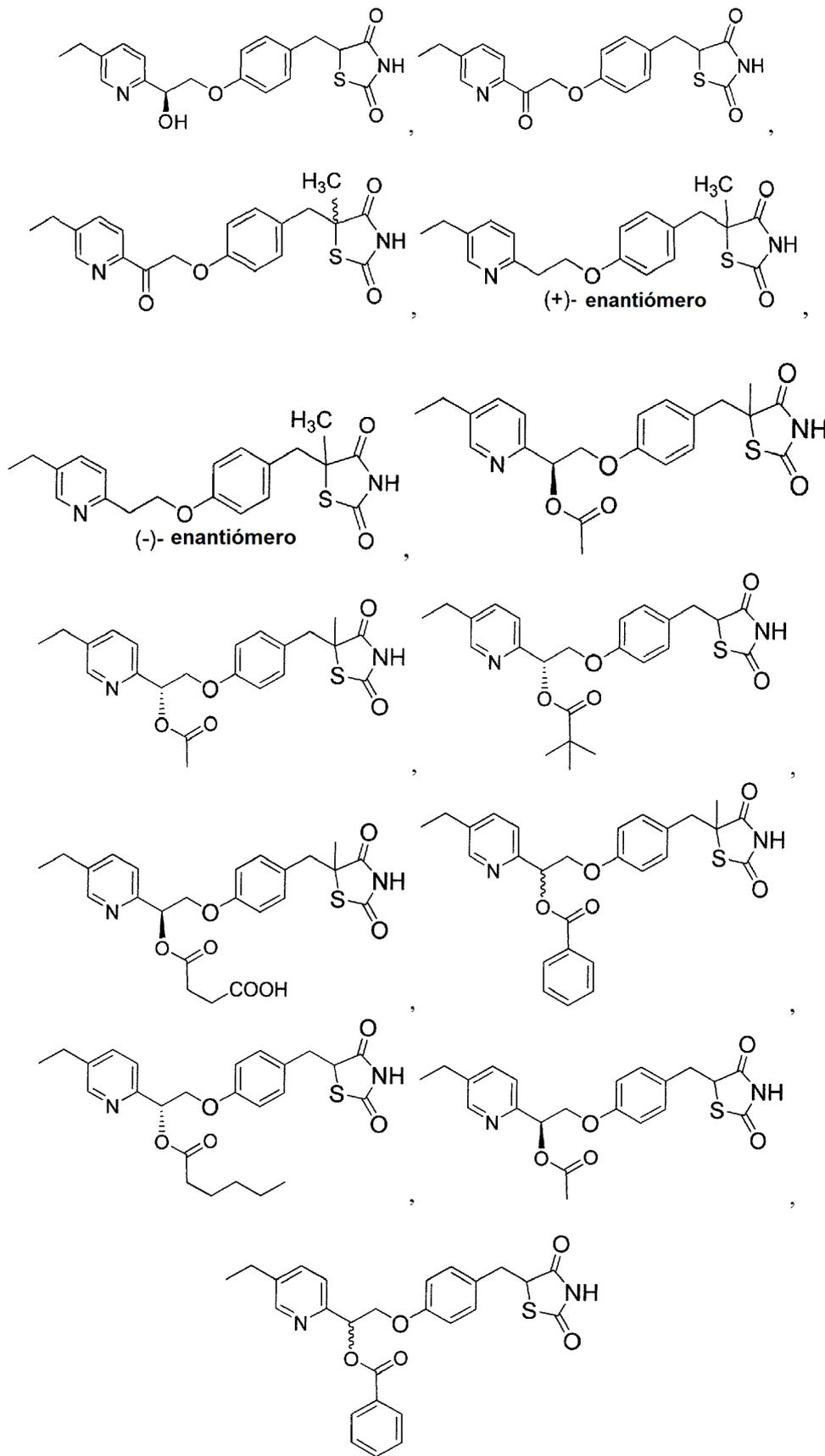


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:



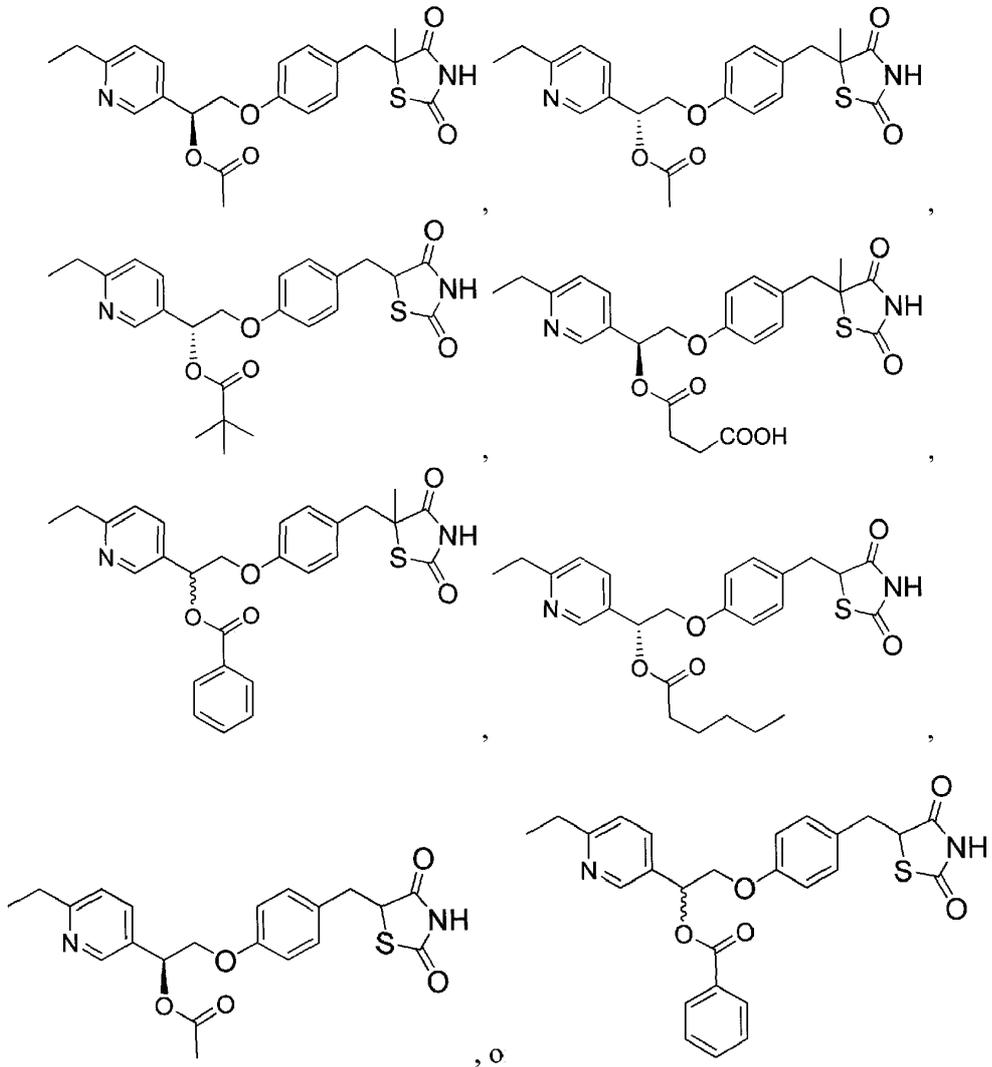
En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:



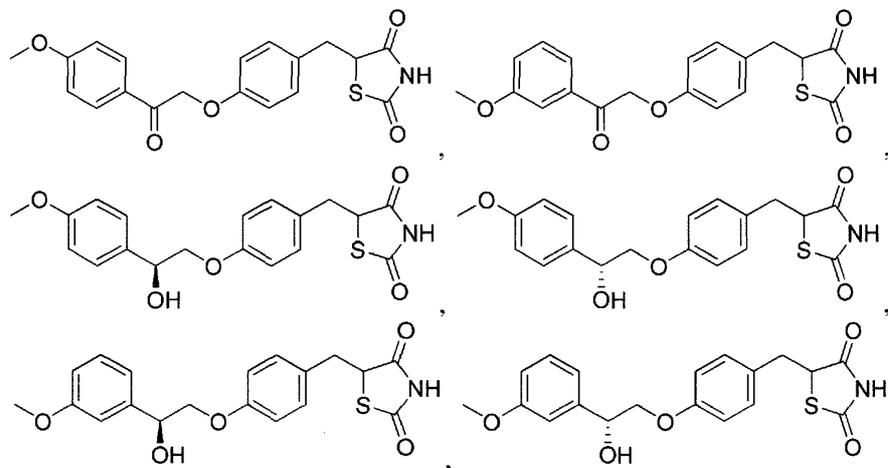


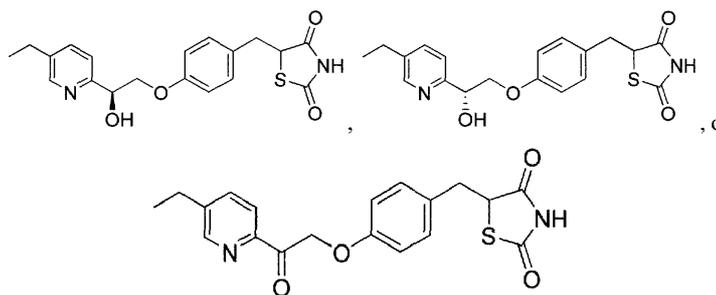
o

En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:



En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:





Algunos casos comprenden además la administración de un inhibidor de la fosfodiesterasa al paciente.

5 Algunos casos comprenden además la administración al paciente otro agente farmacéutico que tiene una actividad que aumenta el AMPc en el paciente.

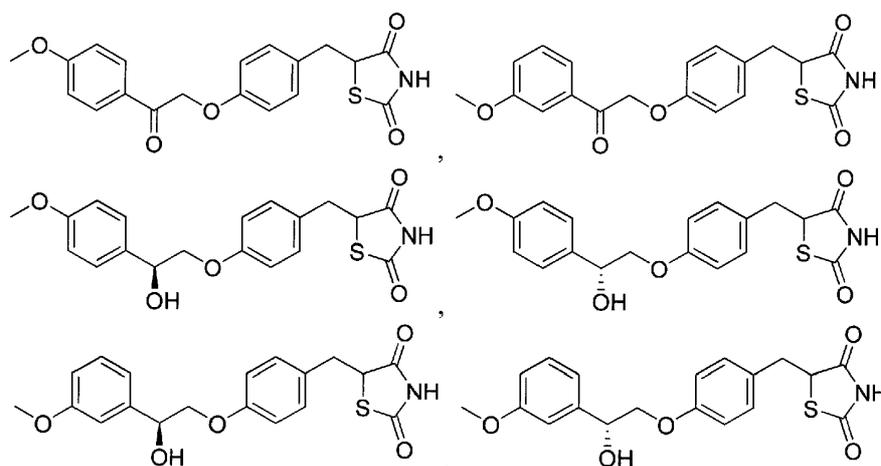
10 En algunos casos, el segundo agente farmacéutico comprende además un agonista beta-adrenérgico. Por ejemplo, el agonista beta-adrenérgico comprende un agonista beta-1- adrenérgico, un agonista beta-2-adrenérgico, un agonista beta-3 adrenérgico, o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el agonista beta-adrenérgico comprende noradrenalina, isoprenalina, dobutamina, salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol, mesilato de bitolterol, salmeterol, formoterol, bambuterol, clenbuterol, indacaterol, L-796568, amibegron, solabegron, isoproterenol, albuterol, metaproterenol, arbutamina, befunolol, 15 bromoacetilalprenololmentano, broxaterol, cimaterol, cirazolina, denopamina, dopexamina, epinefrina, etilefrina, hexoprenalina, higenamina, isoetarina, isoxsuprina, mabuterol, metoxifenamina, nilidrina, oxifedrina, prenalterol, ractopamina, reproterol, rimiterol, ritodrina, tretoquinol, tulobuterol, xamoterol, zilpaterol, zinterol, o cualquier combinación de los mismos.

20 En el presente documento también se describe un método de tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo que comprende la administración a un paciente de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, como se ha descrito anteriormente, y un inhibidor de la fosfodiesterasa.

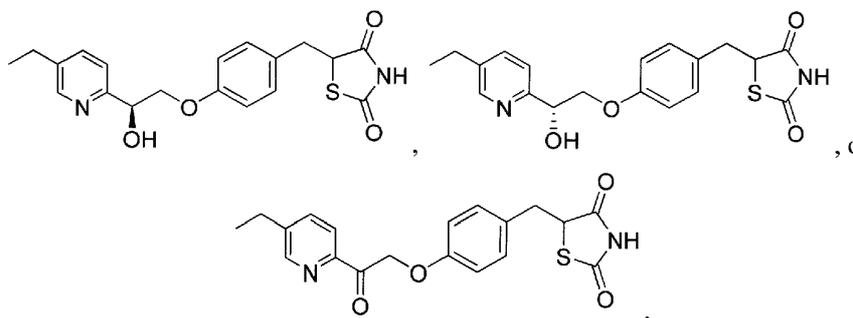
25 En algunos casos, el inhibidor de la fosfodiesterasa comprende un inhibidor no selectivo. Por ejemplo, el inhibidor de la fosfodiesterasa comprende cafeína (1,3,7-trimetilxantina), teobromina (3,7-dimetil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona), teofilina (1, 3-dimetil-7H-purina-2,6-diona), IBMX (3-isobutil-1-metilxantina), o cualquier combinación de los mismos.

30 En algunos casos, el inhibidor de la fosfodiesterasa comprende un inhibidor selectivo. Por ejemplo, el inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa comprende milrinona (2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3,4'bipiridin-5-carbonitrilo), cilostazol (6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) butoxi]-3,4-dihidro-2 (1H) quinolinona), cilomilast (4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil) ciclohexano-1-carboxílico), rolipram (4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil) pirrolidin-2-ona), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi) benzamida), o cualquier combinación de los mismos.

35 También se describe en el presente documento un método de tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo que comprende la administración a un paciente de una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de:



40



y un inhibidor de la fosfodiesterasa.

5 En algunos casos, el inhibidor de la fosfodiesterasa comprende un inhibidor no selectivo. Por ejemplo, el inhibidor de la fosfodiesterasa comprende cafeína (1,3,7-trimetilxantina), teobromina (3,7-dimetil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona), teofilina (1, 3-dimetil-7H-purina-2,6-diona), IBMX (3-isobutil-1-metilxantina), o cualquier combinación de los mismos.

10 En algunos casos, el inhibidor de la fosfodiesterasa comprende un inhibidor selectivo. Por ejemplo, el inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa comprende milrinona (2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo), cilostazol (6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) butoxi]-3,4-dihidro-2 (1H) quinolinona), cilomilast (4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil) ciclohexano-1-carboxílico), rolipram (4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil) pirrolidin-2-ona), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)benzamida), o cualquier combinación de los mismos.

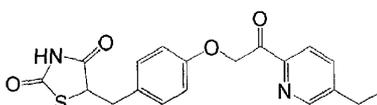
15 En el presente documento también se describe un método de tratamiento y/o prevención de un trastorno neurodegenerativo que comprende la administración a un paciente de una composición farmacéutica que comprende un co-cristal que comprende compuesto de Fórmula I, como se ha descrito anteriormente, y un inhibidor de la fosfodiesterasa.

20 En algunos casos, el inhibidor de la fosfodiesterasa comprende un inhibidor no selectivo. Por ejemplo, el inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa incluye cafeína (1,3,7-trimetilxantina), teobromina (3,7-dimetil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona), teofilina (1, 3-dimetil-7H-purina-2,6-diona), IBMX (3-isobutil-1-metilxantina), o cualquier combinación de los mismos.

25 En algunos casos, el inhibidor de la fosfodiesterasa comprende un inhibidor selectivo. Por ejemplo, el inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa comprende milrinona (2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo), cilostazol (6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) butoxi]-3,4-dihidro-2 (1H) quinolinona), cilomilast (4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil) ciclohexano-1-carboxílico), rolipram (4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil) pirrolidin-2-ona), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi) benzamida), o cualquier combinación de los mismos.

30 En algunos casos, la composición farmacéutica comprende además un agente farmacéutico que tiene una actividad que aumenta el AMPc en el paciente. Por ejemplo, el agente farmacéutico comprende un agonista beta-adrenérgico. En algunos ejemplos, el agonista beta-adrenérgico comprende un agonista beta-1- adrenérgico, un agonista beta-2-adrenérgico, un agonista beta-3 adrenérgico, o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el agonista beta-adrenérgico comprende noradrenalina, isoprenalina, dobutamina, salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol, mesilato de bitolterol, salmeterol, formoterol, bambuterol, clenbuterol, indacaterol, L-796568, amibegron, solabegron, isoproterenol, albuterol, metaproterenol, arbutamina, befunolol, bromoacetilaprenololmentano, broxaterol, cimaterol, cirazolina, denopamina, dopexamina, epinefrina, etilefrina, hexoprenalina, higenamina, isoetarina, isoxsuprina, mabuterol, metoxifenamina, nilidrina, oxifedrina, prenalterol, ractopamina, reproterol, rimiterol, ritodrina, tretoquinol, tulobuterol, xamoterol, zilpaterol, zinterol, o cualquier combinación de los mismos.

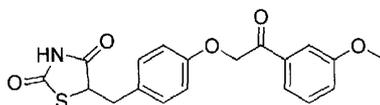
35 Adicionalmente, en el presente documento se describe un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo en un paciente que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un co-cristal que comprende el compuesto



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa; y un segundo agente farmacéutico que tiene una actividad que aumenta el AMPc en el paciente, y un vehículo

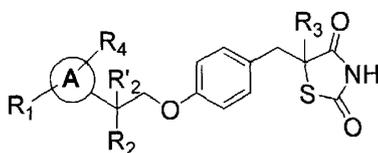
farmacéuticamente aceptable.

Asimismo, en el presente documento se describe un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo en un paciente que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un co-cristal que comprende el compuesto



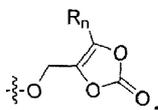
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa; y un segundo agente farmacéutico que tiene una actividad que aumenta el AMPc en el paciente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, en el presente documento se describe un método de tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo que comprende la administración a un paciente de una sal de metal alcalino de un compuesto de Fórmula I:



I

en el que cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de H, halo, alifático, y alcoxi, en el que el grupo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; R'<sub>2</sub> es H; R<sub>2</sub> es H, halo, alifático hidroxi, u alifático opcionalmente sustituido, -O-acilo, -O-aróilo, -O-heteroaróilo, -O(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -O-CH(R<sub>m</sub>)OC(O)R<sub>n</sub>, -O-CH(R<sub>m</sub>)OP(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub>, o



en el que cada R<sub>m</sub> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cada R<sub>n</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> juntos forman oxo; R<sub>3</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido; y el anillo A es un fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R<sub>1</sub> y un grupo R<sub>4</sub> grupo en cualquier posición químicamente viable en el anillo A.

En algunos casos, el trastorno neurodegenerativo comprende enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, EM, DCL, o cualquier combinación de los mismos.

En algunos casos, el metal alcalino es sodio o potasio.

En algunos casos, R<sup>3</sup> es H.

En algunos casos, R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>.

En algunos casos, R<sub>4</sub> es H, metilo, metoxi, etilo, etoxi, -O-isopropilo, -CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> o -OCF<sub>3</sub>. Por ejemplo, R<sub>4</sub> es H.

En algunos casos, R<sub>1</sub> es H, alquilo, halo o alcoxi. Por ejemplo, R<sub>1</sub> es H. En otros ejemplos, R<sub>1</sub> es halo. En algunos ejemplos, R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-3</sub>.

En algunos casos, el anillo A es fenilo que está sustituido con grupos R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> en cualquier posición químicamente viable en el anillo A. En algunos ejemplos, el anillo A es fenilo, y uno de R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> está unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos, el anillo A es fenilo, y uno de R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> está unido a la posición meta del anillo A. En algunos ejemplos, R<sub>1</sub> está unido a la posición para o meta del anillo A. Y, en algunos ejemplos, R<sub>1</sub> es F o Cl, cualquiera de los cuales está unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos, R<sub>1</sub> es alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, -O-isopropilo, butoxi, o -O-terc-butilo) que está unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos, el anillo A es fenilo, y R<sub>1</sub> está unido a la posición meta u orto del anillo de fenilo. Por ejemplo, el anillo A es fenilo, y R<sub>1</sub> está unido a la posición orto del anillo de fenilo. En algunos casos, el anillo A es fenilo, y R<sub>1</sub> es metoxi, etoxi, o -O-isopropilo, cualquiera de los cuales está unido a la posición orto del anillo A. En

otros casos, R<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> o -OCF<sub>3</sub>.

En algunos casos, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido, cualquiera de los cuales está sustituido con grupos R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> en cualquier posición químicamente viable en el anillo A.

5 En algunos ejemplos, el anillo A es piridin-2-ilo, y uno de R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> está unido a la posición 5 del anillo. En otros ejemplos, el anillo A es piridin-3-ilo, y uno de R<sub>1</sub> o R<sub>4</sub> está unido a la posición 6 del anillo. En otros ejemplos, el anillo A es piridin-2-ilo, y R<sub>1</sub> está unido a la posición 5 del anillo. Por ejemplo, el anillo A es piridin-2-ilo, y R<sub>1</sub> es alquilo o alcoxi, cualquiera de los cuales está unido a la posición 5 de anillo A. En otros casos, el anillo A es piridin-2-ilo, y R<sub>1</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o terc-butilo, cualquiera de los cuales está unido a la posición 5 de anillo A.

10

En algunos casos, R'<sub>2</sub> es H.

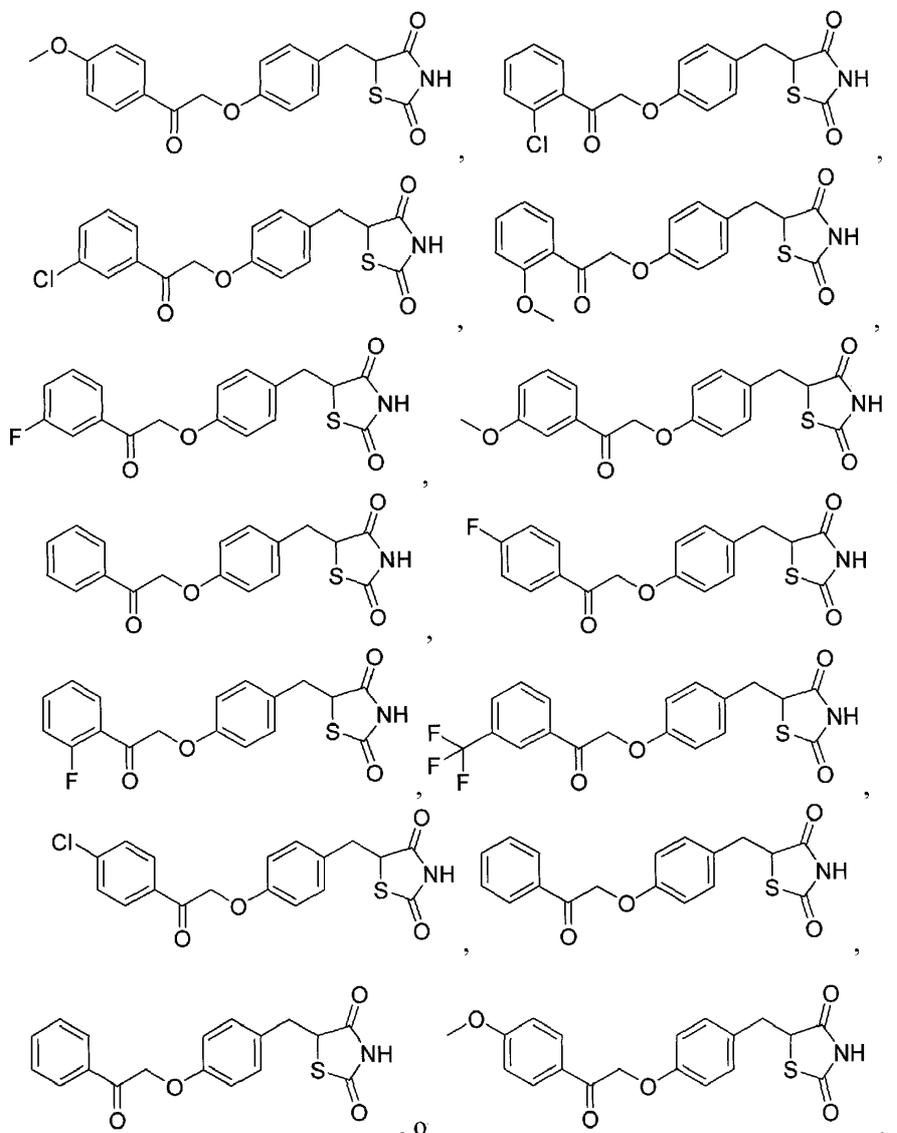
En algunos casos, R<sub>2</sub> es hidroxilo.

15 En algunos casos, R<sub>2</sub> es -O-acilo, -O-aroilo u -O-heteroaroilo.

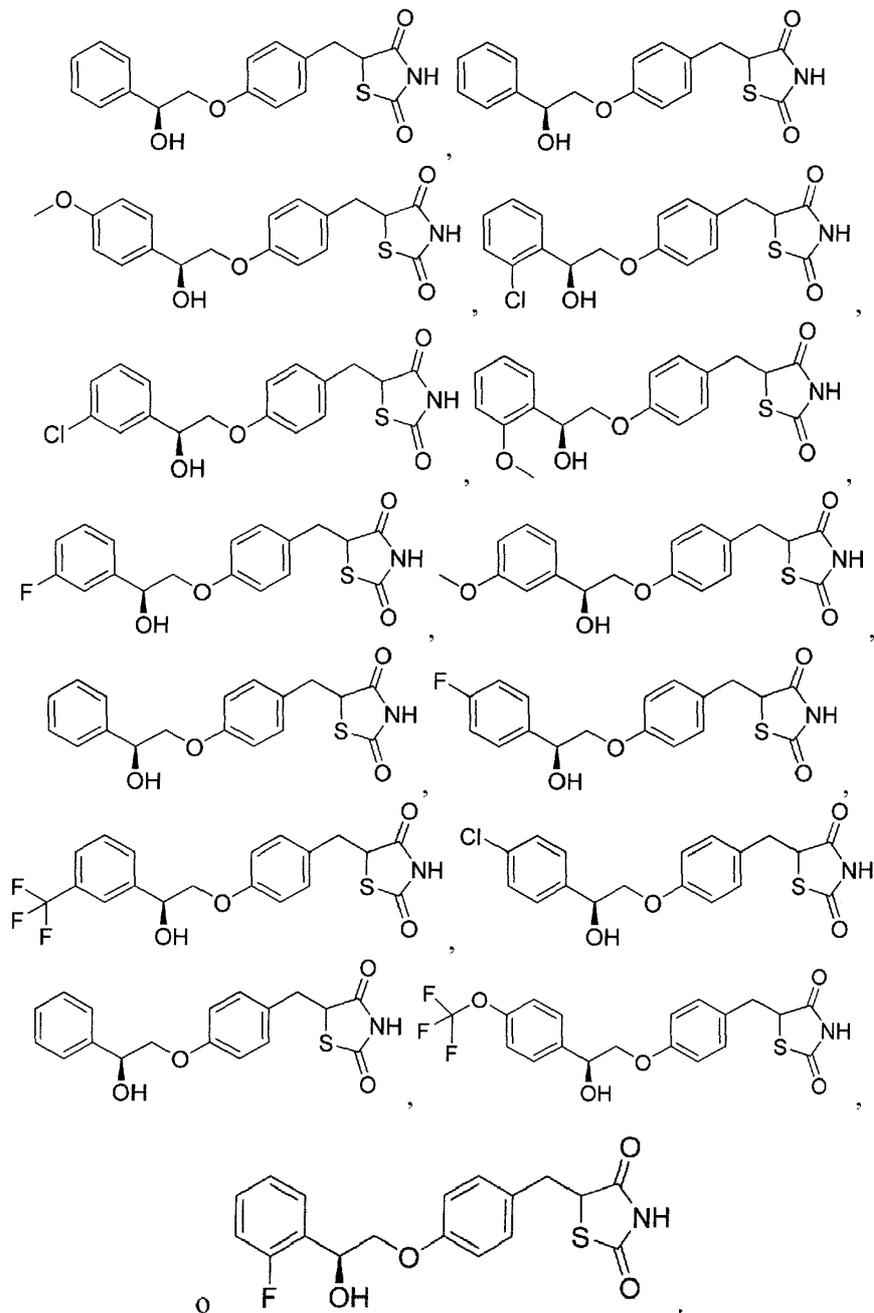
En algunos casos, R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> juntos forman oxo.

20

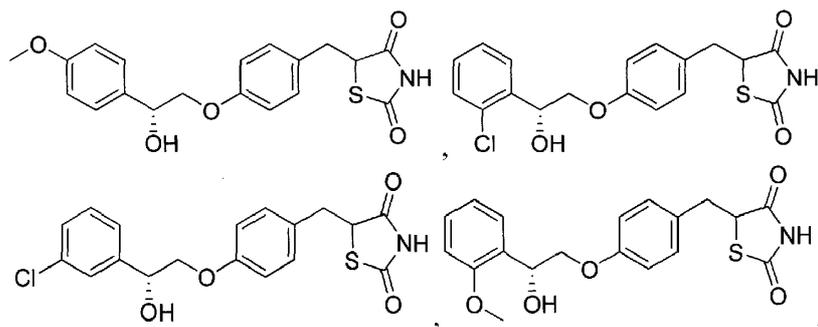
En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

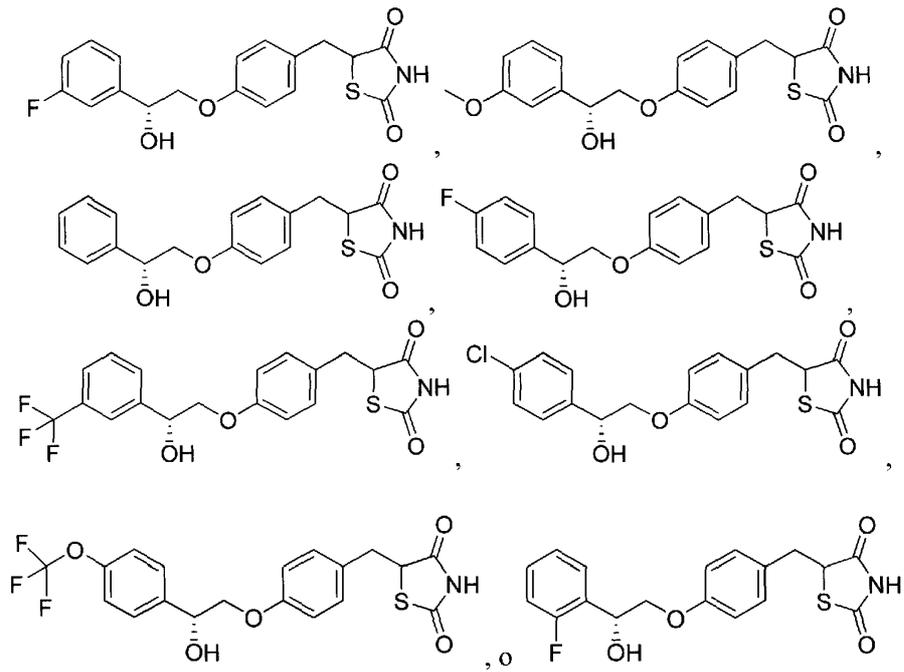


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

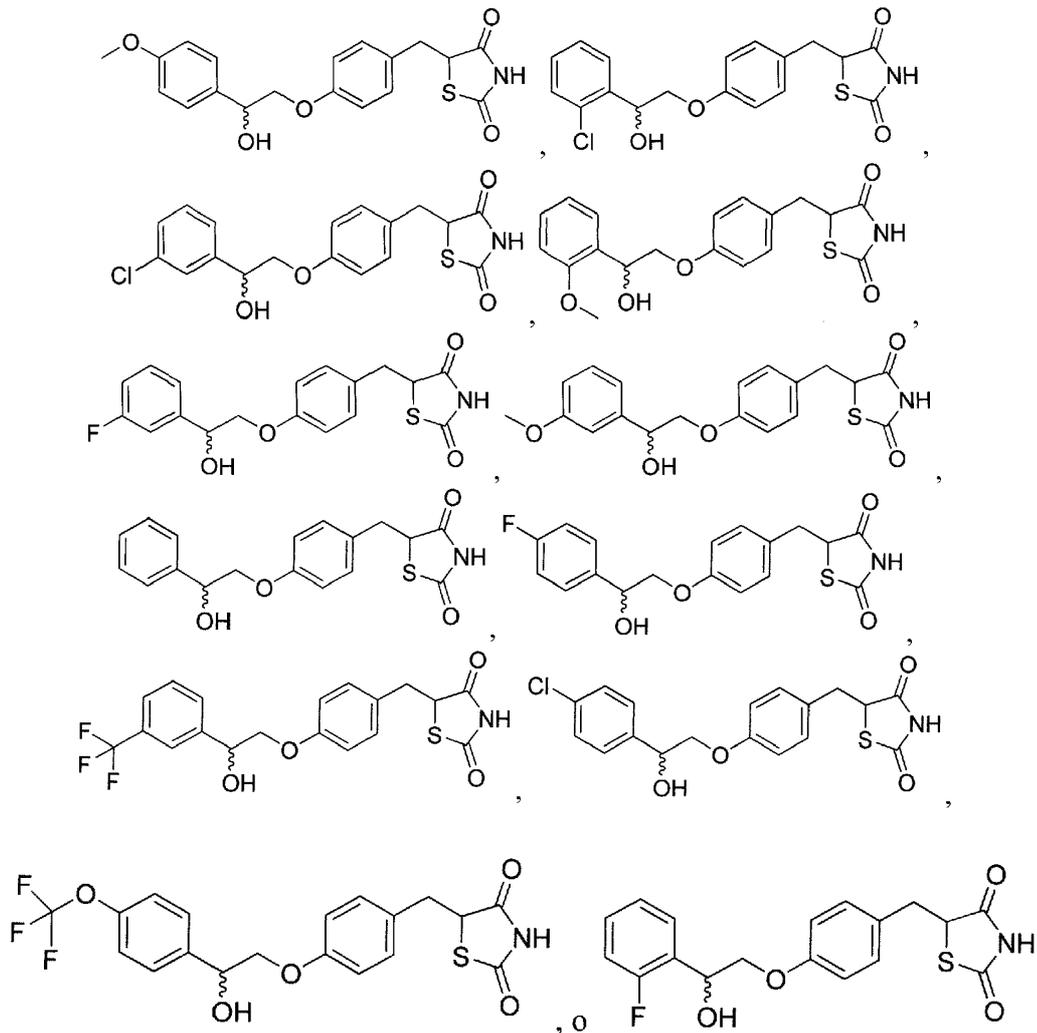


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

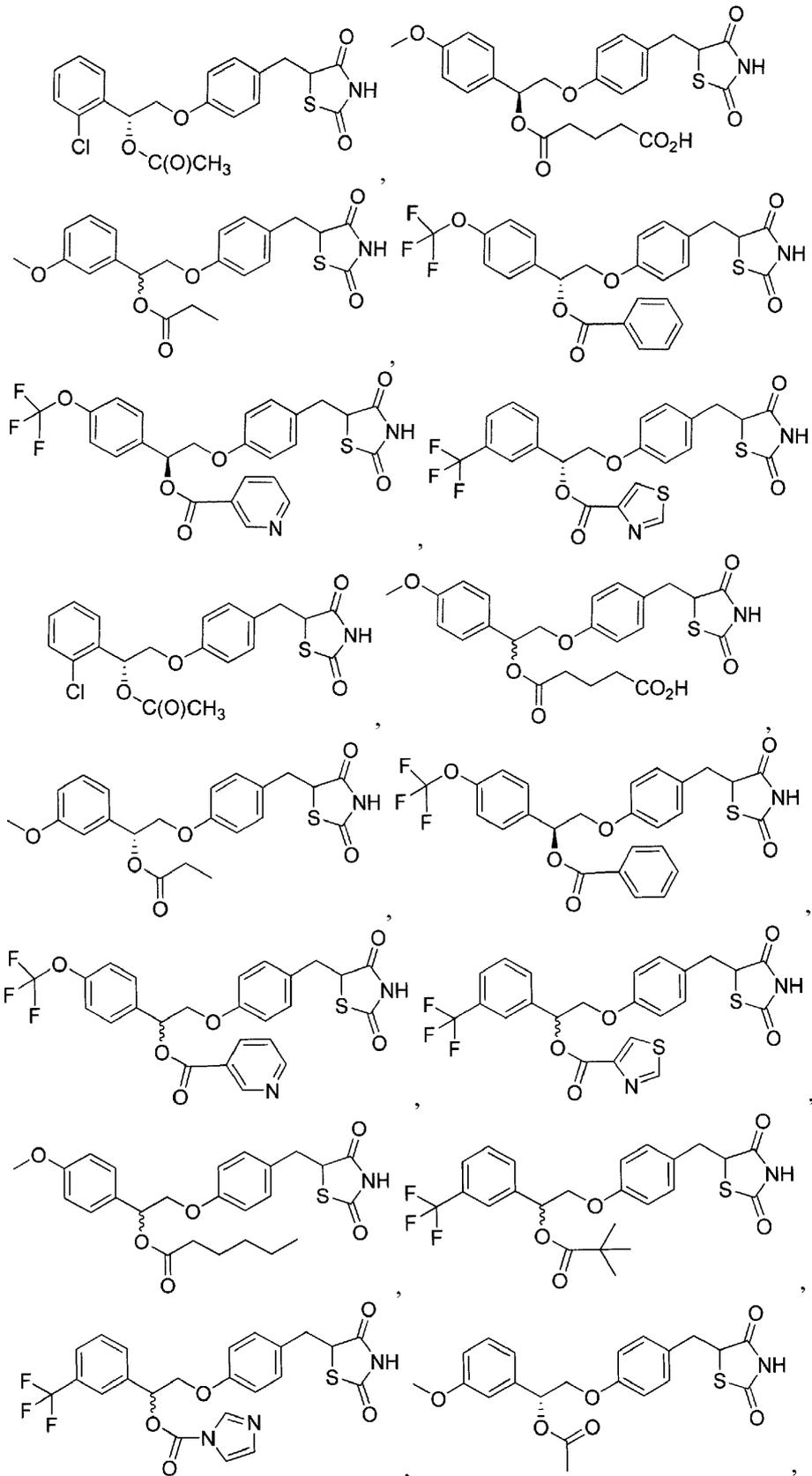


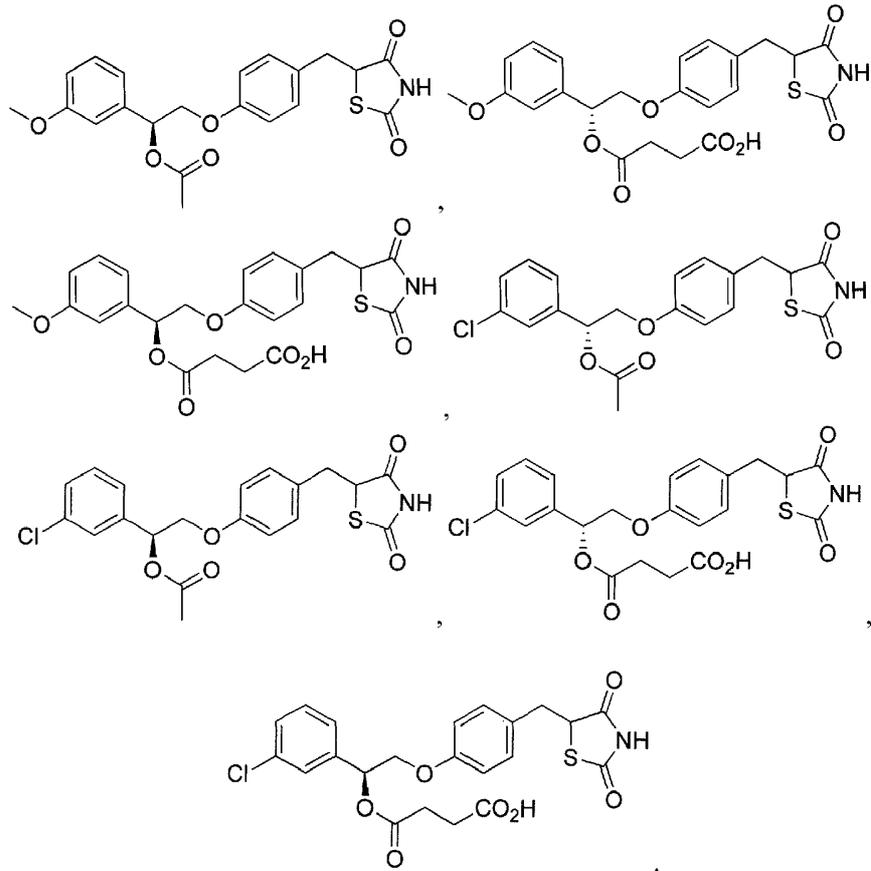


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

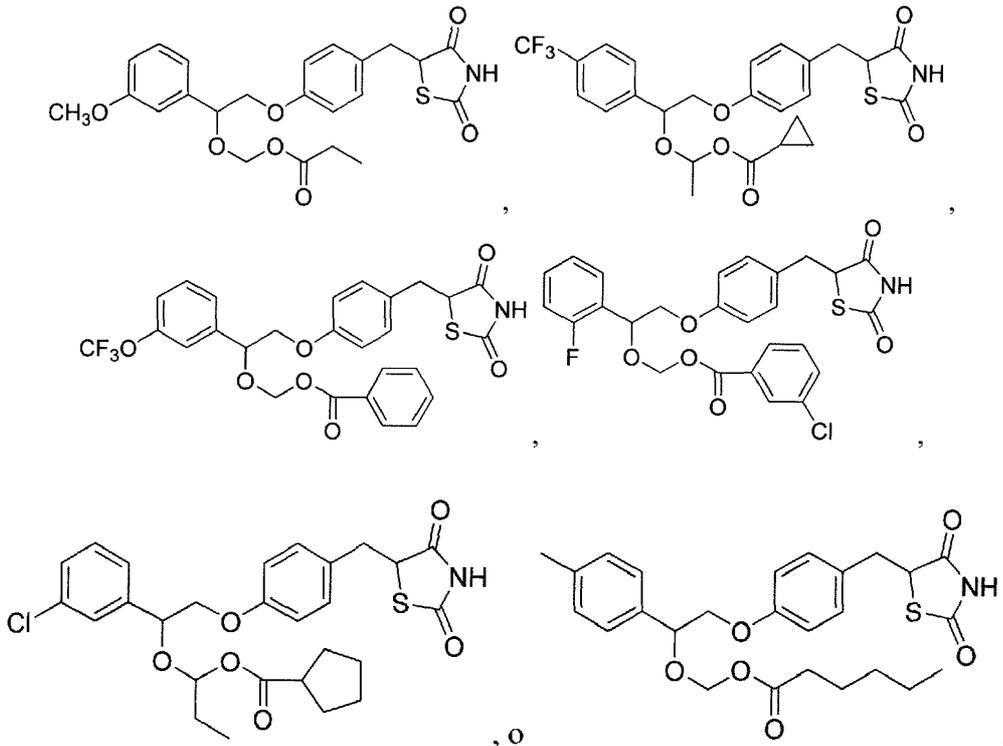


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

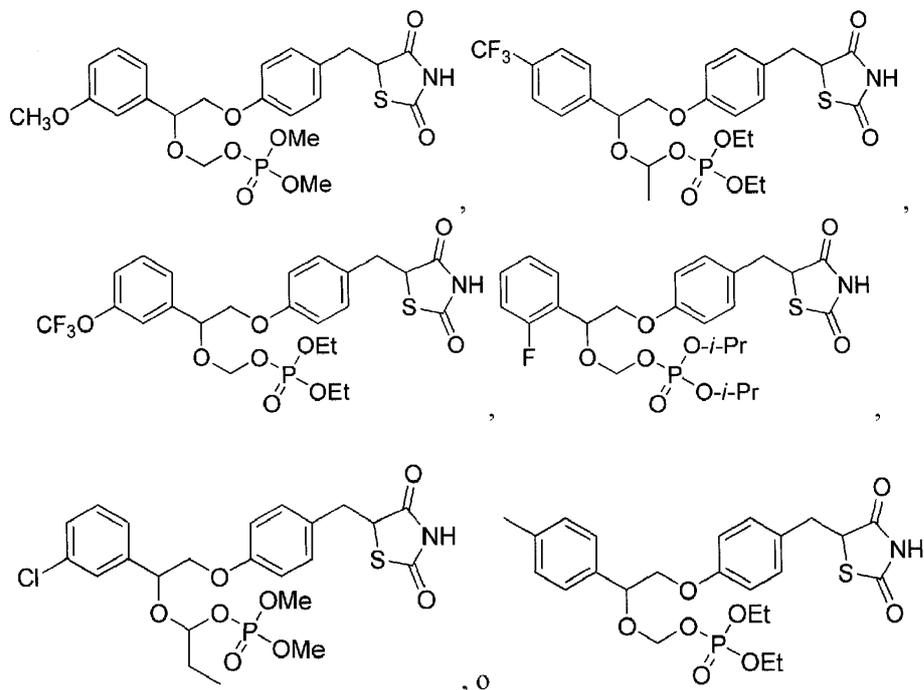




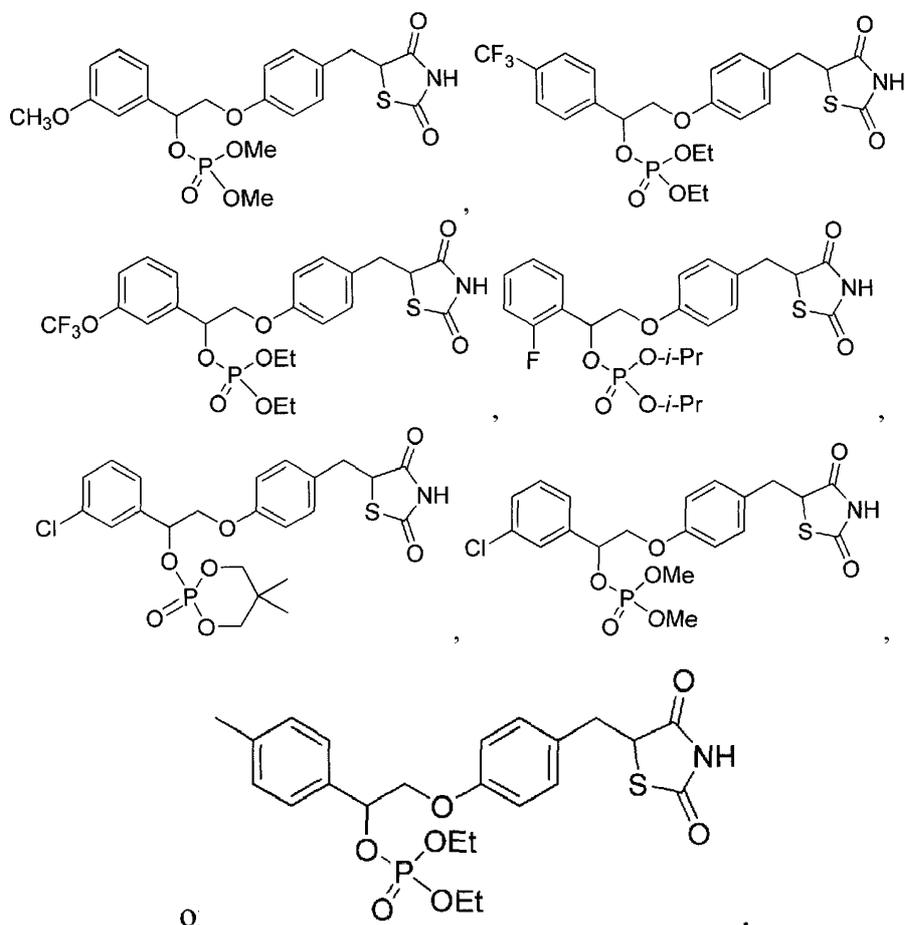
En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:



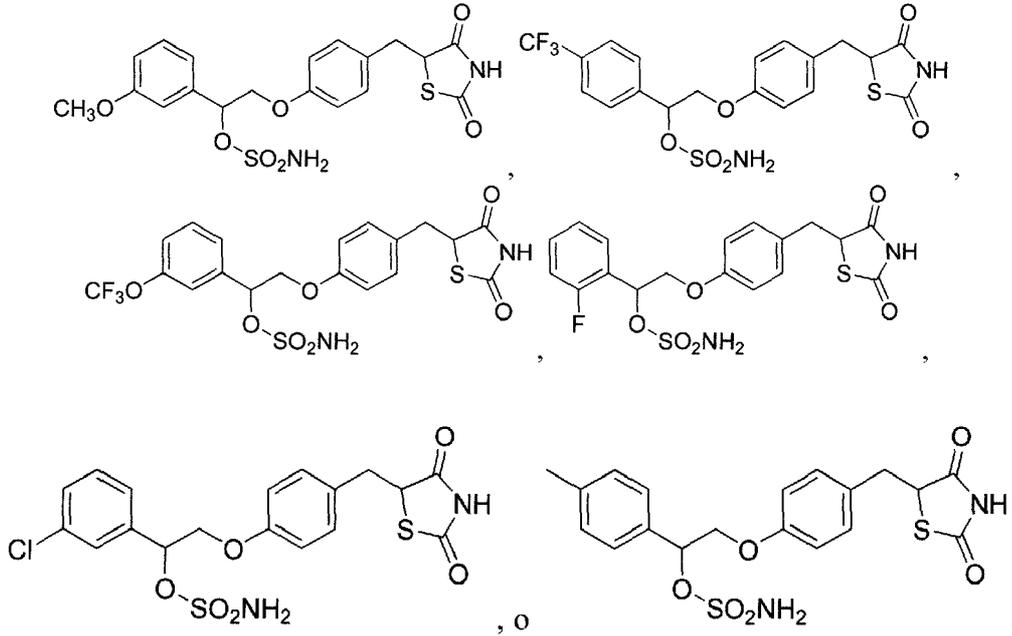
En otros casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:



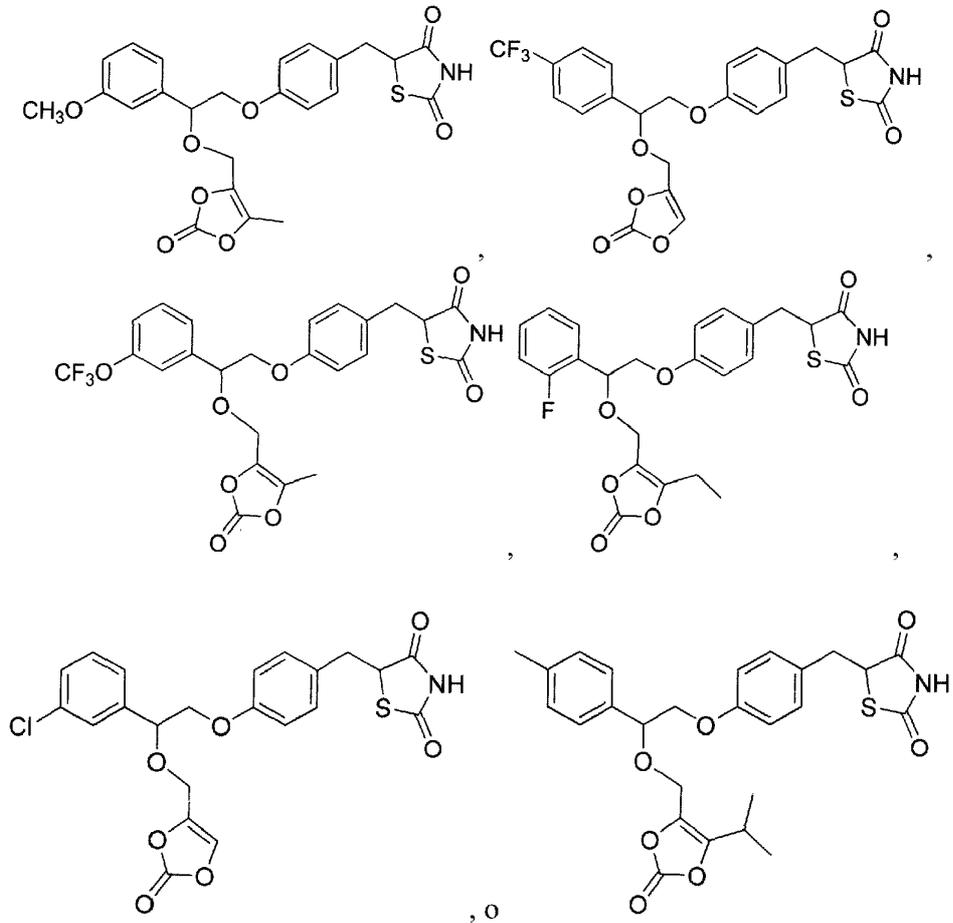
En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:



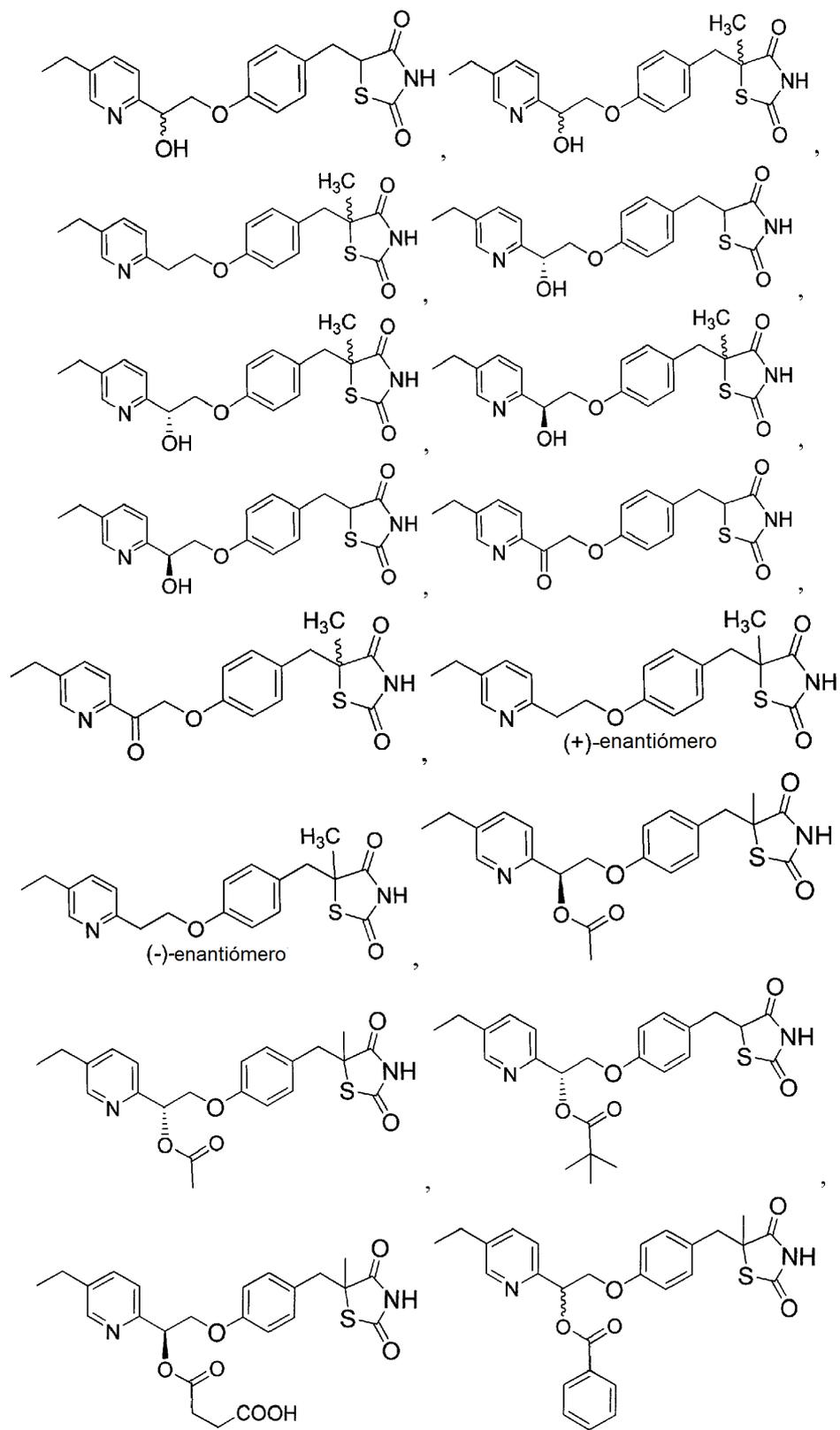
En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

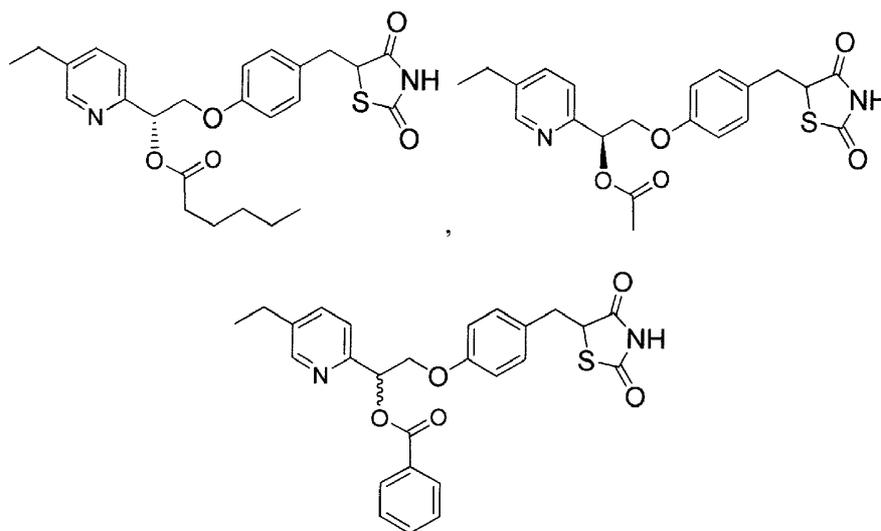


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

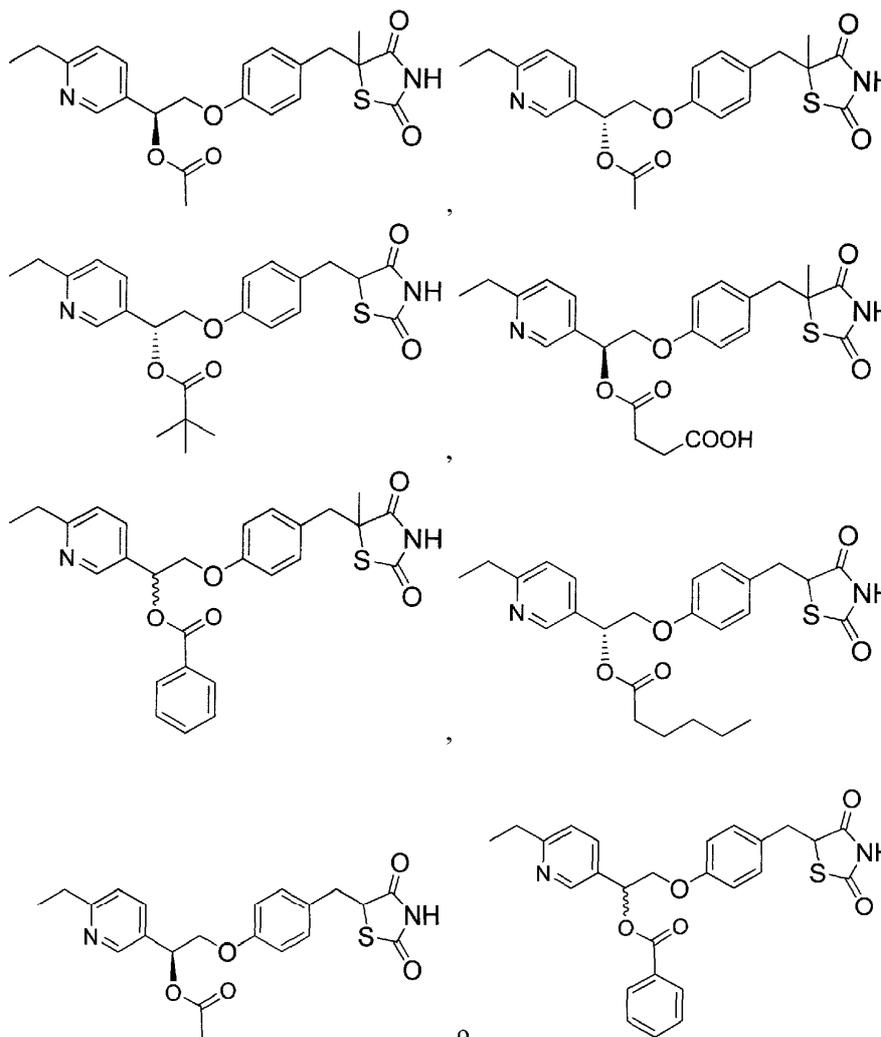


En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:

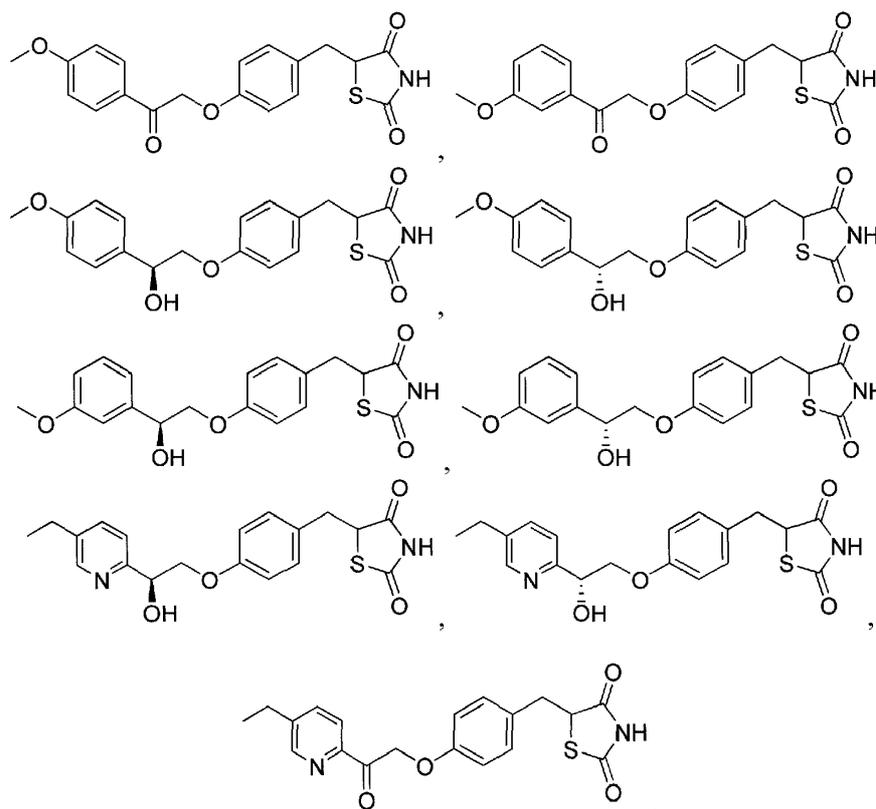




En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:



En algunos casos, el compuesto de fórmula I es uno seleccionado de:



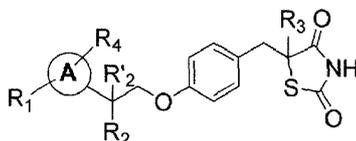
5 o

Algunos casos comprenden además la administración de un inhibidor de la fosfodiesterasa.

10 Algunos casos comprenden además la administración al paciente otro agente farmacéutico que tiene una actividad que aumenta el AMPc en el paciente.

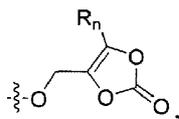
En algunos casos, en los que el segundo agente farmacéutico comprende además un agonista beta-adrenérgico. Por ejemplo, el agonista beta-adrenérgico comprende un agonista beta-1- adrenérgico, un agonista beta-2-  
 15 adrenérgico, un agonista beta-3 adrenérgico, o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el agonista beta-adrenérgico comprende noradrenalina, isoprenalina, dobutamina, salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol, mesilato de bitolterol, salmeterol, formoterol, bambuterol, clenbuterol, indacaterol, L-796568, amibegron, solabegron, isoproterenol, albuterol, metaproterenol, arbutamina, befunolol, bromoacetilaprenololmentano, broxaterol, cimaterol, cirazolina, denopamina, dopexamina, epinefrina,  
 20 etilefrina, hexoprenalina, higenamina, isoetarina, isoxsuprina, mabuterol, metoxifenamina, nilidrina, oxifedrina, prenalterol, ractopamina, reproterol, rimiterol, ritodrina, tretoquinol, tulobuterol, xamoterol, zilpaterol, zinterol, o cualquier combinación de los mismos.

También se describe en el presente documento un método de tratamiento de la enfermedad de Parkinson que  
 25 comprende administrar a un paciente un compuesto de Fórmula I:



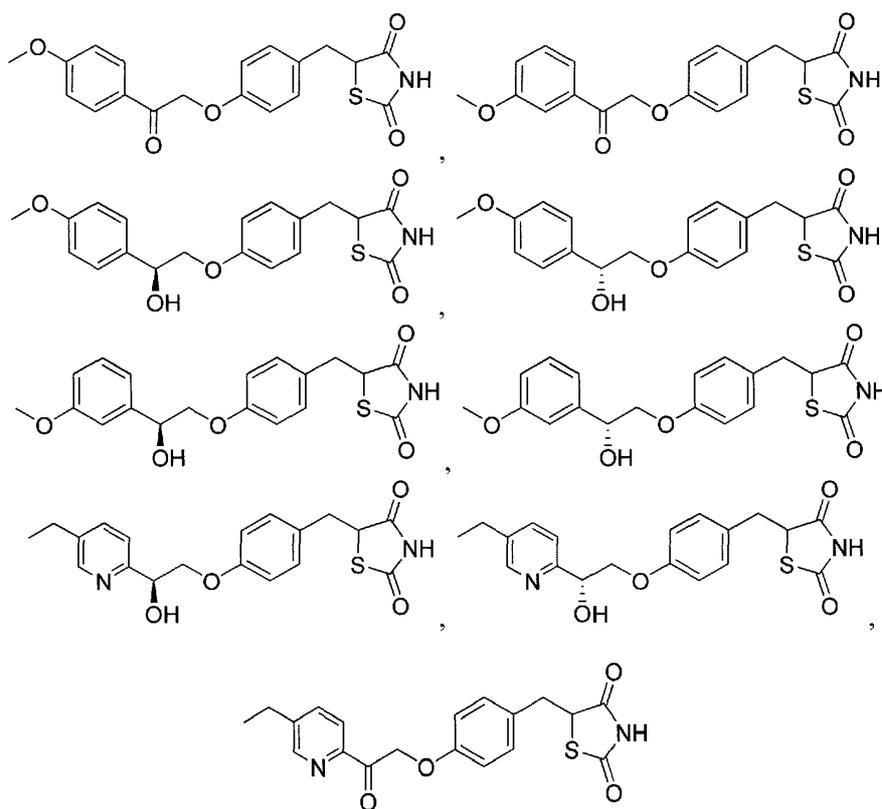
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> se selecciona independientemente  
 30 de H, halo, alifático, y alcoxi, en el que el grupo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; R'<sub>2</sub> es H; R<sub>2</sub> es H, halo, alifático hidroxilo, u alifático opcionalmente sustituido, -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo, -O(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -O-CH(R<sub>m</sub>)OC(O)R<sub>n</sub>, -O-CH(R<sub>m</sub>)OP(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub>, o



5 en el que cada  $R_m$  es independientemente un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, cada  $R_n$  es independientemente alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o  $R_2$  y  $R'_2$  juntos forman oxo;  $R_3$  es H o alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido; y el anillo A es un fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo  $R_1$  y un grupo  $R_4$  grupo en cualquier posición químicamente viable en el anillo A,

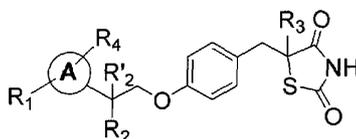
10 En algunos casos, el compuesto de fórmula I se selecciona de:



15 o

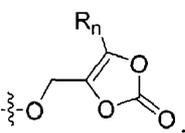
Algunos casos comprenden además la administración de LDOPA al paciente.

20 Adicionalmente, en el presente documento se describe un método de tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende la administración a un paciente de una sal de metal alcalinotérreo de un compuesto de Fórmula I:



I

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de  $R_1$  y  $R_4$  se selecciona independientemente de H, halo, alifático, y alcoxi, en el que el grupo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo;  $R'_2$  es H;  $R_2$  es H, halo, alifático hidroxilo, u alifático opcionalmente sustituido, -O-acilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -O-CH( $R_m$ )OC(O) $R_n$ , -O-CH( $R_m$ )OP(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub>, o

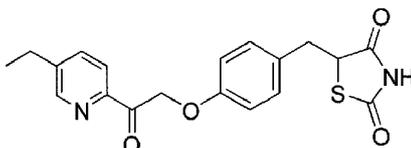


30



**Descripción detallada de la invención**

La sal de sodio del compuesto X reivindicado



es útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En el presente documento, se hace referencia a este compuesto como el compuesto de la presente invención y entra dentro de la fórmula general I.

Adicionalmente, en el presente documento se describen métodos de tratamiento y/o prevención de trastornos neurodegenerativos en un paciente y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurodegenerativos en un paciente.

**I. Definiciones**

Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que indique lo contrario.

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

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

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

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-12 (por ejemplo, 1-8, 1-6, o 1-4) átomos de carbono. Los grupos alquilos pueden ser lineales o ramificados. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-heptilo o 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifáticos [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], 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, amino alifático, camino cicloalifático o amino heterocicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO<sub>2</sub>-], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticoxi, heterocicloalifáticoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, o hidroxil. Sin limitaciones a los mismos, entre algunos ejemplos de alquilos sustituidos se incluyen carboxialquilo (tal como HOOC-alquilo, alcoxicarbonilalquilo y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tales como (alquil-SO<sub>2</sub>-amino) alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, alquilo(cicloalifático), o haloalquilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "alquenilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6, o 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Como un grupo alquilo, un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. Entre los ejemplos de un grupo alquenilo se incluyen, pero no se limitan a los mismos, alilo, isoprenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo. Un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifáticos [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], 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, amino alifático, amino cicloalifático, amino heterocicloalifático o sulfonilamino alifático], sulfonilo [por ejemplo, alquilo-SO<sub>2</sub>-, cicloalifático -SO<sub>2</sub>- o aril-SO<sub>2</sub>-], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticoxi, heterocicloalifáticoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralcoxi, alcoxicarbonilo,

alquilcarboniloxi, o hidroxil. Sin limitaciones a los mismos, entre algunos ejemplos de alquenos sustituidos se incluyen cianoalqueno, alcoxi-alqueno, acilalqueno, hidroxialqueno, aralqueno, (alcoxiaril)alqueno, (sulfonilamino)alqueno (tales como, (alquil-SO<sub>2</sub>-amino)alqueno), aminoalqueno, amidoalqueno, (cicloalifático)alqueno o haloalqueno.

Tal como se utiliza en el presente documento, un grupo "alquino" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6, o 2-4) átomos de carbono y tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquino puede ser lineal o ramificado. Entre los ejemplos de un grupo alquino se incluyen, pero no se limitan a los mismos, propargilo y butinilo. Un grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como aroilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxil, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático o sulfanilo cicloalifático], sulfinilo [por ejemplo, sulfinilo alifático o sulfinilo cicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO<sub>2</sub>-, amino alifático-SO<sub>2</sub>- o cicloalifático-SO<sub>2</sub>-], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, o (heteroaril)alcoxi.

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

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

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos (por ejemplo, fenilo); bicíclicos (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclicos (por ejemplo, fluorenilo tetrahidrofluorenilo, o tetrahidroantraceno, antraceno) en los que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en un sistema de anillo bicíclico o tricíclico es aromático. Los grupos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos carbocíclicos de 2-3 miembros fusionados con benzo. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye fenilo fusionado con dos o más restos carbocíclicos C<sub>4-8</sub>. Un grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquino]; cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroarilo; amino; 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<sub>2</sub>- o amino-SO<sub>2</sub>-]; sulfinilo [por ejemplo, alifáticos-S(O)- o cicloalifáticos-S(O)-]; sulfanilo [por ejemplo, alifáticos-S-]; ciano; aureola; hidroxil; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un grupo arilo puede estar no sustituido.

Entre los ejemplos de arilos sustituidos no limitantes se incluyen haloarilo [por ejemplo, mono-, di (tales como *p,m*-dihaloarilo), y (trihalo)arilo]; (carboxi)arilo [por ejemplo, (alcoxicarbonil)arilo, ((aralquil)carboniloxi)arilo, y (alcoxicarbonil)arilo]; (amido)arilo [por ejemplo, (aminocarbonil)arilo, (((alquilamino)alquil)aminocarbonil)arilo, (alquilcarbonil)aminoarilo, (arilaminocarbonilo)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*-aminado-*m*-cianoarilo; *p*-aureola-*m*-aminoarilo; o (*m*-heterocicloalifático)-O-(alquil)arilo.

Tal 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<sub>1-4</sub>) que está sustituido con un grupo arilo. "Alifático", "alquilo" y "arilo" se definen en el presente documento. Un ejemplo de un aralifático, tal como un grupo aralquilo, es bencilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, un "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>) que está sustituido con un grupo arilo. Tanto "alquilo" y "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, alquenilo o alquinilo, incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo o haloalquilo tal como trifluorometilo], cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaroiilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquilo) carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino], ciano, halo, hidroxí, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

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

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

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

30 Un grupo "cicloalquenilo", tal 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 tienen uno o más dobles enlaces. Entre los ejemplos de grupos cicloalquenilo se incluyen ciclopentenilo, 1,4-ciclohexa-di-enilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, hexahidro-indenilo, octahidro-naftilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, biciclo[2.2.2]octenilo o biciclo[3.3.1]nonenilo.

35 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-, alcoxycarbonilo o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático) carbonilo, ((cicloalifático) alifático) carbonilo, (aralifático) carbonilo, (heterocicloalifático) carbonilo, (heterocicloalifático) alifático () carbonilo o (heteroaralifático) carbonilo], ciano, halo, hidroxí, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO<sub>2</sub>- y aril-SO<sub>2</sub>-], sulfínilo [por ejemplo, alquil-S (O)-], sulfanilo [por ejemplo, alquil-S-], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

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

55 Tal como se usa en el presente documento, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura anular monocíclica o bicíclica saturada de 3-10 miembros (condensada o con puente), 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). Entre los ejemplos de un grupo heterocicloalquilo se incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromenilo, octahidrotiocromenilo, octahidroindolilo, octahidropiridinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobenczo[b]tiofenilo, 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<sup>3,7</sup>]nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede estar condensado con un resto fenilo para formar estructuras, tales como tetrahidroisoquinolina, que se clasificarían como heteroarilos.

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

65

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-, alcocarbonilo o alquilcarbonilo], 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], sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

Un grupo "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o combinaciones de los mismos) y en el que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en los sistemas anulares bicíclicos o tricíclicos es aromático. Un grupo heteroarilo incluye un sistema de anillo benzocondensado que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye benzo condensado con uno o dos restos heterocicloalifáticos de 4 a 8 miembros (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son azetidino, 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.

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

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

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; heteroaroiilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático o heterocíclico de un heteroarilo bicíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo alifático; (cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifáticosulfonilo o aminosulfonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifático-sulfonilo]; nitro; ciano; aureola; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un grupo heteroarilo puede estar no sustituido.

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

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

Un grupo "heteroaralquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto "alquilo" como "heteroarilo" se han definido anteriormente. Un heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo [incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo, tal como trifluorometilo], alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi,

heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquilo) carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxí, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

Tal como se usa en el presente documento, "resto cíclico" y "grupo cíclico" se refieren a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, incluyendo cicloalifático, heterocicloalifático, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico en puente" se refiere a un sistema de anillo bicíclico heterocicloalifático o un sistema de anillo cicloalifático bicíclico en el que los anillos están con puentes. Ejemplos de sistemas de anillos bicíclico con puente incluyen, pero no se limitan a los mismos, adamantilo, 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<sup>3,7</sup>]nonilo. Un sistema de anillo bicíclico en puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo [incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo, tal como trifluorometilo], alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquilo) carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxí, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

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

Tal como se usa en el presente documento, un "aróilo" o "heteroaróilo" se refiere a un grupo arilo-C(O)- o un heteroarilo-C(O)-, respectivamente. La porción arilo y heteroarilo del aróilo o heteroaróilo está opcionalmente sustituido como se define anteriormente.

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

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "carbamoilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura -O-CO-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup> o -NR<sup>X</sup>-CO-O-R<sup>Z</sup>, en la que R<sup>X</sup> y R<sup>Y</sup> se han definido anteriormente y R<sup>Z</sup> puede ser alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo o heteroaralifático.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "carboxi" se refiere a -COOH, -COOR<sup>X</sup>, -OC(O)H, -OC(O)R<sup>X</sup>, cuando se utiliza como un grupo terminal; o -OC(O)- o -C(O)-O- cuando se usa como un grupo interno.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1-3 halógenos. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo -CF<sub>3</sub>.

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

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfo" se refiere a -SO<sub>3</sub>H o -SO<sub>3</sub>R<sup>X</sup> cuando se usa en los extremos o -S(O)<sub>3</sub>-, cuando se usa internamente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura -NR<sup>X</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>Y</sup>R<sup>Z</sup> cuando se usa en los extremos y -NR<sup>X</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>Y</sup>- cuando se usa internamente, en la que R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se han definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamoilo" se refiere a la estructura -O-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>Y</sup>R<sup>Z</sup> en el que R<sup>Y</sup> y R<sup>Z</sup> se han definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonamida" se refiere a la estructura S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup> o -NR<sup>X</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>Z</sup> cuando se usa en los extremos o -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>X</sup>- o -NR<sup>X</sup>-S(O)<sub>2</sub>- cuando se usa internamente, en la que R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup>, y R<sup>Z</sup> se han definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento un grupo "sulfanilo" se refiere a -S-R<sup>X</sup> cuando se usa en los extremos y -S- cuando se usa internamente, en el que R<sup>X</sup> se ha definido anteriormente. Ejemplos de sulfanilos incluyen alifático-S-, cicloalifático-S-, aril-S- o similares.

- 5 Tal como se usa en el presente documento un grupo "sulfinito" se refiere a  $-S(O)-R^X$  cuando se usa en los extremos y  $-S(O)-$  cuando se usa internamente, en el que  $R^X$  se ha definido anteriormente. Entre los grupos sulfinito de ejemplo se incluyen alifático- $S(O)-$ , arilo- $S(O)-$ , (cicloalifático(alifático))- $S(O)-$ , cicloalquil- $S(O)-$ , heterocicloalifático- $S(O)-$ , heteroarilo- $S(O)-$  o similares.
- 10 Tal como se usa en el presente documento un grupo "sulfonilo" se refiere a  $-S(O)_2-R^X$  cuando se usa en los extremos y  $-S(O)_2-$  cuando se usa internamente, en el que  $R^X$  se ha definido anteriormente. Entre los grupos sulfonilo de ejemplo se incluyen alifático- $S(O)_2-$ , arilo- $S(O)_2-$ , (cicloalifático(alifático))- $S(O)_2-$ , cicloalifático- $S(O)_2-$ , heterocicloalifático- $S(O)_2-$ , heteroarilo- $S(O)_2-$ , (cicloalifático(amido(alifático)))- $S(O)_2-$  o similares.
- 15 Tal como se usa en el presente documento, un grupo "sulfoxi" se refiere a  $-O-SO-R^X$  o  $-SO-O-R^X$ , cuando se usa en los extremos y  $-O-S(O)-$  o  $-S(O)-O-$  cuando se usa internamente, en el que  $R^X$  se ha definido anteriormente.
- Tal como se usa en el presente documento, un grupo "halo" o "halógeno" se refiere flúor, cloro, bromo o yodo.
- 20 Tal como se usa en el presente documento, un "alcoxicarbonilo", que está contenido en el término carboxi, utilizado solo o en conexión con otro grupo, se refiere a un grupo tal como alquilo- $O-C(O)-$ .
- Tal como se usa en el presente documento, un grupo "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquil- $O$ -alquilo- en el que alquilo se ha definido anteriormente.
- Tal como se usa en el presente documento, un "carbonilo" se refiere a  $-C(O)-$ .
- 25 Tal como se usa en el presente documento, un "oxo" se refiere a  $=O$ .
- Tal como se utiliza en el presente documento, el término "fosfo" se refiere a fosfinatos y fosfonatos. Entre los ejemplos de fosfinatos y fosfonatos se 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.
- 30 Tal como se usa en el presente documento, un "aminoalquilo" se refiere a la estructura  $(R^X)_2N$ -alquilo-.
- Tal como se usa en el presente documento, un "cianoalquilo" se refiere a la estructura  $(NC)$ -alquilo-.
- 35 Tal 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 en los extremos y  $-NR^X-CO-NR^Y-$  o  $-NR^X-CS-NR^Y-$  cuando se usa internamente, en la que  $R^X$ ,  $R^Y$  y  $R^Z$  se han definido anteriormente.
- 40 Tal 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  $-NR^X-C(=NR^X)NR^YR^Z$ , en la que  $R^X$  y  $R^Y$  se han definido anteriormente.
- 45 Tal como se utiliza en el presente documento, el término grupo "amidino" se refiere a la  $-C(=NR^X)N(R^XR^Y)$  en la que  $R^X$  y  $R^Y$  se han definido anteriormente.
- 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.
- 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 a átomos de carbono.
- 50 Los términos "en los extremos" e "internamente" se refieren a la ubicación de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente en el extremo del sustituyente no unido además al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir,  $R^XO(O)C$ -alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi utilizado en los extremos. 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- $C(O)O$ -aril- o alquil- $O(CO)$ -aril-) son ejemplos de grupos carboxi utilizados internamente.
- 55 Como se usa en el presente documento, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático lineal o ramificada (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alqueno o grupos alquino). Una cadena alifática lineal tiene la estructura  $-[CH_2]_v-$ , en la que  $v$  es 1-12. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o más grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura  $-[CQQ]_v-$  en la que  $Q$  es independientemente un hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo,  $Q$  será un grupo alifático en al menos un caso. El término cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alqueno y cadenas de alquino, en las que alquilo, alqueno, y alquino se han definido anteriormente.
- 60 La frase "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". Como se describe en el presente documento, los compuestos descritos en el presente pueden estar sustituidos opcionalmente
- 65

con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado en general anteriormente o como se pone de ejemplo mediante clases, subclases y especies concretas de la invención. Como se describe en el presente documento, las variables R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, y otras variables contenidas en la fórmula I, descrita en el presente documento, abarcan grupos específicos, tales como alquilo y arilo. A menos que se indique lo contrario, cada uno de los grupos  
 5 específicos para las variables R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, otras y variables contenidas en los mismos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Cada sustituyente de un grupo específico está además opcionalmente sustituido con de 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 de uno a tres  
 10 de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Como un ejemplo adicional, la porción cicloalquilo de un (cicloalquil)carbonilamino puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres de halo, ciano, alcoxi, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el o los átomos a los que están unidos.

En general, el término "sustituido", precedido o no por el término "opcionalmente", hace referencia a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Sustituyentes específicos se han descrito anteriormente en las definiciones y más adelante en la descripción de los compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique 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  
 15 puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Un sustituyente del anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillo espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como reconocerá un experto en la materia, las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son aquellas combinaciones que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente viables.  
 20

La frase "estable o químicamente viable", como se usa en el presente documento, hace referencia a los compuestos que no se alteran sustancialmente cuando están sometidos a condiciones que permitan su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente  
 25 documento. En algunos casos, un compuesto estable o compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se conserva a una temperatura de 40 °C o menor, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" se define como la cantidad requerida para conferir un efecto terapéutico sobre el paciente tratado y se determina normalmente sobre la base de la edad, la superficie, el peso y el estado del paciente. La interrelación de las dosis para animales y seres humanos (sobre la base de miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) está descrita por Freireich y col., Cancer Chemother. Rep.,  
 30 50: 219 (1966). La superficie corporal puede determinarse de forma aproximada a partir de la altura y el peso del paciente, Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970). Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un mamífero, incluido un ser humano.  
 35

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir todas las formas isoméricas (p. ej., formas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura, por ejemplo las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros (Z) y (E) de doble enlace y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos únicos, así como las mezclas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas estas formas tautoméricas de los compuestos de la invención entran dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, con las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, a excepción de la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono o por carbono <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos.  
 40  
 45  
 50  
 55

Como se usa en el presente documento, un "agonista adrenérgico" se refiere a cualquier compuesto que tiene actividad agonista por cualquier receptor adrenérgico (por ejemplo, β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>, β<sub>3</sub>). Obsérvese que los términos "beta-adrenérgico" y "β-adrenérgico" se utilizan indistintamente. Este uso también se aplica a los subtipos de agonistas beta, (por ejemplo, "agonista beta-1-adrenérgico" se utiliza de forma intercambiable con "agonista β<sub>1</sub>-adrenérgico" y/o "β<sub>1</sub>, agonista adrenérgico"  
 60

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "LDOPA" se refiere a L-3,4-dihidroxifenilalanina.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "co-cristal" se refiere a un material sustancialmente cristalino que tiene dos o más componentes moleculares distintos (por ejemplo, un compuesto de fórmula I o una sal del mismo y un inhibidor de la fosfodiesterasa) dentro de la red cristalina.  
 65

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

## II. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

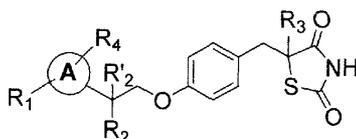
5 Los compuestos de tiazolidindiona descritos en el presente documento son únicamente eficaces en el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA EM y DCL) en un paciente y poseen una interacción reducida con PPAR $\gamma$ . Por consiguiente, estos compuestos demuestran menos efectos secundarios reducidos relacionados con la interacción de PPAR $\gamma$  que los

10

### A. Compuestos de fórmula I

En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que son útiles para el tratamiento o la prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente, que comprende un compuesto de Fórmula I:

15



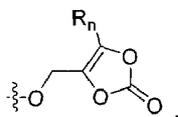
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

20 Cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de H, halo, alifático, y alcoxi, en el que alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 halo.

R'<sub>2</sub> es H, y R<sub>2</sub> es H, halo, alifático hidroxilo, u opcionalmente sustituido, -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo, -O(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -O-CH(R<sub>m</sub>)OC(O)R<sub>n</sub>, -O-CH(R<sub>m</sub>)OP(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub> -OP(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub>, o

25



en el que cada R<sub>m</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, cada R<sub>n</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> juntos pueden formar oxo;

30 R<sub>3</sub> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
El anillo A es fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

35 En varios casos, R<sub>1</sub> es H. En algunos casos, R<sub>1</sub> es halo, tal como F o Cl. En algunos casos, R<sub>1</sub> es un grupo alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R<sub>1</sub> es trifluorometilo. En algunos casos, R<sub>1</sub> es alcoxi. Por ejemplo, R<sub>1</sub> es metoxi, etoxi, u -O-isopropilo. En aún otros casos, R<sub>1</sub> es alcoxi sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R<sub>1</sub> es -OCHF<sub>2</sub> o -OCF<sub>3</sub>. En cada uno de los casos anteriores, R<sub>1</sub> puede estar sustituido en la posición orto, meta o para del anillo A. En ciertos casos, R<sub>1</sub> está sustituido en la posición para o meta del anillo A.

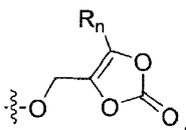
40 En varios casos, R<sub>4</sub> es H. En algunos casos, R<sub>4</sub> es halo, tal como F o Cl. En algunos casos, R<sub>4</sub> es un grupo alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R<sub>4</sub> es trifluorometilo. En algunos casos, R<sub>4</sub> es alcoxi. Por ejemplo, R<sub>4</sub> es metoxi, etoxi u -O-isopropilo. En aún otros casos, R<sub>4</sub> es alcoxi sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R<sub>4</sub> es -OCHF<sub>2</sub> o -OCF<sub>3</sub>. En cada uno de los casos anteriores, R<sub>4</sub> puede estar sustituido en la posición orto, meta, o para del anillo A. En ciertos casos, R<sub>4</sub> está sustituido en la posición para o meta del anillo A. En algunos casos, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son sustituyentes diferentes. En aún otros casos, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son el mismo sustituyente. En algunos casos en los que R<sub>1</sub> es alifático, R<sub>4</sub> es distinto de H.

En varios casos, cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de H, halo, alifático, y alcoxi, en el que alifático y alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 halo.

50

En varios casos, cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de H, halo, alifático, y alcoxi, en el que alifático y alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 halo.

55 En varios casos, R<sub>2</sub> es halo, alifático hidroxilo, -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo, -O(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -O(SO<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, -O-CH(R<sub>m</sub>)OC(O)R<sub>n</sub>, -O-CH(R<sub>m</sub>)OP(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub>, o



en el que cada  $R_m$  es alquilo  $C_{1-6}$ ,  $R_n$  es alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , o fenilo y cada sustituyente  $R_m$  o  $R_n$  está opcionalmente sustituido.

- 5 En algunos casos,  $R_2$  es H.
- En algunos casos,  $R_2$  es hidroxilo.
- 10 En algunos casos,  $R_2$  es un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido lineal o ramificado, un alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido lineal o ramificado o un alquino  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido lineal o ramificado. En otros casos,  $R_2$  es un alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1-2 grupos hidroxilo, carboxi o halo. En otros casos,  $R_2$  es un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con hidroxilo. En realizaciones adicionales,  $R_2$  es un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo. En varios otros casos,  $R_2$  es un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, o hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo. En varios casos adicionales,  $R_2$  es metilo o etilo, cada uno de los cuales está sustituido con hidroxilo.
- 15 En ciertos casos,  $R_2$  es -O-acilo, -O-aroilo u -O-heteroaroilo.
- 20 En otros casos,  $R_2$  es -O-acetilo, -O-hexanoilo, -O-benzoilo, -O-pivaloilo, -O-imidazolilo, -O-succinoilo, -O-tiazoloilo o -O-piridinoilo, cada uno opcionalmente sustituido.

En algunos casos,  $R_2$  es -O-C(O)-imidazol-1-ilo.

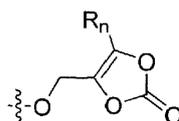
- 25 En ciertos casos,  $R_2$  es -O-CH( $R_m$ )-O-C(O)- $R_n$ .

En algunos casos,  $R_2$  es -O-CH( $R_m$ )OP(O)( $OR_n$ )<sub>2</sub>.

- 30 En algunos casos,  $R_2$  es -O-P(O)( $OR_n$ )<sub>2</sub>.

En otros casos,  $R_2$  es -O-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

En algunos casos más,  $R_2$  es una 1,3-dioxolan-2-ona de fórmula



- 35 , en la que  $R_m$  y  $R_n$  son como se ha descrito previamente.

En varios casos,  $R'_2$  es H.

- 40 En algunos casos,  $R_2$  y  $R'_2$  juntos forman oxo.
- En algunos casos,  $R'_2$  es H y  $R_2$  tiene una configuración R.
- 45 En algunos casos,  $R'_2$  es H y  $R_2$  tiene una configuración S.

En algunos casos,  $R'_2$  es H y  $R_2$  es racémico.

En otros casos, el anillo A es fenilo o piridinilo.

- 50 En algunos casos, el anillo A es piridin-2-ilo.
- En algunos casos, el anillo A es piridin-3-ilo.

- 55 En algunos casos, el anillo A es piridin-4-ilo.

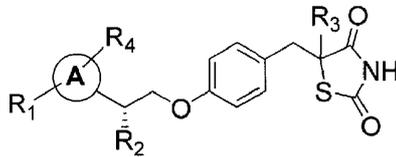
En otros casos,  $R_3$  es H o alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido.

En algunos casos,  $R_3$  es H.

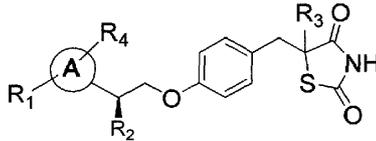
En algunos casos, R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>.

En varios casos, la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

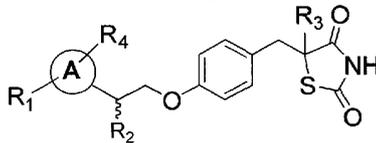
- 5 También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula II, IIA, o IIB:



II



IIA



IIB

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sub>2</sub>' es H; y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y el anillo A se han definido anteriormente en la Fórmula I.
- 15 Entre las composiciones de ejemplo descritas en el presente documento incluyen una forma farmacéutica de una única unidad que tiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg (por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg) de un compuesto de fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB.
- 20 Varios compuestos de ejemplo de fórmula I, en la que R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' juntos forman un grupo oxo y el anillo A es fenilo se muestran en la Tabla A, a continuación.

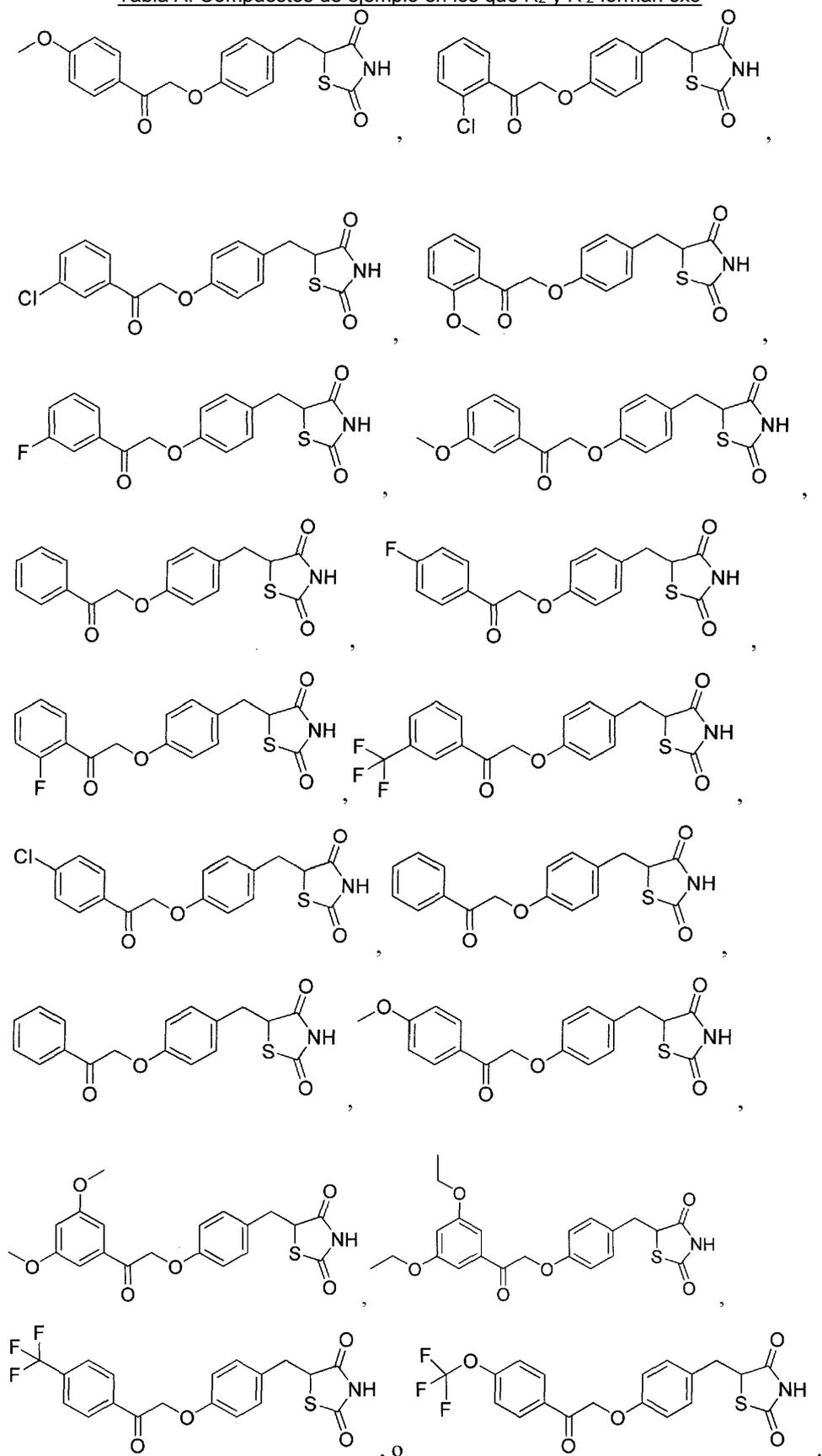
Tabla A: Compuestos de ejemplo en los que R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> forman oxo

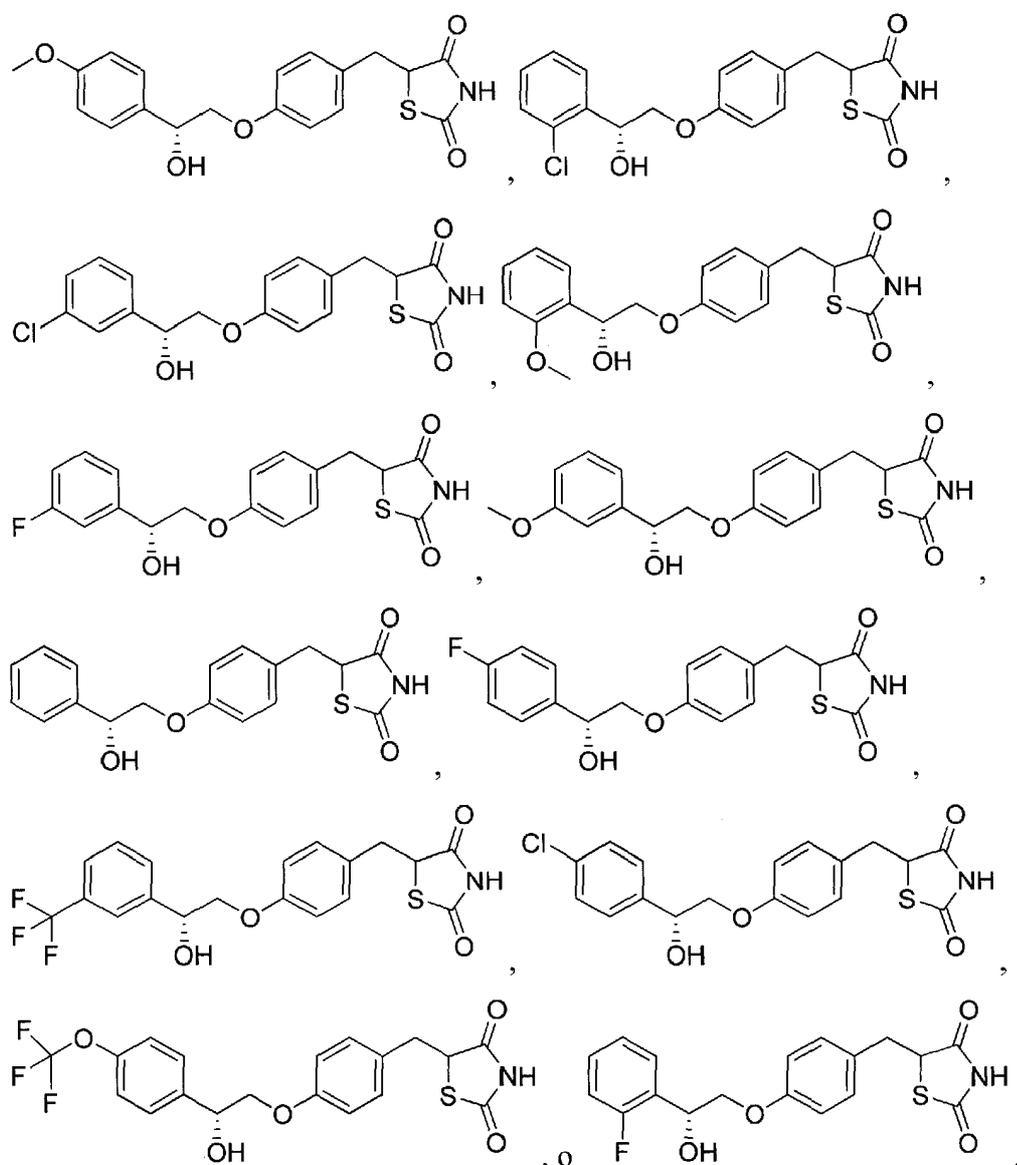
Tabla B: Compuestos de ejemplo en los que el anillo A es fenilo, R<sub>2</sub> es -OH que tiene una configuración (R) y R'<sub>2</sub> es H

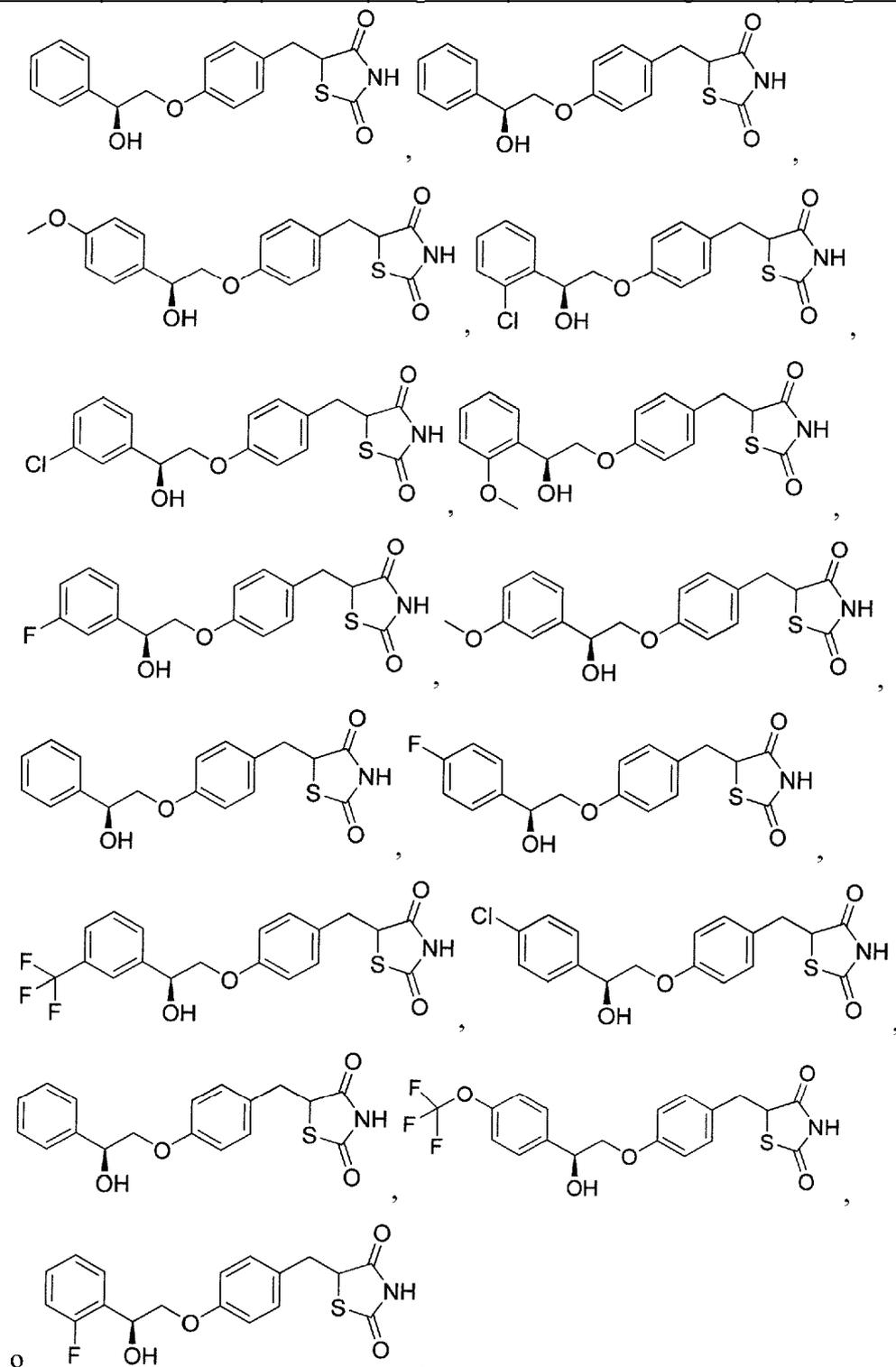
Tabla C: Compuestos de ejemplo en los que R<sub>2</sub> es OH que tiene una configuración (S) y R'<sub>2</sub> es H

Tabla D: Compuestos de ejemplo en los que R<sub>2</sub> es -OH racémico y R'<sub>2</sub> es H

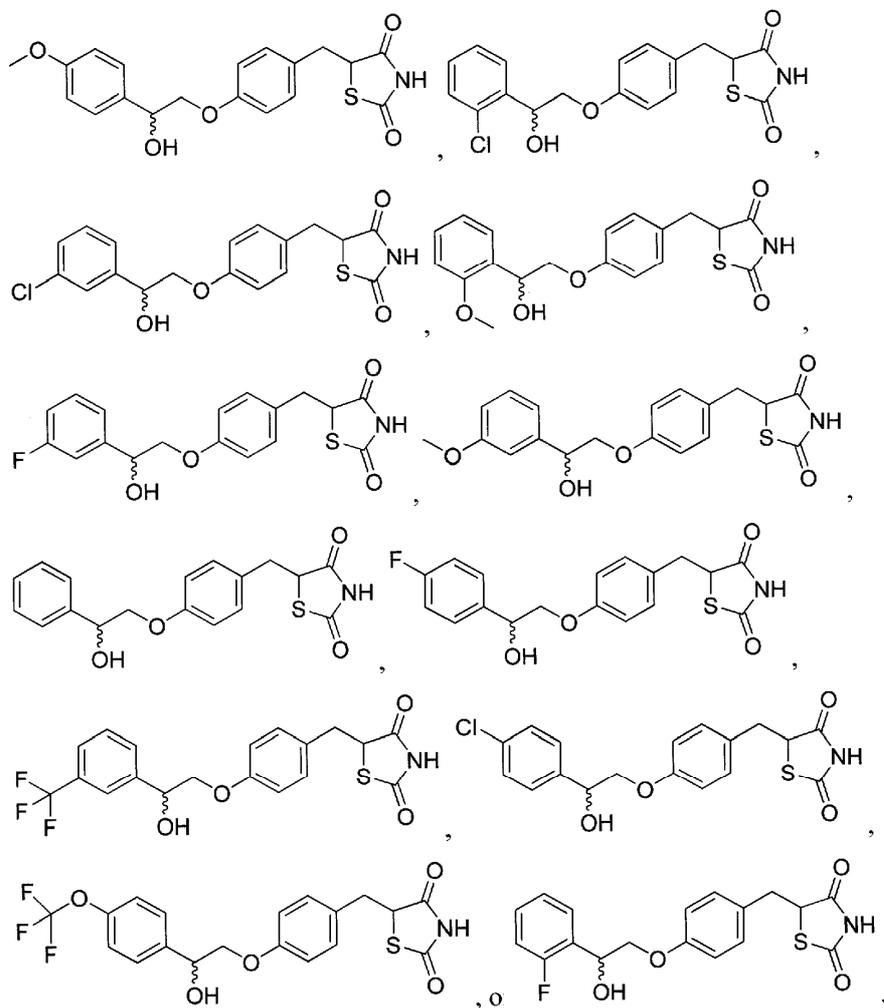
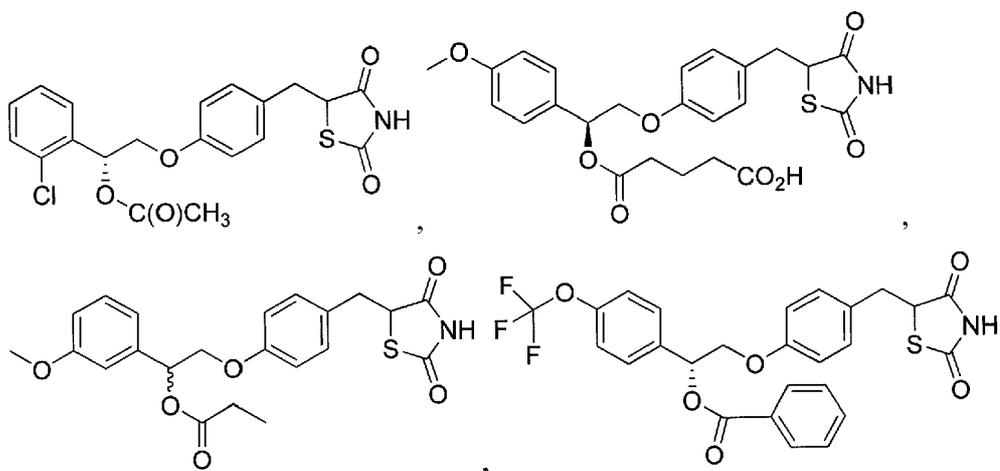
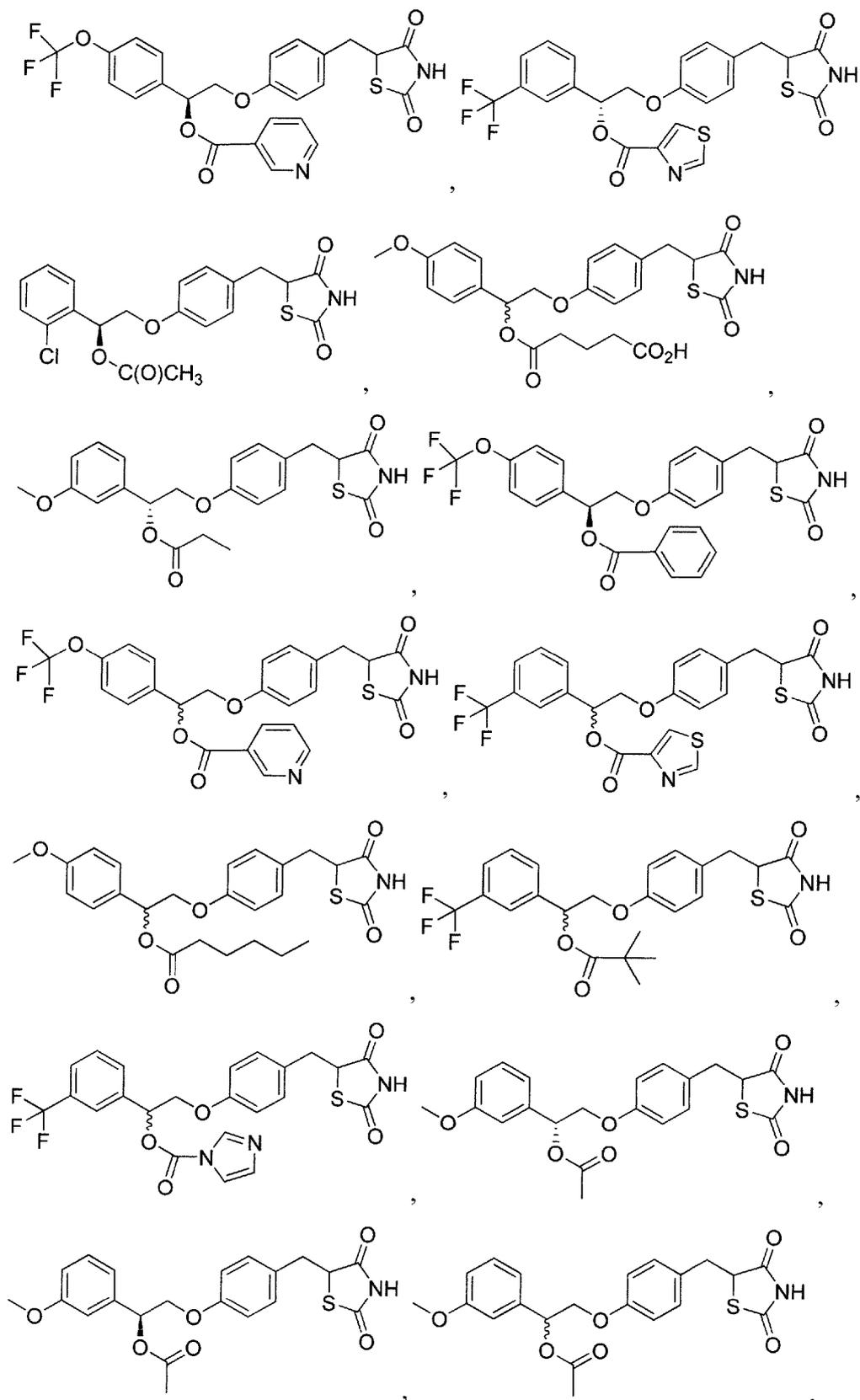
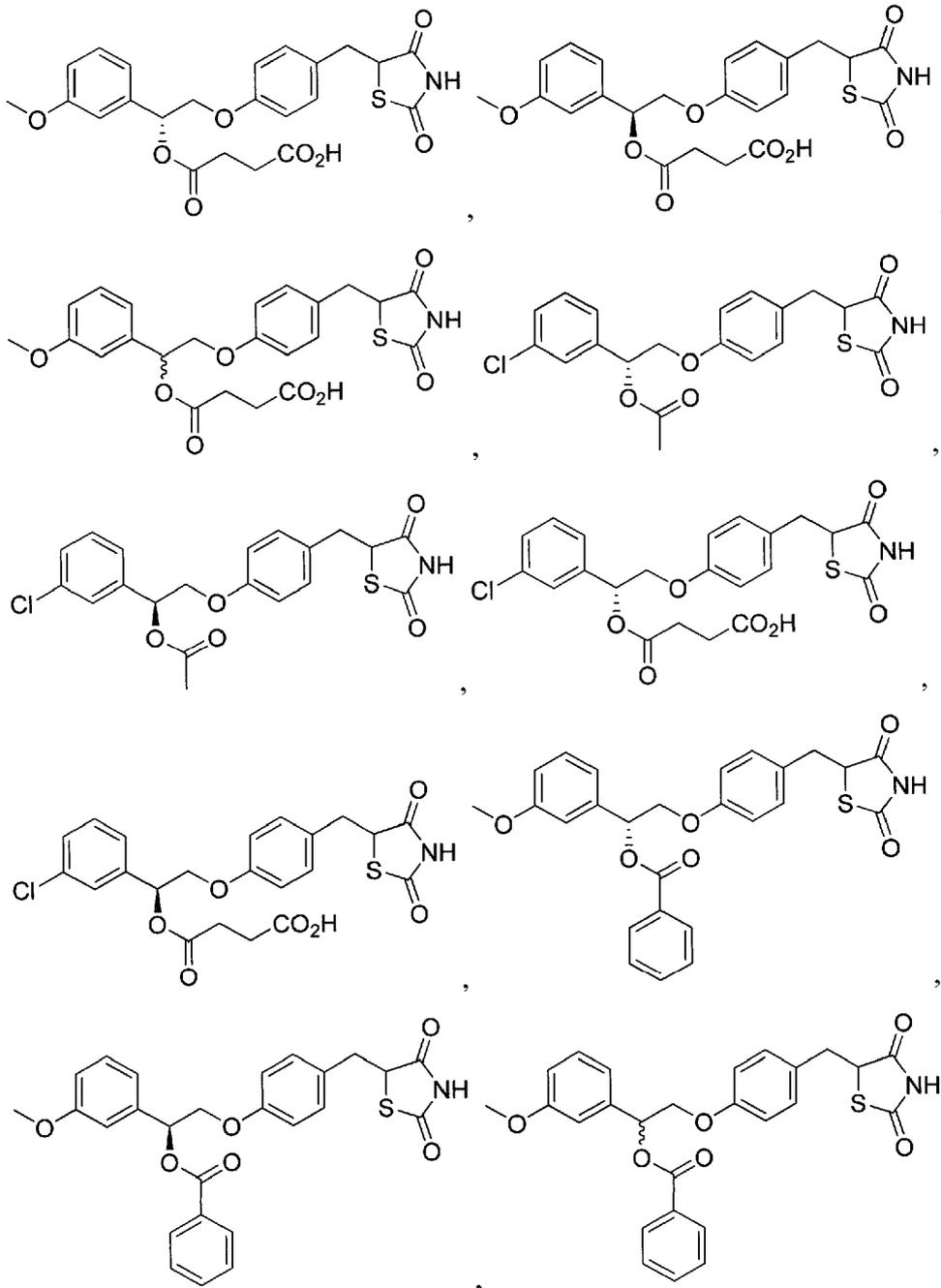


Tabla E: Compuestos de ejemplo en los que R<sub>2</sub> es O-acilo, -O-arilo u -O-heteroilo y R'<sub>2</sub> es H







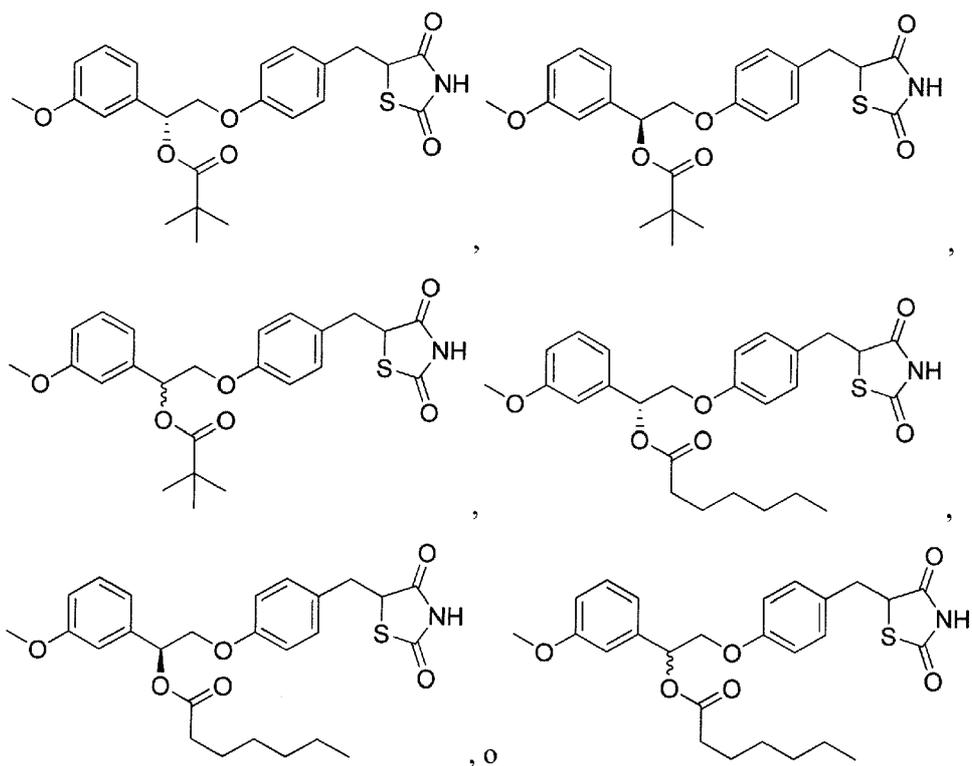


Tabla F: Compuestos de ejemplo en los que R<sub>2</sub> es -O-CH(R<sub>m</sub>)-O-C(O)R<sub>n</sub> y R'<sub>2</sub> es H

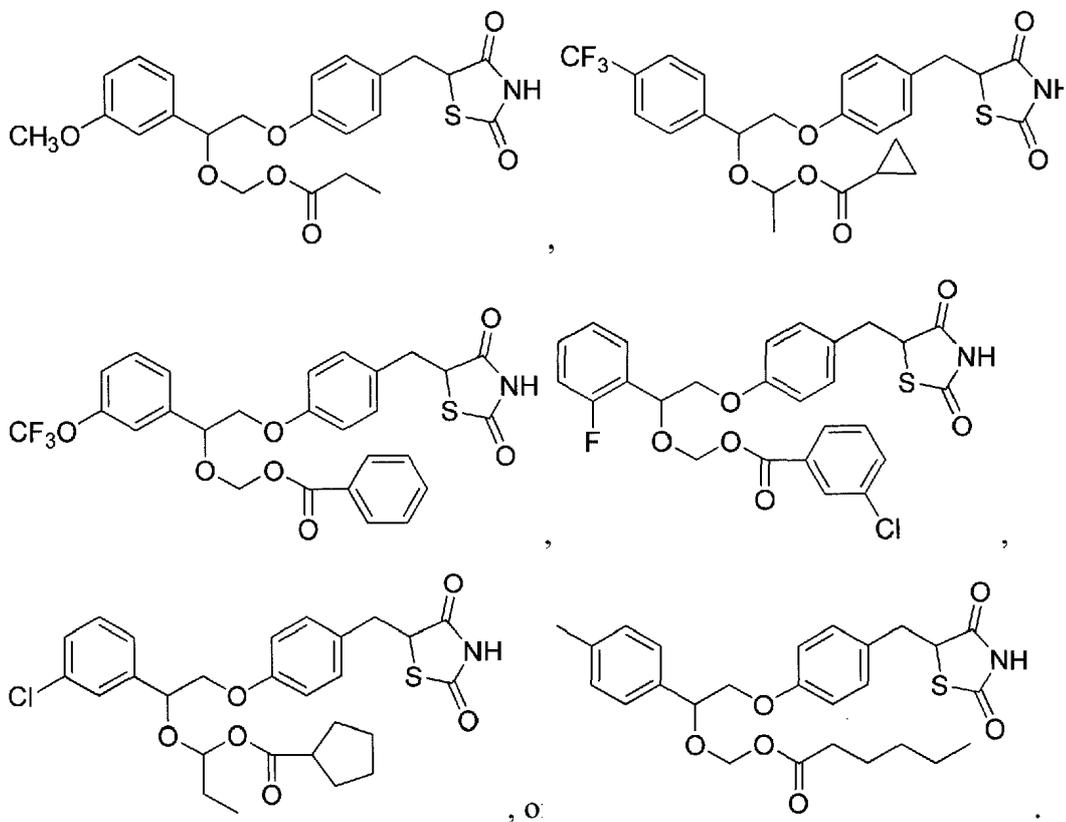


Tabla G: Compuestos de ejemplo en los que R<sub>2</sub> es -O-CH(R<sub>m</sub>)OP(O)(O)R<sub>n</sub> y R'<sub>2</sub> es H

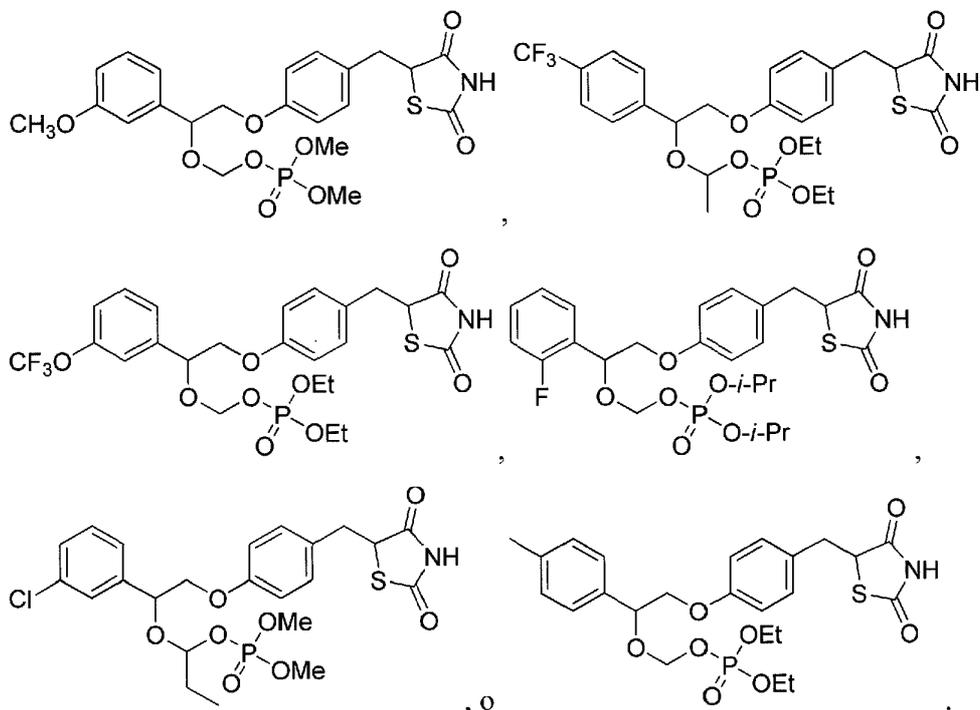


Tabla H: Compuestos de ejemplo en los que R<sub>2</sub> es -O-P(O)(OR<sub>n</sub>)<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> es H

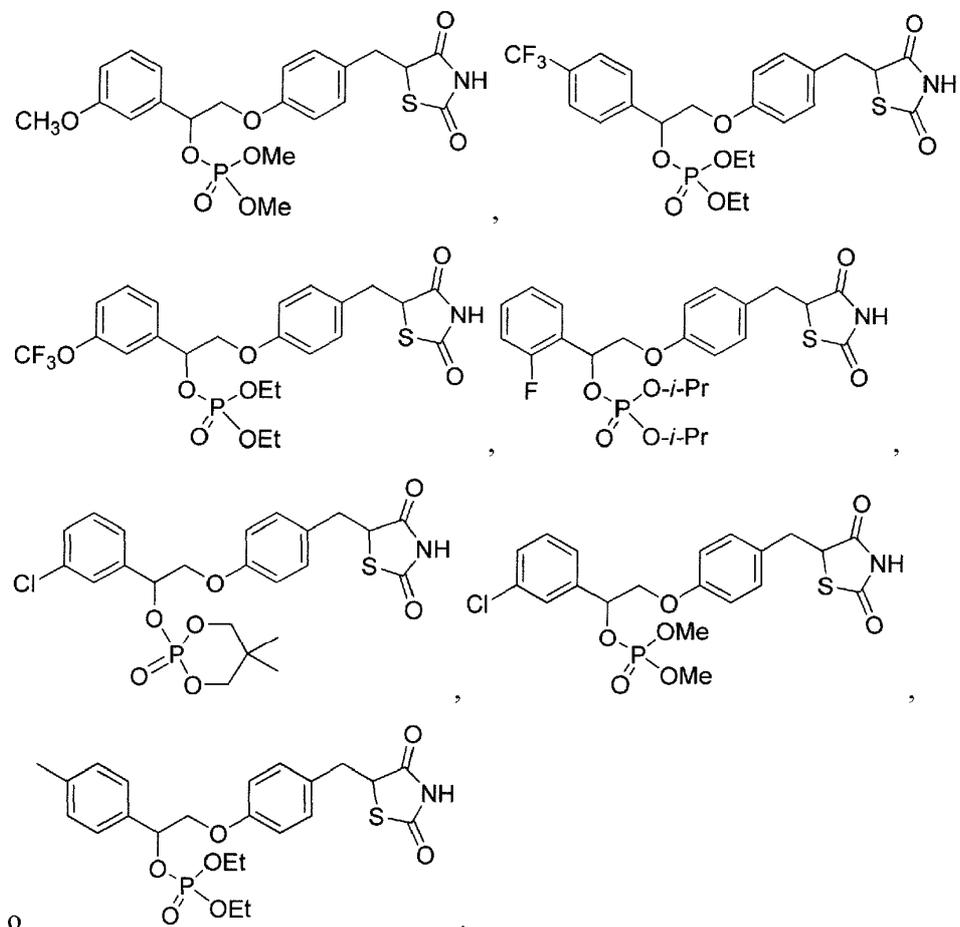


Tabla I: Compuestos de ejemplo en los que R<sub>2</sub> es -O-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> es H

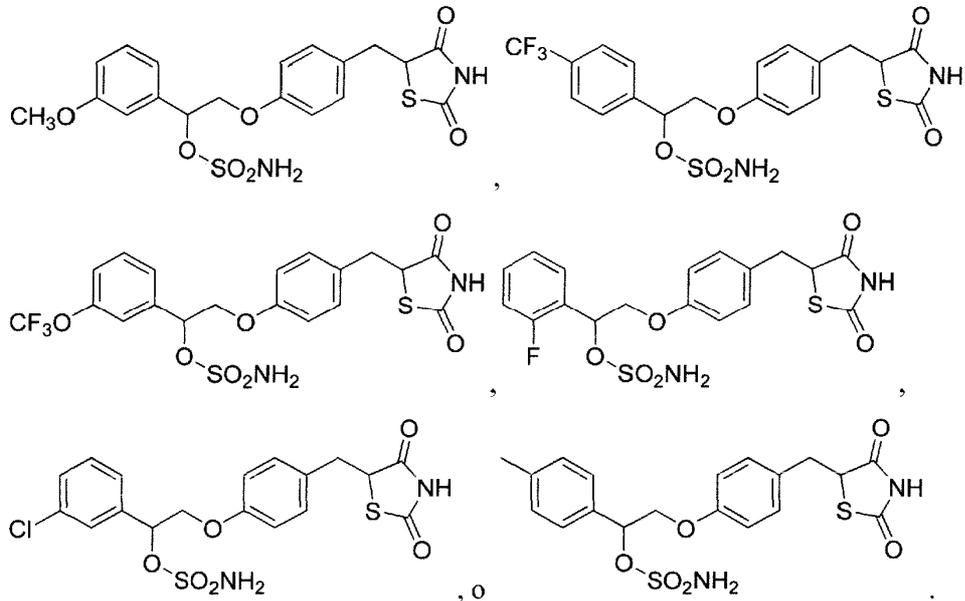
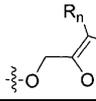
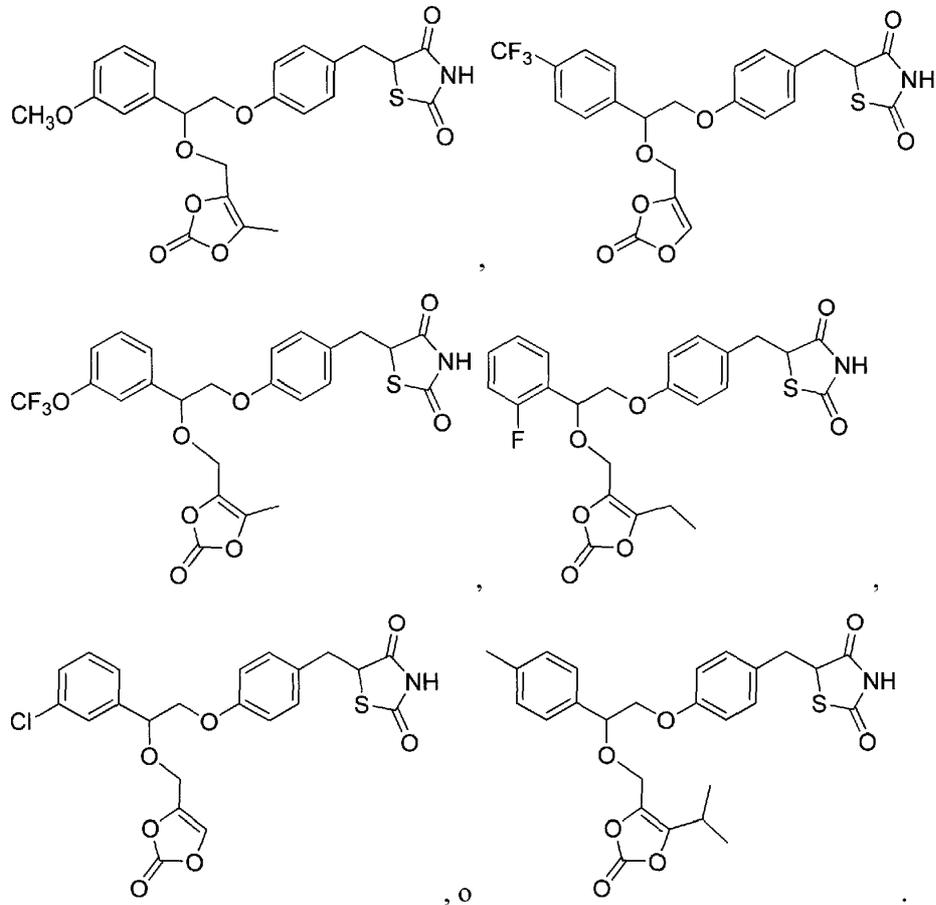
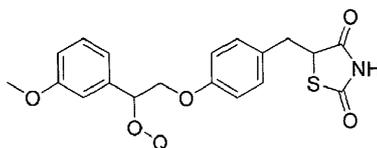


Tabla J: Compuestos de ejemplo en los que R<sub>2</sub> es  y R'<sub>2</sub> es H

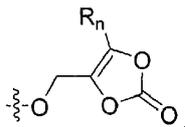


En el presente documento se describen adicionalmente compuestos de Fórmula III:



III

5 en la que Q es acilo, aroílo, heteroaróilo,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_m)\text{OC}(\text{O})\text{R}_n$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_m)\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_n)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_n)_2$ , o



10 en el que cada  $\text{R}_m$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{R}_n$  es alquilo  $\text{C}_{1-12}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  o fenilo y en la que cada sustituyente está opcionalmente sustituido.

En algunos casos, Q en la fórmula III es acilo.

15 En algunos casos, Q en la fórmula III es -acetil, hexanoílo, benzoílo, -pivaloílo, -succinoílo, cada uno opcionalmente sustituido.

En ciertos casos, Q en la fórmula III es acetilo.

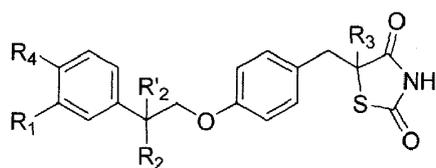
20 En ciertos casos, Q en la fórmula III es hexanoílo.

En ciertos casos, Q en la fórmula III es benzoílo.

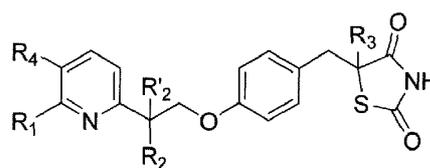
En ciertos casos, Q en la fórmula III es pivaloílo.

25 En ciertos casos, Q en la fórmula III es succinoílo.

En algunos casos, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de fórmula IIIA o IIIB:



IIIA



IIIB

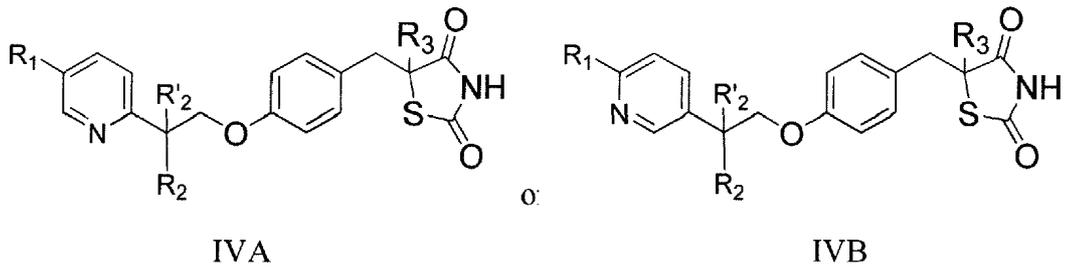
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que cada uno de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}_3$ , y  $\text{R}_4$  se han definido anteriormente en la Fórmula I.

35 En algunos casos, en el compuesto de la Fórmula IIIA, uno de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_4$  es un alquilo o alcoxi y el otro es hidrógeno. Por ejemplo, uno de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_4$  es metilo, etilo, o propilo, y el otro es hidrógeno. En otros casos, uno de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_4$  es metoxi o etoxi.

40 En algunos casos, en el compuesto de la Fórmula IIIB, uno de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_4$  es un alquilo o alcoxi y el otro es hidrógeno. Por ejemplo, uno de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_4$  es metilo, etilo, o propilo, y el otro es hidrógeno. En otros casos, uno de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_4$  es metoxi o etoxi.

Varios compuestos de ejemplo de fórmula I, en la que  $\text{R}_2$  y  $\text{R}'_2$  juntos forman un grupo oxo y el anillo A es fenilo se muestran en la Tabla A, anterior.

45 También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye compuestos de la fórmula IVA o IVB:



en el que R<sub>2</sub>' es H, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son como se ha definido anteriormente para la Fórmula I, el anillo A es piridin-2-ilo o piridin-3-ilo, y R<sub>2</sub> es H, -OH, -O-acilo, -O-arilo o -O-heteroarilo; o R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' juntos forman oxo.

5 En otros casos, Q en la fórmula IVA o IVB es H, -O-acetilo, -O-hexanoilo, -O-benzoilo, -O-pivaloilo, -O-succinoilo, cada uno opcionalmente sustituido.

10 En algunos casos, Q en la fórmula IVA o IVB es H.

En ciertos casos, Q en la fórmula IVA o IVB es -O-acetilo.

En ciertos casos, Q en la fórmula IVA o IVB es -O-hexanoilo.

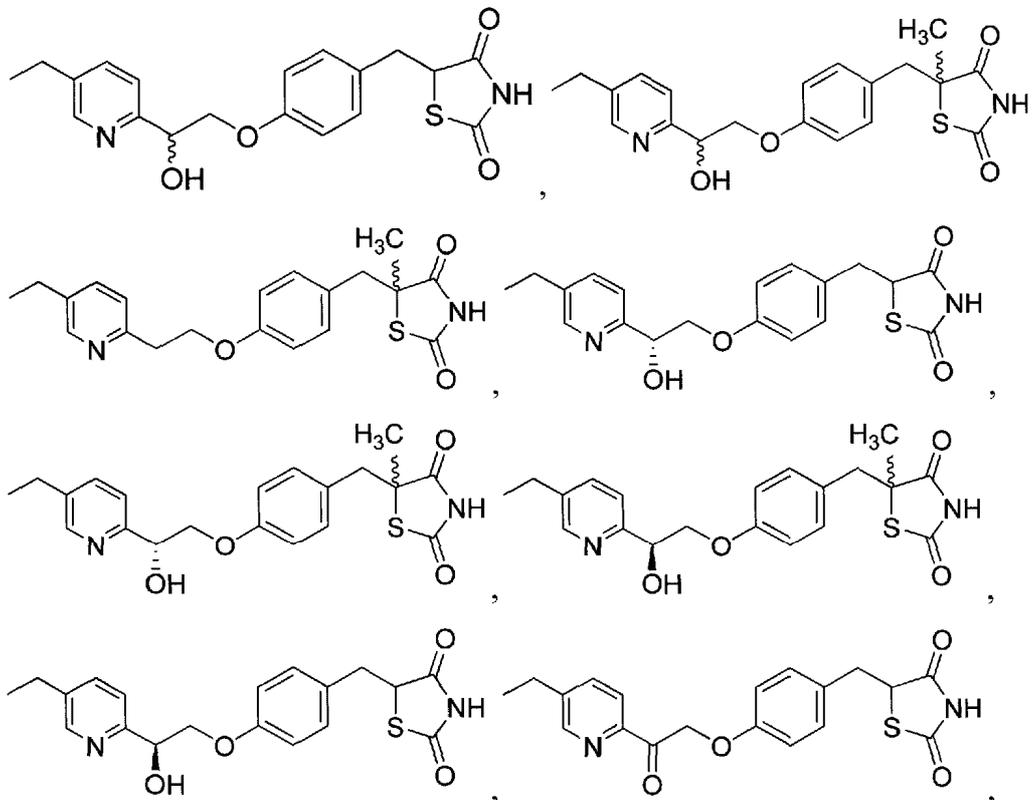
15 En ciertos casos, Q en la fórmula IVA o IVB es -O-benzoilo.

En ciertos casos, Q en la fórmula IVA o IVB es -O-pivaloilo.

20 En ciertos casos, Q en la fórmula IVA o IVB es -O-succinoilo.

Varios compuestos de ejemplo de las fórmulas IVA y IVB se muestran en las Tablas K y L a continuación.

Tabla K: Compuestos de piridin-2-ilo



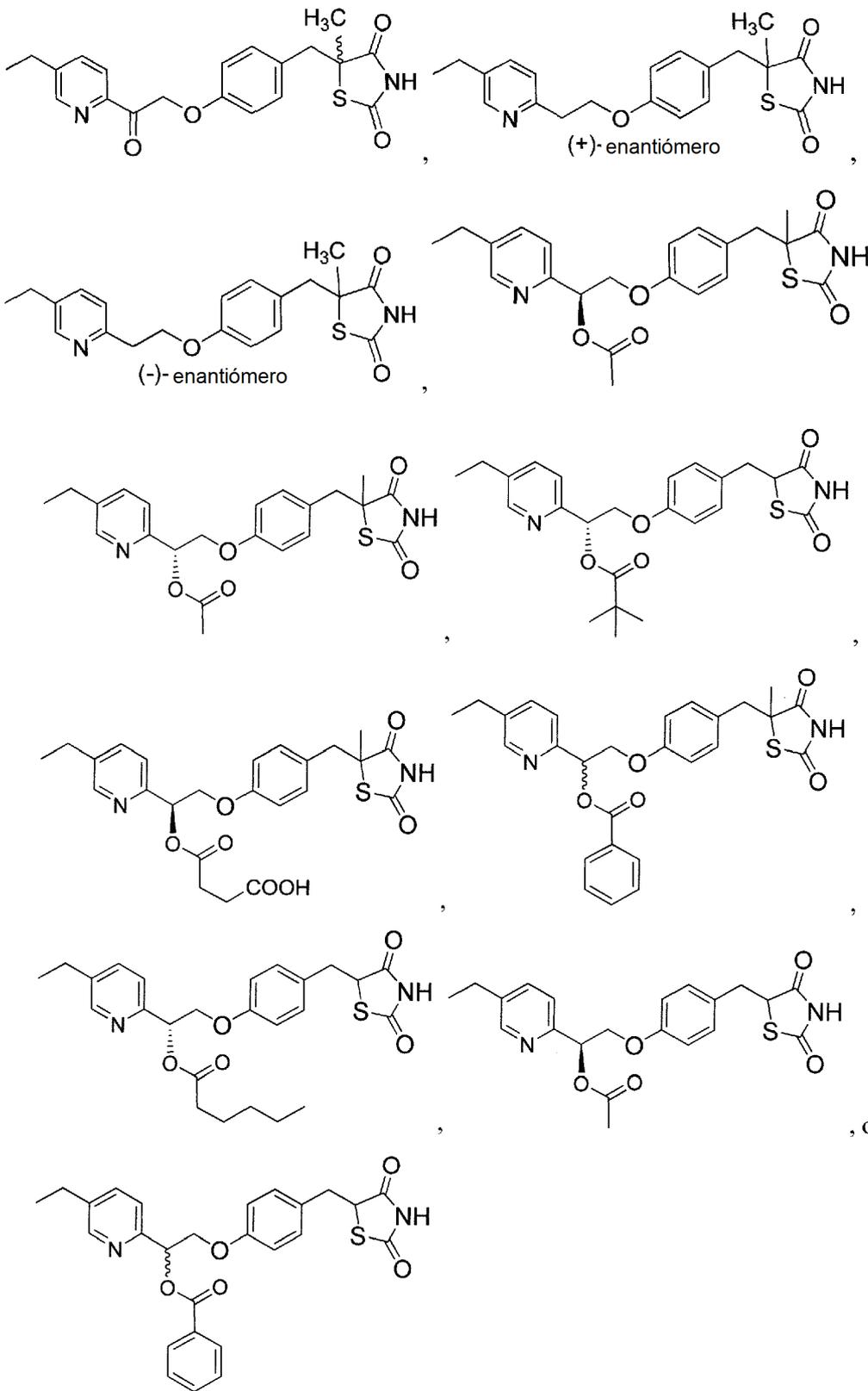
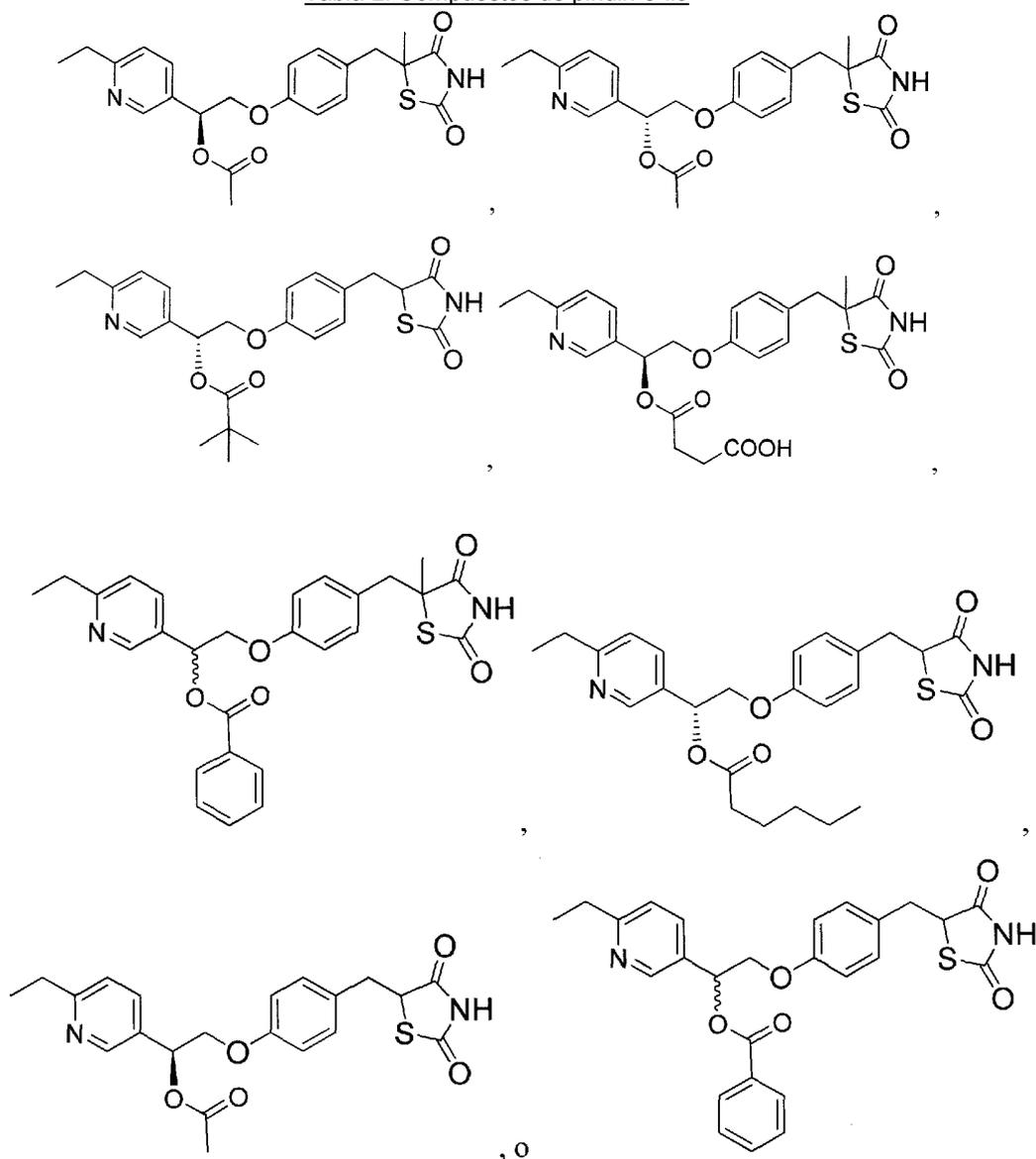
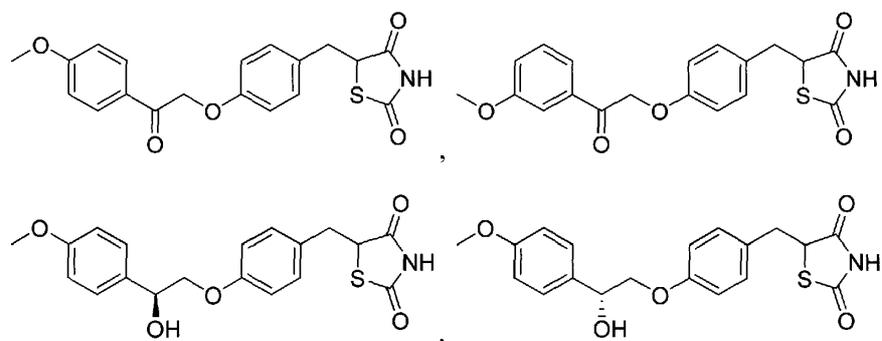
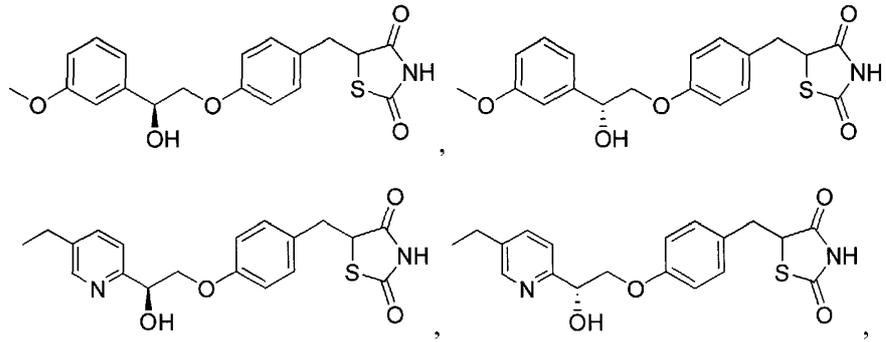


Tabla L: Compuestos de piridin-3-ilo

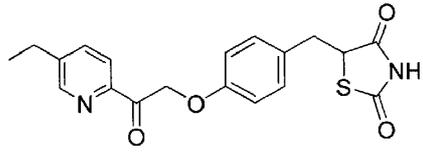


En el presente documento se describe adicionalmente un compuesto seleccionado de:





5 o

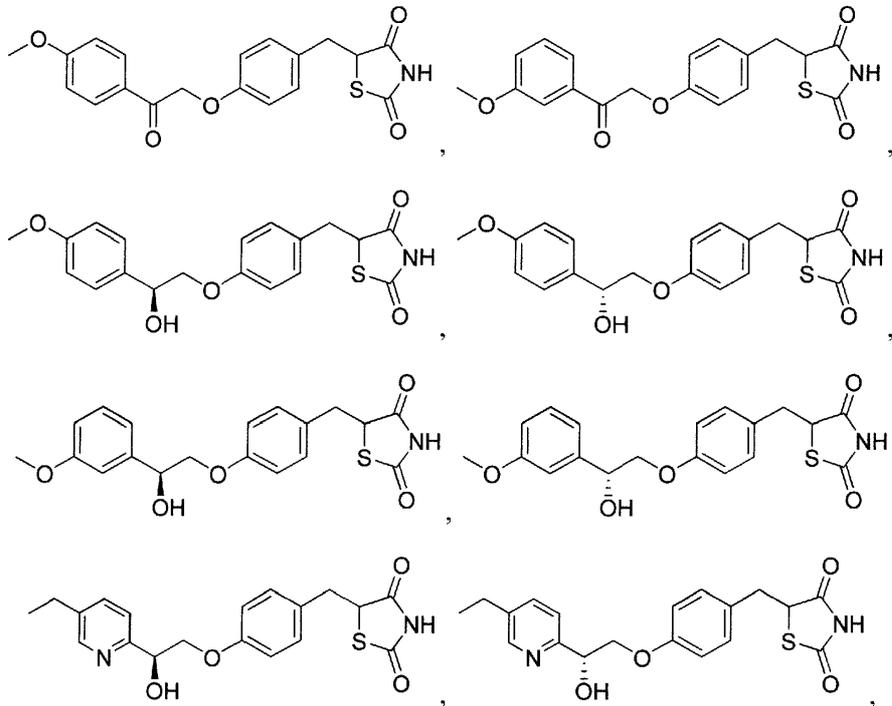


10 y un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, cafeína, IBMX, o cualquier combinación de los mismos).

10

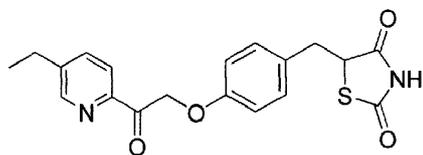
En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB y LDOPA. Esta composición es útil para los métodos descritos a continuación (por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson).

15 En algunos casos, el compuesto de fórmula I se selecciona de:



20

25 o



Otro aspecto descrito en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende una sal de metal alcalinotérreo de un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB y LDOFA.

#### B. Co-cristales de un compuesto de Fórmula I

En el presente documento se describe un método de tratamiento y/o de prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente, que comprende la administración al paciente de una composición farmacéutica que comprende un co-cristal que comprende compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha descrito anteriormente, y un inhibidor de la fosfodiesterasa. En varios casos, el inhibidor de la fosfodiesterasa es un inhibidor selectivo o un inhibidor no selectivo.

Por ejemplo, el inhibidor de la fosfodiesterasa es un inhibidor no selectivo. En varios casos, el inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa incluye cafeína (1,3,7-trimetilxantina), teobromina (3,7-dimetil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona), teofilina (1, 3-dimetil-7H-purina-2,6-diona), IBMX (3-isobutil-1-metilxantina), combinaciones de los mismos o similares.

En otro ejemplo, el inhibidor de la fosfodiesterasa es un inhibidor selectivo. Por ejemplo, el inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa incluye milrinona (2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo), cilostazol (6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) butoxi]-3,4-dihidro-2 (1H) quinolinona), cilomilast (4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil) ciclohexano-1-carboxílico), rolipram (4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil) pirrolidin-2-ona), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi) benzamida), combinaciones de los mismos o similares.

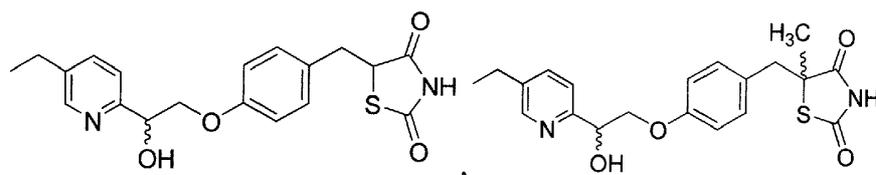
En algunos casos, la composición farmacéutica comprende un co-cristal que comprende una sal de ácido de un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, cafeína, IBMX, o cualquier combinación de los mismos). Por ejemplo, un co-cristal comprende una sal de HCl de un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB, y un inhibidor de la fosfodiesterasa. En otro ejemplo, un co-cristal comprende una sal de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, cafeína, IBMX o cualquier combinación de los mismos).

En varios casos, el inhibidor de la fosfodiesterasa está presente en el co-cristal de acuerdo con la relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 (por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3, o 1:4), en la que la relación representa la cantidad de inhibidor de la fosfodiesterasa con respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula I, es decir, cant. de inhibidor de la fosfodiesterasa: cant. de compuesto de Fórmula I. Obsérvese que en algunos casos, el co-cristal también comprende artefactos del método, tales como ácidos débiles que se utilizan para facilitar la formación de cristales.

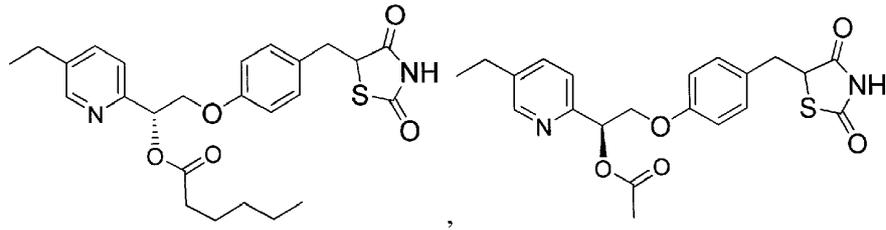
En un caso, el co-cristal comprende cafeína y un compuesto de Fórmula I, en el que la cafeína está presente según una relación de aproximadamente 1:1,25 a aproximadamente 1:1,75, en la que la relación representa la cantidad de inhibidor de la fosfodiesterasa con respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula I. En un ejemplo, el co-cristal comprende cafeína y un compuesto de Fórmula I, en el que la cafeína está presente de acuerdo con la relación 1:1,5, es decir, 40 %, con respecto al compuesto de Fórmula I. En otro ejemplo, el co-cristal comprende 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)encil)-1,3-tiazolidina-2,4-diona y cafeína, en el que la cafeína está presente de acuerdo con la relación de aproximadamente 1:1,25 a aproximadamente 1:1,75 (por ejemplo, aproximadamente 1:1,5) en relación con 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)encil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona.

En otros casos, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un co-cristal que comprende un compuesto de Fórmula II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa.

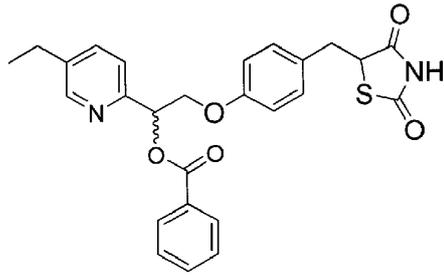
Un ejemplo de la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente, que comprende la administración al paciente de una co-cristal que comprende un compuesto seleccionado de:







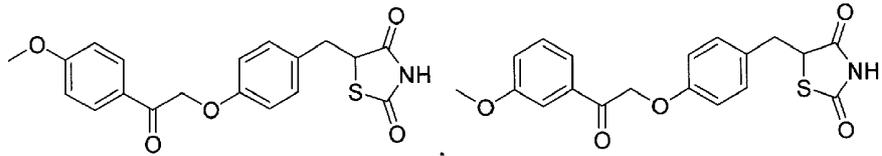
o



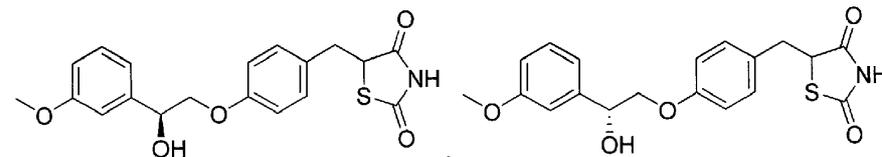
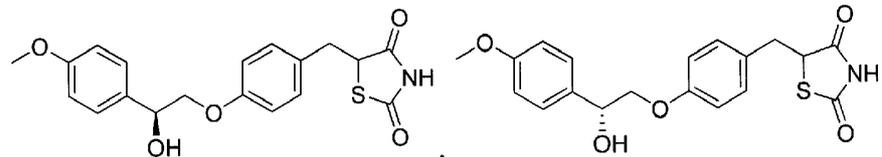
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa.

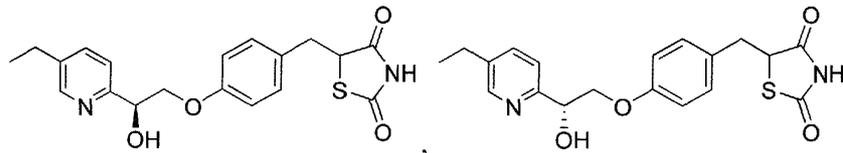
10 También se describe en el presente documento un método de tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente que comprende administrar al paciente un co-cristal que comprende un compuesto seleccionado de:



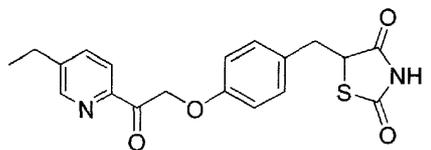
15



20



o



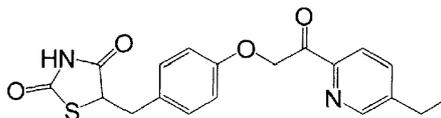
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa.

En varios casos, el inhibidor de la fosfodiesterasa es un inhibidor selectivo o un inhibidor no selectivo.

Por ejemplo, el inhibidor de la fosfodiesterasa es un inhibidor no selectivo. En varios casos, el inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa incluye cafeína (1,3,7-trimetilxantina), teobromina (3,7-dimetil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona), teofilina (1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona), combinaciones de los mismos y similares.

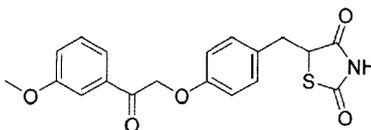
En otro ejemplo, el inhibidor de la fosfodiesterasa es un inhibidor selectivo. Por ejemplo, el inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa incluye milrinona (2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo), cilostazol (6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) butoxi]-3,4-dihidro-2 (1H) quinolinona), cilomilast (4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil) ciclohexano-1-carboxílico), rolipram (4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil) pirrolidin-2-ona), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi) benzamida), combinaciones de los mismos y similares.

En otros ejemplos, el co-cristal comprende el compuesto



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa.

En otros ejemplos, el co-cristal comprende el compuesto



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa.

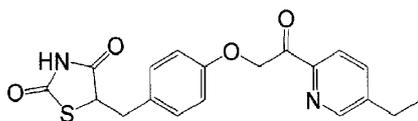
En el presente documento se describe adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un co-cristal, como se ha descrito anteriormente, un segundo agente que aumenta el nucleótido cíclico en un paciente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable

Entre los agentes que aumentan el AMPc en un paciente se incluyen, sin limitaciones a los mismos, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, hormonas (por ejemplo, GLP1), cualquier combinación de los mismos, o similares.

En el presente documento también se describe un método de tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente, que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, una sal del mismo, o un co-cristal del mismo, y un agonista  $\beta$ -adrenérgico (por ejemplo, un agonista  $\beta$ 1-adrenérgico, un agonista  $\beta$ 2-adrenérgico, un agonista  $\beta$ 3-adrenérgico, o cualquier combinación de los mismos). Entre los ejemplos no limitantes de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos se incluyen noradrenalina, isoprenalina, dobutamina, salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol, mesilato de bitolterol, salmeterol, formoterol, bambuterol, clenbuterol, indacaterol, L-796568, amibegron, solabegron, isoproterenol, albuterol, metaproterenol, arbutamina, befunolol, bromoacetilalprenololmentano, broxaterol, cimaterol, cirazolina, denopamina, dopexamina, epinefrina, etilefrina, hexoprenalina, higenamina, isoetarina, isoxsuprina, mabuterol, metoxifenamina, nilidrina, oxifedrina, prenalterol, ractopamina, reproterol, rimiterol, ritodrina, tretoquinol, tulobuterol, xamoterol, zilpaterol, zinterol, o cualquier combinación de los mismos.

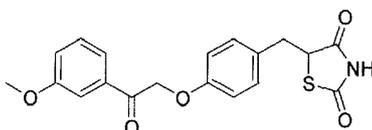
En otros casos en el presente documento se describe el método de tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente que comprende administrar a un paciente un co-cristal que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa; y un agente que aumenta los niveles de AMPc en un paciente (por ejemplo, agonista  $\beta$ -adrenérgico o GLP1). Por ejemplo, la composición comprende un co-cristal que comprende un compuesto de Fórmula II, IIA, IIB, III, IVA o IVB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa; y un agonista  $\beta$ -adrenérgico. Cualquiera de los inhibidores de la fosfodiesterasa o combinaciones de los mismos son adecuados para su uso en co-cristales usados para formular composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento que también incluyen uno o más agentes que aumentan los niveles de nucleótidos cíclicos (por ejemplo, AMPc) en un paciente (por ejemplo, una agonista  $\beta$ -adrenérgico).

En un ejemplo concreto, la composición farmacéutica comprende el compuesto



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, cafeína y/o IBMX).

5 En otro ejemplo concreto, la composición farmacéutica comprende el compuesto



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, cafeína y/o IBMX).

10 Algunos de estos ejemplos comprenden además un agonista  $\beta$ -adrenérgico, tal como cualquiera de los descritos anteriormente.

### 15 III. MÉTODOS

En el presente documento también se describe un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente, que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB.

20 Varios casos comprenden la etapa de administrar a un paciente un compuesto de Fórmula I y un inhibidor de la fosfodiesterasa. La administración de estos ingredientes puede ser secuencial (por ejemplo, el compuesto de fórmula I se administra el primero en el tiempo y el agente se administra segundo en el tiempo) o simultánea, es decir, ambos ingredientes se administran sustancialmente al mismo tiempo.

25 Varios casos comprenden la etapa de administrar a un paciente una composición farmacéutica que comprende un co-cristal que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa. Algunos casos comprenden además la administración de un agente que aumenta el nivel de nucleótidos cíclicos en un paciente (por ejemplo, un agonista  $\beta$ -adrenérgico).

30 Varios métodos comprenden la etapa de administrar a un paciente un compuesto de Fórmula I y un agente que aumenta el nivel de nucleótidos cíclicos en un paciente.

Varios métodos comprenden la etapa de administrar a un paciente una composición farmacéutica que comprende un co-cristal que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa; y un agente que aumenta el nivel de nucleótidos cíclicos en un paciente (por ejemplo, un agonista  $\beta$ -adrenérgico).

40 Adicionalmente, en el presente documento se describe un método para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente, que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB, en el que dicho compuesto tiene una pureza de aproximadamente 70 % e.e. o más. Por ejemplo, el método de tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, cafeína y/o IBMX), en el que el compuesto de Fórmula I tiene una pureza de aproximadamente 80 % e.e. o más (por ejemplo, 90 % e.e. o más, 95 % e.e. o más, 97 % e.e. o más o 99 % e.e. o más).

De acuerdo con otro ejemplo, la presente invención proporciona un método para tratar o reducir la gravedad de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la ELA, la EM, el DCL, o cualquier combinación de los mismos.

50 En el presente documento también se describe un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente, que comprende la administración al paciente de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB y un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, cafeína, IBMX o cualquier combinación de los mismos).

55 En el presente documento se describe adicionalmente un método para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB, o una sal de metal alcalinotérreo del mismo. Algunos métodos comprenden además la administración de LDOPA al paciente. La LDOPA se puede administrar simultáneamente con el compuesto o la sal

del compuesto, o la LDOPA se puede administrar antes o después de la administración del compuesto o sal del compuesto. En algunos casos, se administra al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal del compuesto de Fórmula I y LDOPA.

5 En el presente documento también se describe un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente, que comprende la administración al paciente de una composición farmacéutica que comprende una sal de un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB y un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, cafeína, IBMX o cualquier combinación de los mismos). En algunos ejemplos, la sal es una sal de sodio de un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB, y, en otros ejemplos, la sal es una sal de potasio de un compuesto de un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB.

15 En el presente documento se describe adicionalmente un método de tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB, en el que el compuesto tiene una actividad de PPAR $\gamma$  del 50 % o menos en relación con la actividad de la rosiglitazona cuando se administra para producir niveles circulantes mayores que 3  $\mu$ M o tiene una actividad de PPAR $\gamma$  10 veces menor que la pioglitazona a la misma dosis.

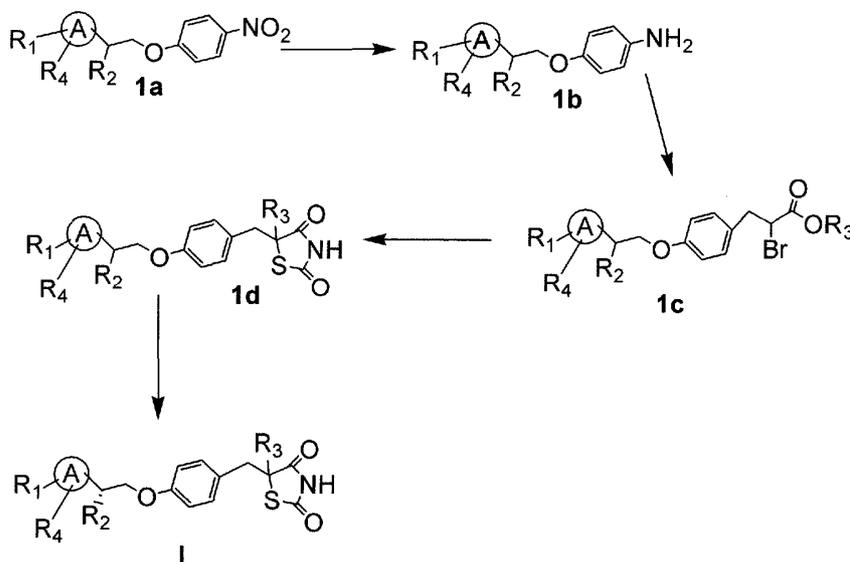
20 En el presente documento también se describe un método para el tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo en un paciente, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, un inhibidor de la fosfodiesterasa y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

#### 25 IV. ESQUEMAS DE SÍNTESIS GENERALES

Los compuestos de Fórmula II, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB se pueden sintetizar fácilmente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o conocidos mediante métodos conocidos. En el Esquema 1, a continuación, se proporcionan ejemplos de rutas sintéticas para producir compuestos de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB.

30

Esquema 1:

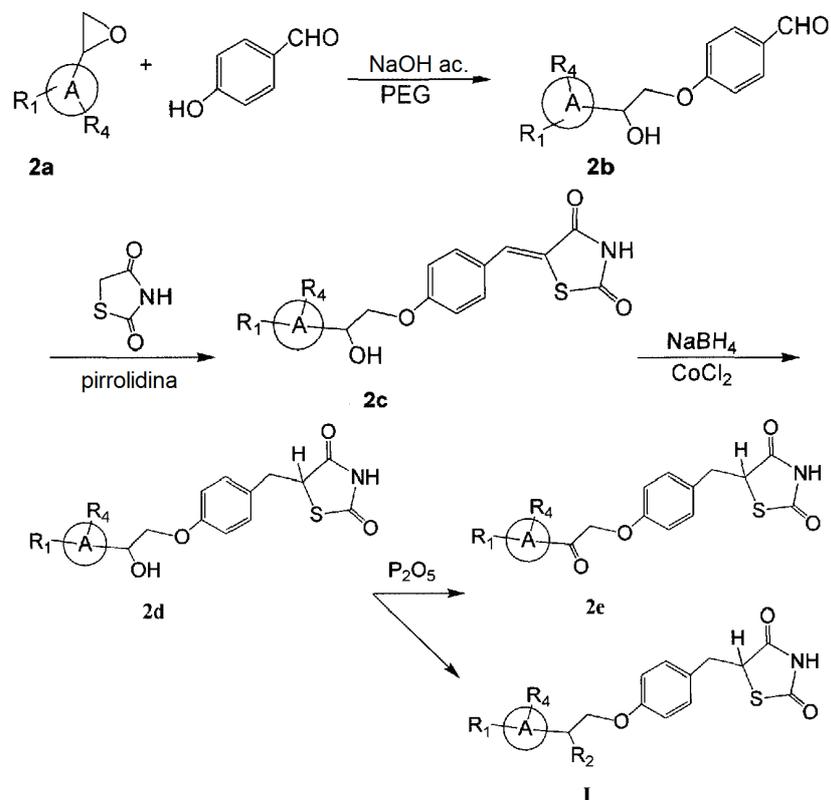


35 Haciendo referencia al Esquema 1, el material de partida **1a** se reduce para formar la anilina **1b**. La anilina **1b** se diazota en presencia de ácido bromhídrico, éster de ácido acrílico y un catalizador, tal como óxido cuproso, para producir el éster de ácido alfa-bromo **1c**. El éster de ácido alfa-bromo **1c** se cicla con tiourea para producir tiazolidindiona racémica **1d**. Los compuestos de Fórmula II se pueden separar de la mezcla racémica usando cualquier proceso adecuado, tal como HPLC.

40

En el Esquema 2 a continuación,  $R_2$  y  $R'_2$  forman un grupo oxo o -O-Q y  $R_3$  es hidrógeno.

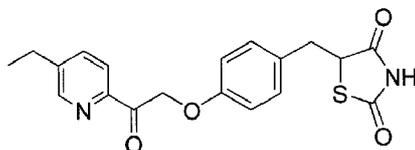
Esquema 2:



- 5 Haciendo referencia al Esquema 2, el material de partida **2a** se hace reaccionar con 4-hidroxibenzalde en condiciones básicas (por ejemplo,  $\text{NaOH ac.}$ ) para dar una mezcla de alcoholes regioisómeros **2b** que se separaron mediante cromatografía. Los alcoholes regioisómeros **2b** se hacen reaccionar con 2,4-tiazolidindiona usando pirrolidina como base para dar el compuesto **2c**. La reducción con borohidruro sódico catalizada con cobalto proporciona el compuesto **2d**, que se oxida, por ejemplo, con pentóxido de fósforo en presencia de dimetilsulfóxido, para dar la cetona **2e**. Como alternativa, los compuestos de Fórmula I en la que  $R_2$  es  $-\text{O}-\text{Q}$ , se pueden preparar a partir del compuesto hidroxi **2d** usando métodos conocidos de alquilación, acilación, sulfonación o fosforilación.
- 10

#### V. USOS, FORMULACIONES Y ADMINISTRACIÓN

- 15 Como se ha tratado anteriormente, la presente invención proporciona una sal de sodio del Compuesto X



- 20 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En el presente documento también se describen compuestos que son útiles como tratamientos para la prevención o tratamiento de uno o más trastornos neurodegenerativos en un paciente.

- 25 En consecuencia, en el presente documento se describen composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos tal como se describe en el presente documento, y comprenden, opcionalmente, un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertos casos, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 30 También se apreciará que ciertos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. De acuerdo con la presente invención, un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado de los mismos que, tras su administración a un paciente que lo necesite, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un

compuesto descrito de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a las sales que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son proporcionales a una razonable proporción de beneficios/riesgos. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito activo inhibidor o residuo del mismo.

En la técnica se conocen bien sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros procedimientos usados en la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxiitanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos, de amonio y sales de  $N^+(\text{alquilo } C_1 - 4)_4$ . La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Mediante dicha cuaternización se pueden obtener productos solubles en agua o aceite o dispersables. Sales de metales alcalinos o alcalino térreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes de amonio, de amonio cuaternario y de amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento comprenden adicionalmente un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, dispersiones o suspensiones auxiliares, agentes de superficie activa, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como es adecuado para la forma farmacéutica concreta deseada. En *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se divulgan varios vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en lo que respecta a cualquier medio vehículo convencional es incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o, de otro modo, interaccionando de un modo perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, también puede haber conservantes y antioxidantes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

De acuerdo con la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad que es eficaz para tratar, prevenir o reducir la gravedad de las enfermedades metabólicas, tales como trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, EM, DCL, cualquier combinación de los mismos, o similares.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de los trastornos neurodegenerativos.

5 La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro en función de la especie, la edad y el estado general del sujeto, el agente concreto, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan, preferentemente, en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente pequeña del agente terapéutico adecuado para el paciente que se va a tratar. No obstante, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico responsable dentro del alcance de un juicio médico sólido. El nivel de dosis eficaz específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente u organismo dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y su gravedad, la actividad del compuesto específico usado, la composición específica usada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente o sujeto; la hora de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico usado y factores similares conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", tal como se usa en el presente documento, significa un animal, por ejemplo un mamífero y, más específicamente, un ser humano.

20 Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como en polvos, pomadas o gotas), bucal, como un nebulizador nasal u oral, o similares, dependiendo de la localización y la gravedad de la infección a tratar. En ciertos casos, el compuesto de la invención se puede administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg del peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día para obtener el efecto terapéutico deseado. Como alternativa, el compuesto de la invención puede administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de entre 10 mg/kg y aproximadamente 120 mg/kg.

30 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, entre otros, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyente inerte de uso habitual en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol,, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

40 Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico según la U.S.P. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

50 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.

55 Con el fin de prolongar el efecto del compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. Por tanto, la tasa de absorción del compuesto depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un compuesto administrado parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el compuesto el polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos).. Las formulaciones depot inyectables también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

65

Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico; y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede también comprender agentes tampón.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que liberen el o los ingredientes activos únicamente o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

El compuesto activo también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales aparte de los diluyentes inertes, por ejemplo lubricantes para formación de comprimidos y otros auxiliares para formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden también comprender agentes tampón. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen los principios activos solos o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica del compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, nebulizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos que tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas farmacéuticas se preparan disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto en la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos descritos en el presente documento son útiles como tratamientos para las enfermedades metabólicas.

La actividad, o más importante, la actividad de PPAR $\gamma$  reducida de un compuesto descrito en el presente documento como un tratamiento o prevención de trastornos neurodegenerativos se pueden analizar según los métodos descritos generalmente en la técnica y en los ejemplos proporcionados en el presente documento.

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento se pueden usar en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar junto con, antes de o después de uno o más procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación concreta de terapias (terapéuticas y procedimientos) para usar en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapéuticas y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un

efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar junto con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden conseguir efectos diferentes (p. ej., control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar prevenir una enfermedad o afección concreta se conocen como "adecuados para la enfermedad o afección que se esté tratando".

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones descritas en el presente documento no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende dicho agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en el presente documento variará desde aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad que normalmente está presente en una composición que comprende dicho agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos descritos en el presente documento o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden incorporar en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. De acuerdo con esto, en el presente documento se describe una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como generalmente se ha descrito anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En el presente documento también se describe un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como generalmente se ha descrito anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en las patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los revestimientos son, normalmente, materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilvinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar cubiertos, opcionalmente, mediante una cubierta adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición.

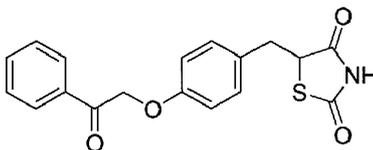
Otro aspecto descrito en el presente documento se refiere al tratamiento de enfermedades metabólicas en una muestra biológica o un paciente (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), en el que el método comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IVA o IVB o poner en contacto dicha muestra biológica con la misma. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitaciones, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender mejor, se exponen los ejemplos siguientes. Debe entenderse que estos ejemplos son para fines ilustrativos únicamente y no deben interpretarse como limitantes de la presente invención de ningún modo.

## VI. Ejemplos

En el texto siguiente, los compuestos marcados con un asterisco (\*) son compuestos comparativos

**Ejemplo 1: 5-[4-(2-oxo-2-feniletoksi)bencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona(\*)**



### Etapa 1: Preparación de 4-(2-hidroxi-2-feniletoksi)benzaldehído

A 2-(4-fluorofenil)oxirano (6,50 g, 54,0 mmol) se añadió tolueno (85 ml), 4-hidroxibenzaldehído (9,89 g, 81,0 mmol), PEG4000 (polietilenglicol, 1,15 g) y NaOH 1 M (85 ml) y la mezcla en agitación se calentó a 78 °C durante la noche. Después de enfriar a T.A., la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite amarillo resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-10 %/DCM. Las fracciones que contenían predominantemente la mayor mancha de R<sub>f</sub> se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 1,85 g (14 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. Las fracciones que contenían predominantemente la menor mancha de R<sub>f</sub> se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,64 g del regioisómero como un aceite viscoso incoloro. Las fracciones mixtas se combinaron y se volvieron a someter a cromatografía eluyendo con EtOAc al 30 %/hexanos. Las fracciones que contenían el material con R<sub>f</sub> más alto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 2,64 g (20 %) del compuesto

del título como un aceite incoloro. Las fracciones que contenían el material de R<sub>f</sub> más bajo se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 1,82 g adicionales del regioisómero como un aceite viscoso incoloro.

**Etapa 2: Preparación de 5-[4-(2-hidroxi-2-feniletoksi)benciliden]-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

A una solución en agitación de 4-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletoksi]benzaldehído (2,63 g, 10,8 mmol) en EtOH absoluto (75 ml) se añadió 2,4-tiazolidindiona (1,27 g, 10,8 mmol) y piperidina (0,54 ml, 5,4 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo. La reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. No se formó precipitado alguno. El pH de la mezcla de reacción fue, aproximadamente, 5. Se añadió ácido acético (20 gotas) y la reacción se evaporó al vacío. El material se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía eluyendo con EtOAc al 30-40 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 3,18 g (86 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S m/z 340,1 (M-H)<sup>-</sup>.

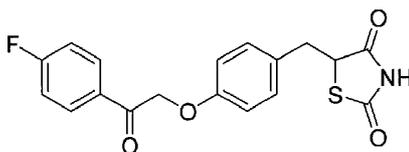
**Etapa 3: Preparación de 5-[4-(2-hidroxi-2-feniletoksi)bencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

A una mezcla de 5-[4-(2-hidroxi-2-feniletoksi)benciliden]-1,3-tiazolidin-2,4-diona (1,50 g, 4,39 mmol) en THF (20 ml) se añadió H<sub>2</sub>O (20 ml), NaOH 1 M (3 ml), cloruro de cobalto (II) hexahidrato (0,60 mg, 0,003 mmol) y dimetilglioxima (15 mg, 0,13 mmol). Se añadió una solución de tetrahidrobórato de sodio (240 mg, 6,33 mmol) en NaOH 0,2 M (3,6 ml). La mezcla de reacción se volvió oscura inmediatamente, pero muy pronto asumió un aspecto amarillo claro. El ácido acético se añadió gota a gota hasta que la solución se volvió oscura (3 gotas). Después de aproximadamente una hora, la reacción se aclaró. Se añadieron NaBH<sub>4</sub>, CoCl<sub>2</sub> y HOAc adicionales, para producir un color azul-púrpura oscuro. Cuando que el color se desvaneció, se añadió más NaBH<sub>4</sub>. Cuando el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado, se repartió entre H<sub>2</sub>O y EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a vacío. El sólido espumoso resultante se sometió a cromatografía, eluyendo con EtOAc al 50 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 1,15 g (76 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S m/z 342,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Etapa 4: Preparación de 5-[4-(2-oxo-2-feniletoksi)bencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

A una solución en agitación de 5-[4-(2-hidroxi-2-feniletoksi)bencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona (1,00 g, 2,91 mmol) en DCM (35 ml) se añadió DMSO (2 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió pentóxido de fósforo (0,83 g, 2,91 mmol), seguido de trietilamina (1,8 ml, 13,1 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de dos horas, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a vacío. El aceite amarillo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25-35 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,40 g (40 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. La trituración con éter proporcionó 245 mg de producto limpio. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S m/z 340,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 2: Preparación de 5-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoksi]bencil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona (\*)**



**Etapa 1: Preparación de 4-[2-(fluorofenil)-2-hidroxi-etoksi]benzaldehído**

A una solución en agitación de 2-(4-fluorofenil)oxirano (5,60 g, 40,0 mmol) en tolueno (65 ml) se añadió 4-hidroxibenzaldehído (7,40 g, 61,0 mmol), NaOH 1M (65 ml) y PEG4000 (polietilenglicol, 0,85 g) y la reacción se calentó a 78 °C durante la noche. Después de enfriar a T.A., la reacción se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a vacío. El aceite marrón claro resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30-40 %/hexanos. Las fracciones que contenían la mayor mancha de R<sub>f</sub> se combinaron y se evaporaron a vacío, para dar 2,38 g del regioisómero del producto como un sólido blanco. Las fracciones que contenían la menor mancha de R<sub>f</sub> se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 1,54 g (22 %) del compuesto del título como un aceite viscoso incoloro.

**Etapa 2: Preparación de 5-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etoksi]benciliden]-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

A una solución en agitación del aldehído (2,36 g, 10,8 mmol) en EtOH absoluto (75 ml) se añadió 2,4-tiazolidindiona (1,06 g, 9,07 mmol) y piperidina (0,45 ml, 4,50 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo. Tras someter a reflujo durante la noche, la reacción se dejó enfriar a T.A. y, después, se evaporó a vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía eluyendo con EtOAc al 30-40 %/hexanos. Las fracciones que

contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,88 g (27 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>S m/z 358,1 (M-H)<sup>-</sup>.

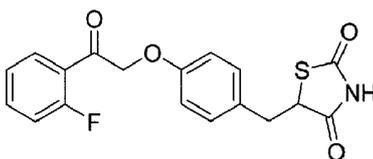
### Etapa 3: Preparación de 5-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona

A una mezcla en agitación de 5-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencilideno}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,87 g, 2,40 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (1:1, 20 ml) se añadió NaOH 1 M (2 ml), cloruro de cobalto (II) hexahidrato (0,30 g, 0,001 mmol), dimetilgloxima (8,4 mg, 0,073 mmol) y, finalmente, tetrahidrobórato de sodio (0,13 g, 3,53 mmol). La reacción se volvió de un color azul/morado oscuro. Después de un breve periodo de tiempo, el color oscuro comenzó a desaparecer y, gota a gota, se añadió HOAc para regenerar el color más oscuro. Cuando el color se desvaneció y la adición de HOAc no se regeneró, se añadió NaBH<sub>4</sub> para regenerar el color más oscuro. La reacción se dejó agitar a T.A. durante la noche. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite marrón claro resultante se sometió a cromatografía, eluyendo con EtOAc al 35 %/hexanos. Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,77 g (88 %) de un sólido de color amarillo claro. El sólido amarillo se disolvió en THF (8 ml) y H<sub>2</sub>O (8 ml) y la solución resultante se trató con COCl<sub>2</sub> (un cristal pequeño) y 2,2'-dipiridilo (5 mg). Finalmente, se añadió NaBH<sub>4</sub> en pequeñas porciones hasta que persistió el color azul oscuro. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite ligeramente teñido resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25-35 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 527 mg (60 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S m/z 360,1 (M-H)<sup>-</sup>.

### Etapa 4: Preparación de 5-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona

A una solución en agitación de 5-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,52 g, 1,40 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DMSO (0,5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió pentóxido de fósforo (0,41 g, 1,44 mmol), seguido de trietilamina (0,90 ml, 6,48 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y H<sub>2</sub>O, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido blanco resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,25 g (48 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS (IEN<sup>+</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>S m/z 359,9 (M+H)<sup>+</sup>. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>S m/z 358,0 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 3: Preparación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-oxo-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (\*)



### Etapa 1: Preparación de 2-(2-fluorofenil)oxirano

A una solución de o-fluoroestireno (5,0 g, 41,0 mmol) y ácido acético (2,33 ml, 40,9 mmol) en dioxano (33 ml) y H<sub>2</sub>O (78 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (8,02 g, 45,0 mol) en tres porciones. La reacción se dejó calentar hasta la T.A. y se agitó durante la noche. Se añadió carbonato de sodio (8,68 g, 81,9 mmol) en porciones y después se añadió NaOH 1 M (aproximadamente 10 ml) y la reacción se agitó a T.A. 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío, para dar 5,31 g (94 %) del compuesto del título como un aceite ligeramente teñido que se usó sin purificación adicional. MS (IEN<sup>+</sup>) para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>FO m/z 138,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Etapa 2: Preparación de 4-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]benzaldehído

A una solución en agitación de 2-(2-fluorofenil)oxirano (5,30 g, 38,4 mmol) en tolueno (65 ml) se añadió 4-hidroxibenzaldehído (7,0 g, 58,0 mmol), NaOH 1M (65 ml) y PEG4000 (polietilenglicol, 0,85 g) y la mezcla en agitación se calentó a 78 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a T.A. y, después, se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite de color marrón claro resultante se adsorbió en gel de sílice y se cromatografió, eluyendo con EtOAc al 30-40 %/hexanos, para dar 2 manchas principales. Las fracciones que contenían la mayor mancha de R<sub>f</sub> se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 1,10g (11 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Las fracciones que contenían la menor mancha de R<sub>f</sub> se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,67g (7 %) del regioisómero como un aceite incoloro.

**Etapa 3: Preparación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

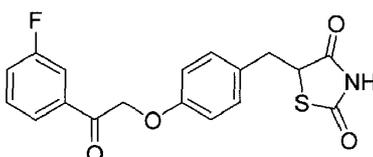
A una solución en agitación del aldehído (2,36 g, 10,8 mmol) en EtOH absoluto (40 ml) se añadió 2,4-tiazolidindiona (0,495 g, 4,23 mmol) y piperidina (0,21 ml, 2,10 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo. Tras someter a reflujo durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a T.A. y, después, se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y esta solución se lavó con HOAc acuoso diluido, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a vacío. El sólido amarillo resultante se lavó con DCM y acetona y el filtrado se evaporó a vacío. Este material se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía usando EtOAc/DCM al 10 a 25 %. Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se evaporaron a vacío, para dar 0,51g del compuesto del título como un sólido de color amarillo. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>S m/z 358,0 (M-H)<sup>-</sup>.

**Etapa 4: Preparación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

A una mezcla en agitación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,52 g, 1,40 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (1:1, 16 ml) se añadió NaOH 1 M (2 ml), cloruro de cobalto (II) hexahidrato (0,2 mg, 0,0009 mmol), 2,2'-bipiridina (50,8 mg, 0,33 mmol) y, finalmente, tetrahidrobórato de sodio (0,11 g, 2,90 mmol). La reacción se volvió de un color azul/morado oscuro. Después de un breve periodo de tiempo, el color oscuro comenzó a desaparecer y, gota a gota, se añadió HOAc para regenerar el color más oscuro. Cuando el color se desvaneció y la adición de HOAc no se regeneró, se añadió NaBH<sub>4</sub> para regenerar el color más oscuro. Gota a gota se añadieron pequeñas porciones de NaBH<sub>4</sub> y HOAc hasta que el color azul oscuro persistió. Después de repetir esto varias veces, la HPLC indicó que la reacción se había completado, a pesar del hecho de que el color azul oscuro ha dado paso a una solución de color marrón claro. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite marrón claro resultante se sometió a cromatografía, eluyendo con EtOAc al 35 %/hexanos. Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se evaporaron a vacío, para dar 0,32 g del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S m/z 360,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Etapa 5: Preparación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-oxo-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

A una solución en agitación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,29 g, 0,80 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DMSO (0,5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió pentóxido de fósforo (0,23 g, 0,80 mmol), seguido de trietilamina (0,50 ml, 3,6 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió agua y se separaron las fases. El pH de la fase acuosa se ajustó a aproximadamente 7 y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido blanco resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,19 g (66 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>S m/z 358,0 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 4: Preparación de 5-{4-[2-(3-fluorofenil)-2-oxo-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (\*)****Etapa 1: Preparación de 2-(3-fluorofenil)oxirano**

A una solución de m-fluoroestireno (5,00 g, 41,0 mmol) y ácido acético (2,33 ml, 40,9 mmol) en dioxano (33 ml) y H<sub>2</sub>O (78 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (8,02 g, 45,0 mmol) en tres porciones. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió NaOH 2N (60 ml) y la reacción se dejó agitar a T.A. 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a vacío, para dar 6,30 g del compuesto del título como un aceite ligeramente teñido que se usó sin purificación adicional.

**Etapa 2: Preparación de 4-[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]benzaldehído**

A una solución en agitación de 2-(3-fluorofenil)oxirano (5,60 g, 40,5 mmol) en tolueno (65 ml) se añadió 4-hidroxibenzaldehído (7,40 g, 61,0 mmol), NaOH 1M (65 ml) y PEG4000 (polietilenglicol, 0,85 g) y la mezcla en agitación se calentó a 78 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a T.A. y, después, se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite de color marrón claro resultante se cromatografió, eluyendo con EtOAc al 30-40 %/hexanos, para dar 2 manchas principales. Las fracciones que contenían la mayor mancha de R<sub>f</sub> se combinaron

y se evaporaron al vacío, para dar 1,78 g (17 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Las fracciones que contenían la menor mancha de R<sub>f</sub> se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,90 g (9 %) del regioisómero como un aceite casi incoloro.

### 5 Etapa 3: Preparación de 5-{4-[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona

A una solución en agitación del aldehído (2,36 g, 10,8 mmol) en EtOH absoluto (40 ml) se añadió 2,4-tiazolidindiona (0,90 g, 7,69 mmol) y piperidina (0,76 ml, 7,7 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo. Tras 6 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. Esta solución se lavó con una solución acuosa diluida de HOAc, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El sólido amarillo resultante se disolvió en MeOH/DCM adsorbido sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía eluyendo con EtOAc al 30 %/DCM. Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 2,17 g (86 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>S m/z 358,1 (M-H)<sup>-</sup>.

15

### Etapa 4: Preparación de 5-{4-[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona

La 5-{4-[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (1,00 g, 2,78 mmol) se suspendió en THF (15 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). A esta solución se le añadió un pequeño cristal de cloruro de cobalto, seguido de 2,2'-bipiridina (98 mg, 0,63 mmol). Se añadió NaBH<sub>4</sub> en porciones hasta que el color azul persistió. El color se desvaneció gradualmente y se regeneró repetidamente mediante pequeñas adiciones de borohidruro y HOAc. Cuando el análisis HPLC indicó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se añadió HOAc hasta que el pH de la fase acuosa fue de aproximadamente 6. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,72 g (72 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. Este material se sometió a cromatografía otra vez sobre una pequeña columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-20 %/DCM. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S m/z 360,1 (M-H)<sup>-</sup>.

20

25

30

### Etapa 5: Preparación de 5-{4-[2-(3-fluorofenil)-2-oxo-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona

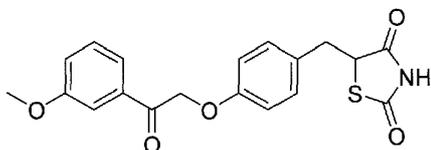
A una solución en agitación de 5-{4-[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,62 g, 1,70 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DMSO (0,5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió pentóxido de fósforo (0,49 g, 1,72 mmol), seguido de trietilamina (1,1 ml, 7,72 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas, la HPLC muestra que la reacción se había completado. Se añadió agua y se separaron las fases. El pH de la fase acuosa se ajustó a aproximadamente 7 con NaOH 2 M y la fase acuosa se extrajo después con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido blanco resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,25g (40 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>4</sub>S m/z 358,0 (M-H)<sup>-</sup>.

35

40

45

### **Ejemplo 5: Preparación de 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxo-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (\*)**



### Etapa 1: 2-(3-metoxifenil)oxirano

A una solución de 3-vinilanisol (5,0 g, 37,0 mmol) y ácido acético (2,1 ml, 37,0 mmol) en dioxano (33 ml) y H<sub>2</sub>O (78 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (7,30 g, 41,0 mmol) en tres porciones. La reacción se dejó calentar a T.A. y, después, se añadió NaOH 2 M (50 ml). La reacción se dejó agitar a T.A. durante la noche. A continuación, 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío, para dar 5,60 g (100 %) del compuesto del título como un aceite ligeramente teñido.

50

55

### Etapa 2: 4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]benzaldehído

A una solución en agitación de 2-(3-metoxifenil)oxirano (5,60 g, 37,0 mmol) en tolueno (65 ml) se añadió 4-hidroxibenzaldehído (6,80 g, 5,60 mmol), NaOH 1M (65 ml) y PEG4000 (polietilenglicol, 0,85 g) y la mezcla en agitación se calentó a 78 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a T.A. y se extrajo con EtOAc (2

60

x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite marrón claro resultante se sometió a cromatografía, eluyendo con EtOAc al 30-40 %/hexanos. Las fracciones que contenían la mayor mancha de  $R_f$  se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 1,86 g (18 %) del compuesto del título como un aceite incoloro claro. Las fracciones que contenían la menor mancha de  $R_f$  se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,90 g (9 %) del regioisómero como un aceite casi incoloro.

**Etapa 3: 5-{4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

A una solución en agitación de 4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]benzaldehído (1,76 g, 6,46 mmol) en EtOH absoluto (50 ml) se añadió 2,4-tiazolidindiona (0,83 g, 7,11 mmol) y piperidina (0,70 ml, 7,11 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo. La reacción se sometió a reflujo durante la noche y después se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y esta solución se lavó con agua (pH ajustado a aproximadamente 5-6 con HOAc), salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice. Después de la cromatografía con EtOAc al 20-30 %/DCM, las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,38 g (58 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. MS ( $\text{IEN}^-$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$  m/z 370,1 (M-H)<sup>-</sup>.

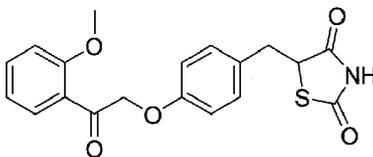
**Etapa 4: 5-{4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

La 5-{4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (1,15 g, 3,10 mmol) se disolvió en THF (15 ml). Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml) y suficiente THF para dar una solución clara. Se añadió un pequeño cristal de cloruro de cobalto, seguido de 2,2'-bipiridina (109 mg, 0,70 mmol). Se añadió  $\text{NaBH}_4$  en porciones hasta que el color azul persistió. El color se desvaneció gradualmente, pero se regeneró repetidamente mediante pequeñas adiciones de borohidruro y HOAc. Cuando la HPLC indicó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se añadió HOAc hasta que el pH de la fase acuosa fue de aproximadamente 6 y, a continuación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,82 g (74 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS ( $\text{IEN}^-$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$  m/z 372,0 (M-H)<sup>-</sup>.

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

A una solución en agitación de 5-{4-[2-(3-metoxifenil)etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,62 g, 1,7 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DMSO (0,5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió pentóxido de fósforo (0,52 g, 1,8 mmol), seguido de trietilamina (1,2 ml, 8,3 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió agua y se separaron las fases. El pH de la fase acuosa se ajustó a aproximadamente 7 con NaOH 2M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido blanco resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,33 g (54 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS ( $\text{IEN}^+$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$  m/z 372,0 (M+H)<sup>+</sup>. MS ( $\text{IEN}^-$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$  m/z 370,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 6: Preparación de 5-{4-[2-(2-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (\*)**



**Etapa 1: Preparación de 2-(2-metoxifenil)oxirano**

A una solución de 2-vinilanol (5,0 g, 0,037 mol) y ácido acético (2,1 ml, 37 mmol) en dioxano (33 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (78 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (7,30 g, 40,1 mmol) en tres porciones. La reacción se dejó calentar a T.A. y, después de 1 hora, se añadió NaOH 2 M (50 ml). La reacción se dejó agitar a T.A. 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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío, para dar 7,56 g de un aceite ligeramente teñido. Este se disolvió en dioxano, se añadió NaOH 2 N y la reacción se agitó a T.A. durante la noche. El procesamiento acuoso repetido dio 5,60 g del compuesto del título como un aceite casi incoloro.

**Etapa 2: Preparación de 4-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etoxi]benzaldehído**

A una solución en agitación de 2-(2-metoxifenil)oxirano (5,60 g, 37,3 mmol) en tolueno (65 ml) se añadió 4-hidroxibenzaldehído (6,80 g, 56,0 mmol), NaOH 1M (65 ml) y PEG4000 (polietilenglicol, 0,85 g) y la mezcla en agitación se calentó a 78 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a T.A. y, después, se extrajo con EtOAc (2

x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite claro resultante se adsorbió en gel de sílice y se cromatografió, eluyendo con EtOAc al 30-40 %/hexanos, para dar 2 manchas principales. Las fracciones que contenían la mayor mancha de  $R_f$  se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 1,71 g (17 %) del regioisómero como un aceite de color marrón. Las fracciones que contenían la menor mancha de  $R_f$  se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 2,05 g (20 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo.

**Etapa 3: Preparación de (5Z)-5-{4-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

A una solución en agitación de 4-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etoxi]benzaldehído (1,71 g, 6,28 mmol) en EtOH absoluto (50 ml) se añadió 2,4-tiazolidindiona (0,81g, 6,91 mmol) y piperidina (0,68 ml, 6,9 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo. La reacción se sometió a reflujo durante la noche y después se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y esta solución se lavó con HOAc acuoso (pH 5-6), salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/DCM al 20-40 %. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 1,87 g (80 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. MS (IEN<sup>-</sup>) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$  m/z 370,1 (M-H)<sup>-</sup>.

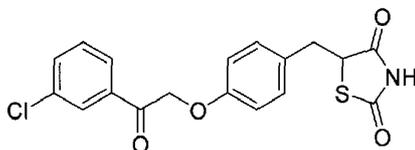
**Etapa 4: 5-{4-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

La (5Z)-5-{4-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)-etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (1,00 g, 2,69 mmol) se disolvió en THF (20 ml). Se añadió agua (20 ml) y después se añadió suficiente THF adicional para dar una solución clara. Se añadió un pequeño cristal de cloruro de cobalto, seguido de 2,2'-bipiridina (95 mg, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió  $\text{NaBH}_4$  en porciones hasta que el color azul persistió. El color se desvaneció gradualmente y se regeneró repetidamente mediante pequeñas adiciones de borohidruro y HOAc. Cuando la HPLC indicó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se añadió HOAc hasta que el pH de la fase acuosa fue de aproximadamente 6 y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,63 g (63 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS (IEN<sup>-</sup>) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$  m/z 372,1 (M-H)<sup>-</sup>.

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

A una solución en agitación de pentóxido de fósforo (0,30 g, 1,10 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C se añadió una solución de 5-{4-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,20 g, 0,54 mmol) en DCM (8 ml) seguido de dimetilsulfóxido (0,20 ml, 2,80 mmol). Después de agitar durante 15 minutos se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,60 mmol). Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  saturado fría y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre una pequeña columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-10 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 175 mg (88 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. MS (IEN<sup>-</sup>) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$  m/z 370,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 7: Preparación de 5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (\*)**



**Etapa 1: 2-(3-clorofenil)oxirano**

A una solución de m-cloroestireno (5,70 g, 41,0 mmol) y ácido acético (2,33 ml, 40,9 mmol) en dioxano (33 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (78 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (8,02 g, 45,0 mmol) en tres porciones. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió NaOH 2N (60 ml) y la reacción se dejó agitar a T.A. 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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron a vacío, para dar 6,20 g de un aceite ligeramente teñido que se usó sin purificación adicional.

**Etapa 2: 4-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi]benzaldehído**

A una solución en agitación de 2-(3-clorofenil)oxirano (6,20 g, 40,0 mmol) en tolueno (65 ml) se añadió 4-hidroxibenzaldehído (7,30 g, 60,0 mmol), NaOH 1M (65 ml) y PEG4000 (polietilenglicol, 0,85 g) y la mezcla en

agitación se calentó a 78 °C durante tres horas. La reacción se dejó enfriar a T.A. y, después, se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite marrón claro resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió, eluyendo con EtOAc al 25-40 %/hexanos. Hay dos manchas principales. Las fracciones que contenían la mayor mancha de R<sub>f</sub> se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 1,08 g (10 %) del producto deseado como un aceite incoloro. Las fracciones que contenían la menor mancha de R<sub>f</sub> se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,95 g (8 %) del regioisómero como un aceite incoloro, 44B. También se recuperó algo del epóxido de partida (2,85 g).

**Etapa 3: 5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

A una solución en agitación de 4-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etoxi]benzaldehído (1,08 g, 3,90 mmol) en EtOH absoluto (50 ml) se añadió 2,4-tiazolidindiona (0,50 g, 4,29 mmol) y piperidina (0,42 ml, 4,3 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo y, después, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. Esta solución se lavó con HOAc acuoso (pH 5-6), salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía eluyendo con EtOAc al 10-20 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 1,31 g (89 %) del producto como un sólido de color amarillo claro. MS (IEN<sup>+</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>4</sub>S m/z 375,0 (M+H)<sup>+</sup>. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>4</sub>S m/z 374,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Etapa 4: 5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona**

La 5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etoxi]benciliden}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,74 g, 2,00 mmol) se disolvió en THF (20 ml). Se añadió agua (20 ml) y después se añadió más THF hasta que todos los sólidos se disolvieron. Se añadió un pequeño cristal de cloruro de cobalto, seguido de 2,2'-bipiridina (69 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> en porciones hasta que el color azul persistió. El color se desvaneció gradualmente y se regeneró repetidamente mediante pequeñas adiciones de borohidruro y HOAc. Cuando la HPLC indicó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se añadió HOAc hasta que el pH de la fase acuosa fue de aproximadamente 6 y, a continuación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre una pequeña columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-10 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 0,44 g (59 %) de un sólido de color amarillo pegajoso. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>S m/z 376,1 (M-H)<sup>-</sup>.

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

A una solución en agitación de pentóxido de fósforo (0,38 g, 1,30 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C se añadió una solución de 5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,25 g, 0,66 mmol) en DCM (8 ml) seguido de dimetilsulfóxido (0,23 ml, 3,30 ml). Después de agitar durante 15 minutos se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,34 ml, 2,00 mmol). Después de 45 minutos, la reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado frío y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre una pequeña columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-15 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar 117 mg (47 %) de un sólido de color blanco. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>4</sub>S m/z 374,1 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 8: Preparación de 5-{4-[2-(2-clorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (\*)**

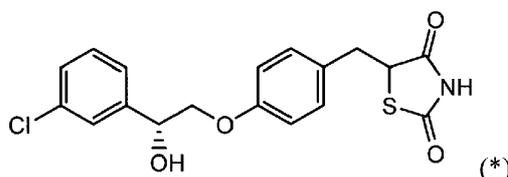
El compuesto del título se puede preparar como se describe en el Ejemplo 7 usando los materiales de partida apropiados, tales como 2-(2-clorofenil)oxirano.

**Ejemplo 9: Preparación de 5-{4-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidin-2,4-diona (\*)**

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 5 y 6 usando los materiales de partida apropiados, tales como 2-(4-metoxifenil)oxirano. MS (IEN<sup>-</sup>) para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S 370,2 m/z (M-1).

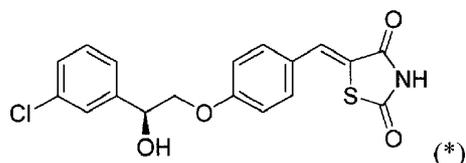
**Datos físicos para los compuestos representativos**

**Datos de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz)**

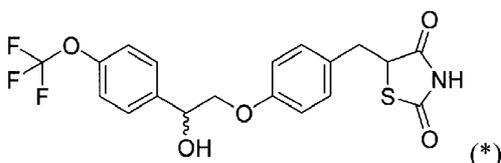


60

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,13 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 5,77 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,92 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 4,86 (dd,  $J = 8,9, 4,3$  Hz, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,29 (dd,  $J = 14,3, 4,3$  Hz, 1H), 3,05 (dd,  $J = 14,2, 9,0$  Hz, 1H).

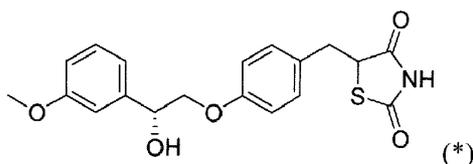


RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,52 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,11 (d,  $J = 8,91$  Hz, 2H), 5,84 (d,  $J = 4,77$  Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,12 (m, 2H).



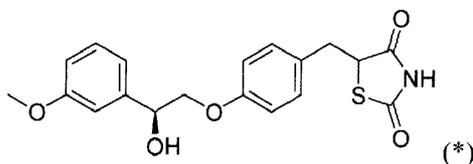
15

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,32 (s a, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,15 (dd,  $J = 8,71, 3,11$  Hz, 1H), 4,51 (dd,  $J = 9,23, 4,04$  Hz, 1H), 4,09 (dd,  $J = 9,64, 3,21$  Hz, 1H), 3,45 (dd,  $J = 14,1, 3,94$  Hz, 1H), 3,13 (dd,  $J = 14,2, 9,23$  Hz, 1H), 2,87 (s a, 1H).



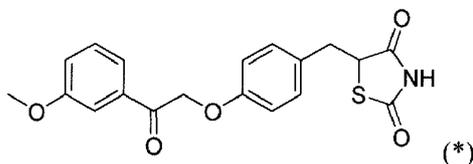
25

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,35 (s a, 1H), 7,23 (t,  $J = 8,09$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,81 (m, 3H), 5,03 (dd,  $J = 8,60, 2,80$  Hz, 1H), 4,42 (dd,  $J = 9,33, 3,94$  Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (t,  $J = 9,23$  Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,36 (dd,  $J = 14,20, 3,84$  Hz, 1H), 3,04 (dd,  $J = 14,10, 9,33$  Hz, 1H), 2,75 (s a, 1H).



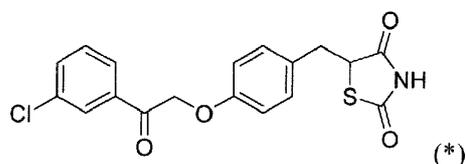
35

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,42 (s a, 1H), 7,23 (t,  $J = 7,98$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,82-6,78 (m, 3H), 5,03 (dd,  $J = 8,71, 2,90$  Hz, 1H), 4,41 (dd,  $J = 9,33, 3,94$  Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (t,  $J = 9,12$  Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,36 (dd,  $J = 14,10, 3,94$  Hz, 1H), 3,03 (dd,  $J = 14,31, 9,33$  Hz, 1H), 2,77 (s a, 1H).



45

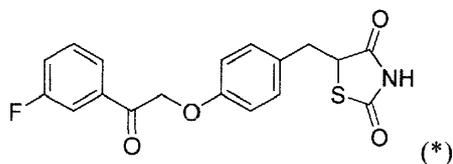
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,03 (s a, 1H), 7,62 (d,  $J = 7,67$  Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,27 (dd,  $J = 8,19, 2,38$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 6,91 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,88 (dd,  $J = 9,12, 4,35$  Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,05 (dd,  $J = 14,31, 9,12$  Hz, 1H).



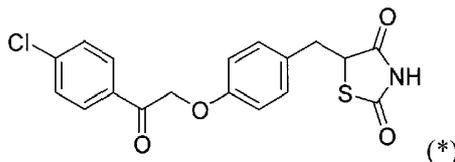
55

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,02 (s a, 1H), 8,05 (t,  $J = 1,66$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 7,88$  Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (t,  $J = 7,88$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,88 (dd,  $J = 9,12, 4,35$  Hz, 1H), 3,31

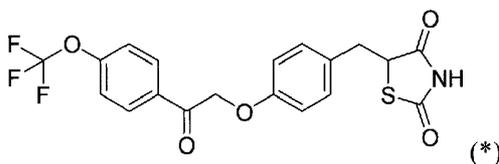
(m, 1H), 3,06 (dd,  $J = 14,20, 9,23$  Hz, 1H).



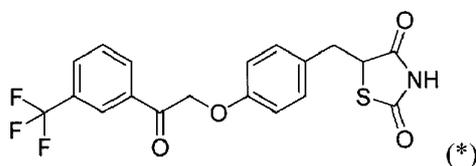
- 5 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,02 (s a, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,16 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,71$ , 2H), 5,56 (s, 2H), 4,88 (dd,  $J = 9,12, 4,35$  Hz, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,06 (dd,  $J = 14,10, 9,12$  Hz, 1H).



- 10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,02 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 6,92 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,88 (dd,  $J = 9,12, 4,35$  Hz, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,05 (dd,  $J = 14,10, 9,12$  Hz, 1H).

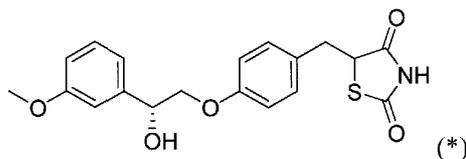


- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,08 (m, 3H), 7,34 (d,  $J = 8,09$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,51 (dd,  $J = 9,43, 3,84$  Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J = 14,10, 3,94$  Hz, 1H), 3,13 (dd, 14,20, 9,43 Hz, 1H), 1,60 (s a, 1H).

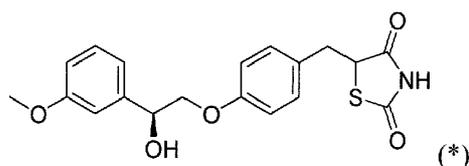


- 20 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,20 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,07 (d,  $J = 7,88$  Hz, 1H), 7,82 (t,  $J = 7,88$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 6,95 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,88 (dd,  $J = 9,33, 4,35$  Hz, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,06 (dd,  $J = 14,10, 9,12$  (s, 1H).

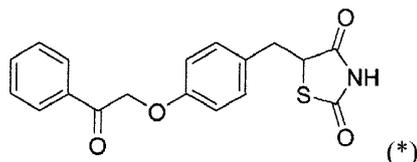
- 25
- 
- (\*)
- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,42 (s a, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,15 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 6,88 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 5,14 (dd,  $J = 8,81, 3,01$ Hz, 1H), 4,50 (dd,  $J = 9,33, 3,94$  Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,01 (t,  $J = 9,23$  Hz, 1H), 3,45 (dd,  $J = 14,20, 3,84$  Hz, 1H), 3,12 (dd,  $J = 14,20, 9,43$  Hz, 1H), 2,84 (s a, 1H).



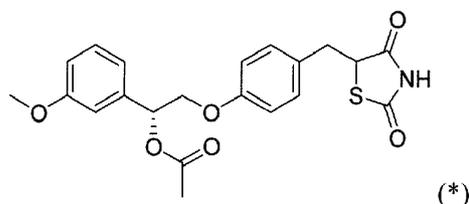
- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,35 (s a, 1H), 7,23 (t,  $J = 8,09$ , 1H), 7,07 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,81 (m, 3H), 5,03 (dd,  $J = 8,60, 2,80$  Hz, 1H), 4,42 (dd,  $J = 9,33, 3,94$  Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (t,  $J = 9,23$  Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,36 (dd,  $J = 14,20, 3,84$  Hz, 1H), 3,04 (dd,  $J = 14,10, 9,33$  Hz, 1H), 2,75 (s a, 1H).



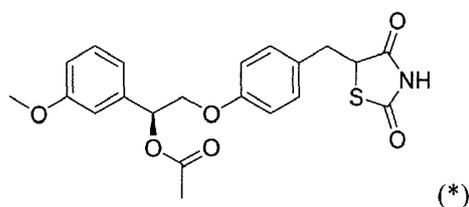
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,42 (s a, 1H), 7,23 (t,  $J = 7,98$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,71$  Hz, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,82-6,78 (m, 3H), 5,03 (dd,  $J = 8,71, 2,90$  Hz, 1H), 4,41 (dd,  $J = 9,33, 3,94$  Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (t,  $J = 9,12$  Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,36 (dd,  $J = 14,10, 3,94$  Hz, 1H), 3,03 (dd,  $J = 14,31, 9,33$  Hz, 1H), 2,77 (s a, 1H).



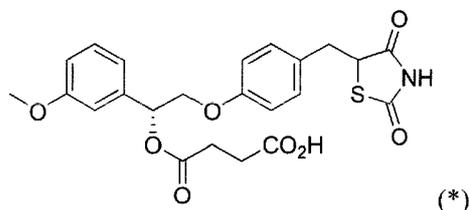
10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12,03 (s a, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,69 (t,  $J = 7,36$  Hz, 1H), 7,57 (t,  $J = 7,67$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 6,91 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,88 (dd,  $J = 9,23, 4,25$  Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,05 (dd,  $J = 14,02, 9,23$  Hz, 1H).



15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,57$  (s a, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 6,12 (dd,  $J = 7,8, 3,6$ Hz, 1H), 4,49 (dd,  $J = 9,3, 3,9$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (dd,  $J = 10,5, 3,6$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (dd,  $J = 14,2, 3,8$ Hz, 1H), 3,10 (dd,  $J = 14,0, 9,6$ Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

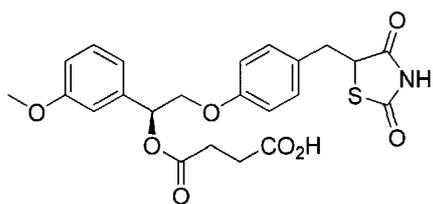


20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,31$  (s a, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,88 (m, 3H), 6,12 (dd,  $J = 7,8, 3,4$ Hz, 1H), 4,50 (dd,  $J = 9,4, 3,8$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (dd,  $J = 10,4, 3,7$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (dd,  $J = 14,2, 3,8$ Hz, 1H), 3,11 (dd,  $J = 14,1, 9,3$ Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

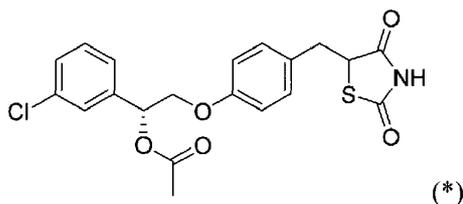


25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,65$  (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,86 (m, 3H), 6,13 (m, 1H), 4,49 (dd,  $J = 9,1, 3,9$ Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,12 (dd,  $J = 14,2, 9,0$ Hz, 1H), 2,69 (m, 4H).

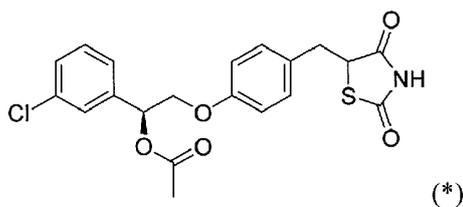
30



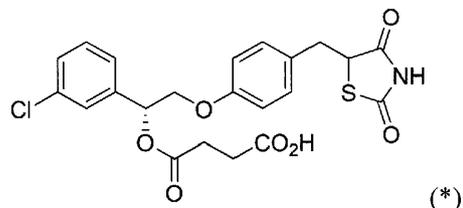
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,78$  (s a, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,85 (m, 3H), 6,12 (m, 1H), 4,47 (dd,  $J = 8,8, 3,8\text{Hz}$ , 1H), 4,20 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,68 (m, 4H).



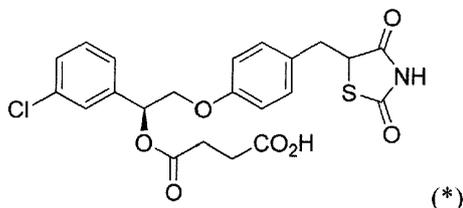
10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,74$  (s a, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,7\text{Hz}$ , 2H), 6,85 (d,  $J = 8,7\text{Hz}$ , 2H), 6,10 (dd,  $J = 7,4, 4,0\text{Hz}$ , 1H), 4,50 (dd,  $J = 9,3, 3,9\text{Hz}$ , 1H), 4,24 (M, 1H), 4,13 (dd,  $J = 10,4, 4,2\text{Hz}$ , 1H), 3,45 (dd,  $J = 14,1, 3,7\text{Hz}$ , 1H), 3,10 (dd,  $J = 14,0, 9,4\text{Hz}$ , 1H), 2,15 (s, 3H).



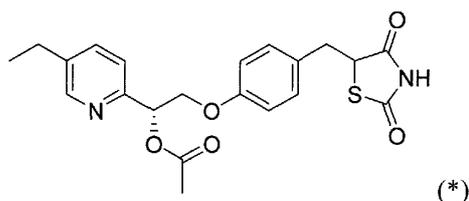
15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,67$  (s a, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (d,  $J = 7,2\text{Hz}$ , 2H), 6,85 (d,  $J = 8,5\text{Hz}$ , 2H), 6,10 (dd,  $J = 7,4, 4,0\text{Hz}$ , 1H), 4,50 (dd,  $J = 9,3, 3,9\text{Hz}$ , 1H), 4,24 (m, 1H), 4,13 (dd,  $J = 10,4, 4,2\text{Hz}$ , 1H), 3,45 (dd,  $J = 14,2, 3,8\text{Hz}$ , 1H), 3,11 (dd,  $J = 14,2, 9,4\text{Hz}$ , 1H), 2,15 (s, 3H).



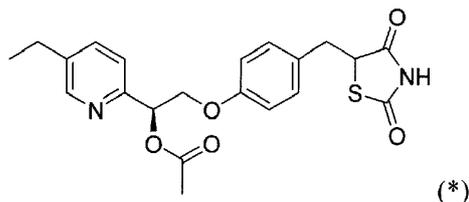
20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,94$ , (d,  $J = 4,8\text{Hz}$ , 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,14 (d,  $J = 8,5\text{Hz}$ , 2H), 6,84 (d,  $J = 8,5\text{Hz}$ , 2H), 6,11 (m, 1H), 4,49 (dd,  $J = 9,0, 3,8\text{Hz}$ , 1H), 4,23 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,40 (dd,  $J = 14,1, 3,5\text{Hz}$ , 1H), 3,13 (dd,  $J = 14,1, 9,1\text{Hz}$ , 1H), 2,71 (m, 4H).



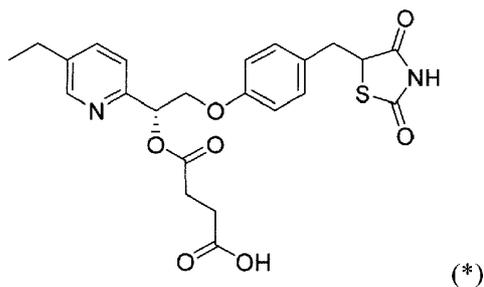
25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,88$  (d,  $J = 6,4\text{Hz}$ , 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,14 (d,  $J = 8,5\text{Hz}$ , 2H), 6,84 (d,  $J = 7,7\text{Hz}$ , 2H), 6,11 (m, 1H), 4,49 (dd,  $J = 9,1, 3,9\text{Hz}$ , 1H), 4,24 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,40 (dd,  $J = 14,3, 3,7\text{Hz}$ , 1H), 3,13 (dd,  $J = 14,2, 9,0\text{Hz}$ , 1H), 2,70 (m, 4H).



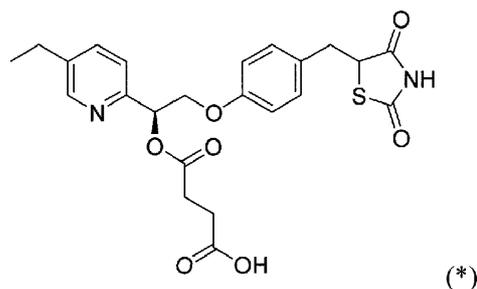
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,34$  (s a, 1H), 8,46, s, 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,0, 2,0\text{Hz}$ , 1H), 7,36 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 7,13 (d,  $J = 7,1\text{Hz}$ , 2H), 6,86 (dd,  $J = 8,6, 1,8\text{Hz}$ , 2H), 6,18 (dd,  $J = 6,4, 4,1\text{Hz}$ , 1H), 4,48 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,67 (q,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 2H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (t,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 3H).



10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,85$  (s a, 1H), 8,46 (d,  $J = 1,7\text{Hz}$ , 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,0, 2,0\text{Hz}$ , 1H), 7,37 (d,  $J = 8,1\text{Hz}$ , 1H), 7,13 (d,  $J = 8,7\text{Hz}$ , 2H), 6,86 (d,  $J = 7,1\text{Hz}$ , 2H), 6,19 (dd,  $J = 6,4, 4,2\text{Hz}$ , 1H), 4,49 (dd,  $J = 9,1, 3,5\text{Hz}$ , 1H), 4,41 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,67 (q,  $J = 7,5\text{Hz}$ , 2H), 2,16 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).



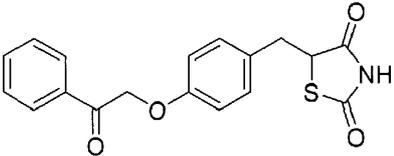
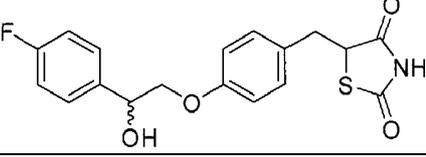
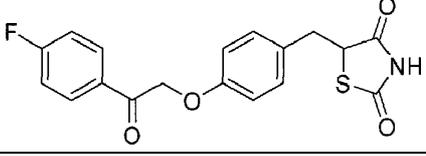
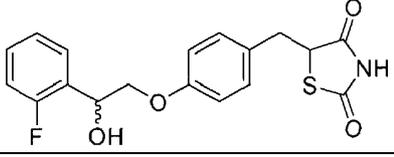
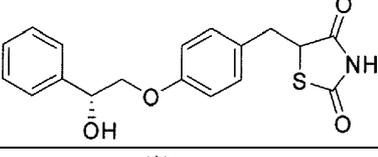
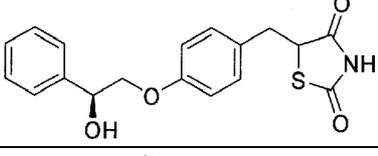
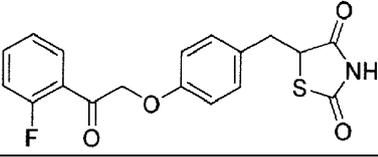
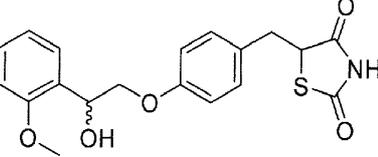
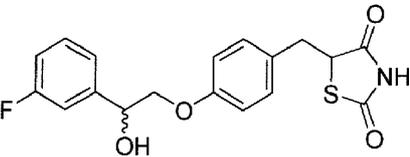
15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,63$  (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,77 (t,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 1H), 7,56 (dd,  $J = 7,9, 1,9\text{Hz}$ , 1H), 7,10 (d,  $J = 8,3\text{Hz}$ , 2H), 6,83 (d,  $J = 8,5\text{Hz}$ , 2H), 6,19 (t,  $J = 5,1\text{Hz}$ , 1H), 4,46 (dd,  $J = 9,0, 3,8\text{Hz}$ , 1H), 4,39 (m, 2H), 3,38 (dd,  $J = 14,2, 3,8\text{Hz}$ , 1H), 3,10 (dd,  $J = 14,2, 9,2\text{Hz}$ , 1H), 2,68 (m, 6H), 1,24 (t,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 3H).

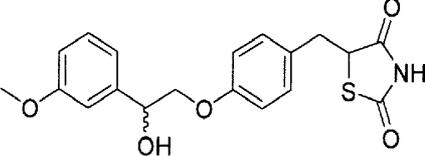
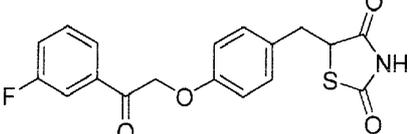
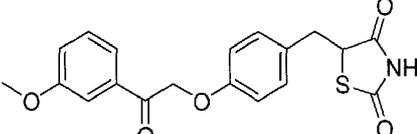
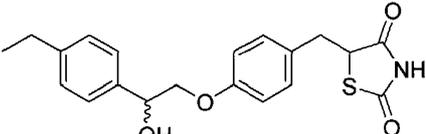
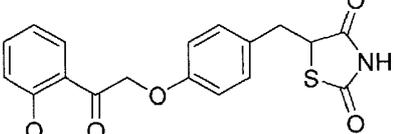
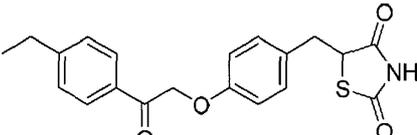
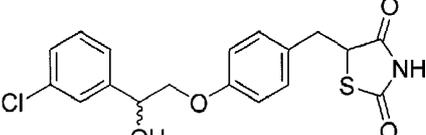
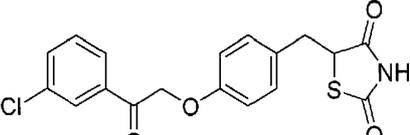
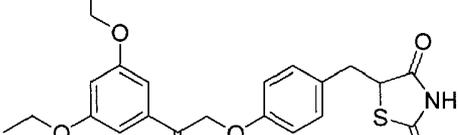


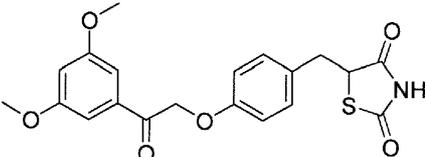
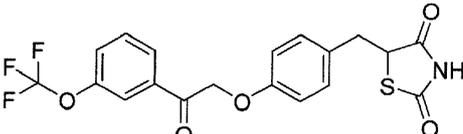
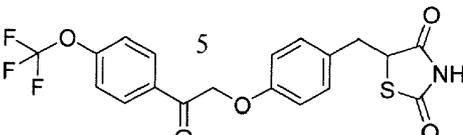
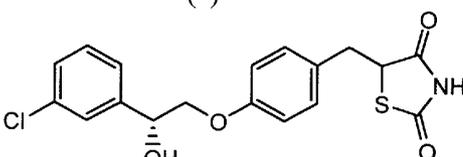
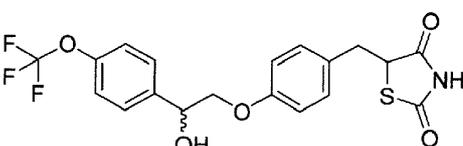
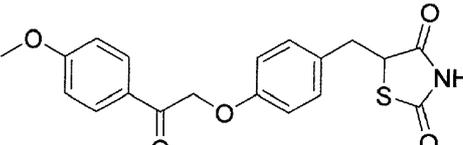
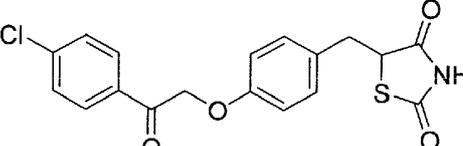
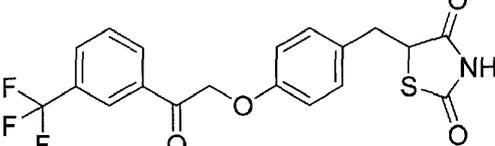
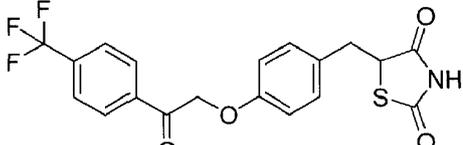
20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,20$  (s a, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 1,7\text{Hz}$ , 1H), 7,40 (d,  $J = 8,1\text{Hz}$ , 1H), 7,12 (dd,  $J = 8,5, 1,7\text{Hz}$ , 2H), 6,84 (dd,  $J = 8,7, 2,7\text{Hz}$ , 2H), 6,20 (m, 1H), 4,49 (dd,  $J = 8,3, 4,2\text{Hz}$ , 1H), 4,40 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,71 (m, 6H), 1,25 (t,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 3H).

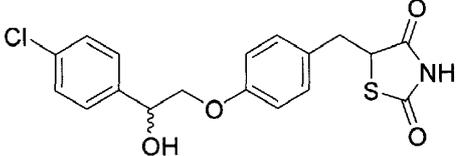
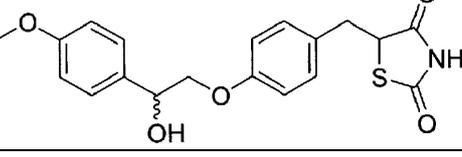
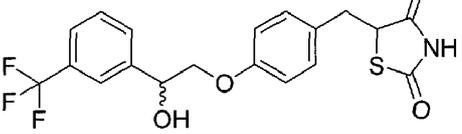
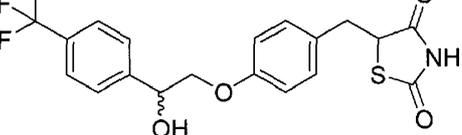
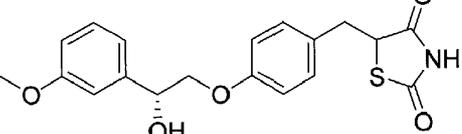
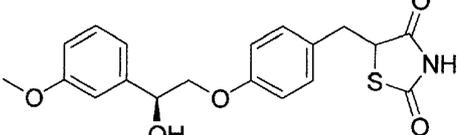
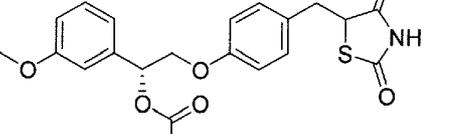
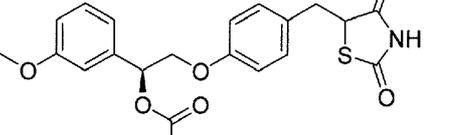
25 **Espectros de masas**

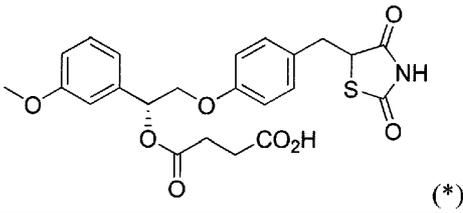
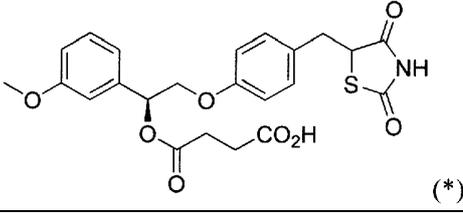
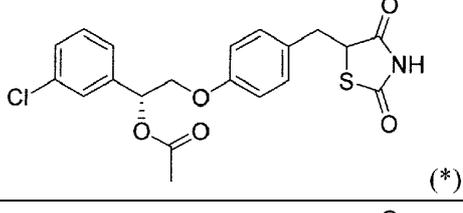
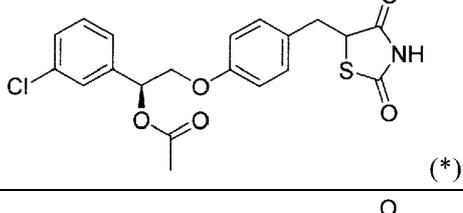
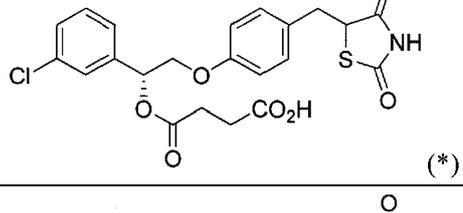
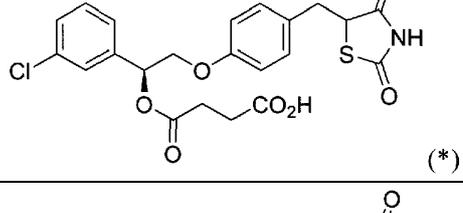
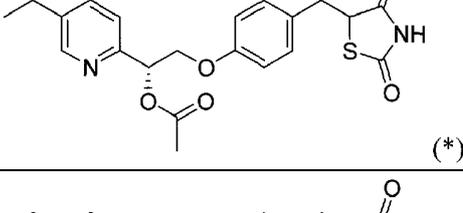
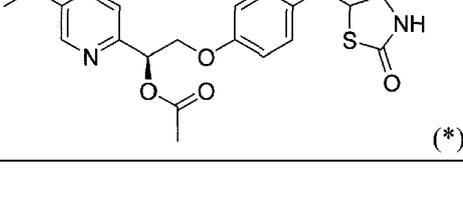
Estructura	PM calc.	PM hallado
(*) 	343,4	EN+ 366,0 (M+Na) EN- 342,1 (M-1)

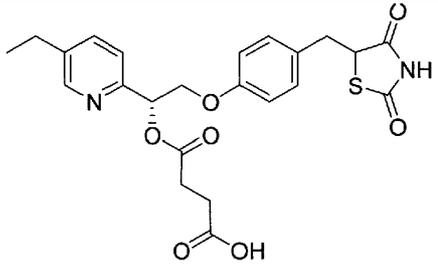
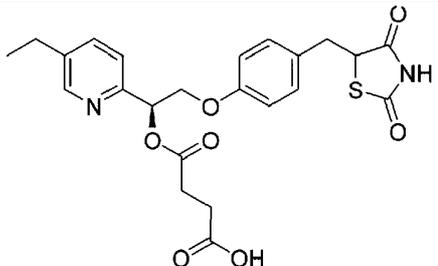
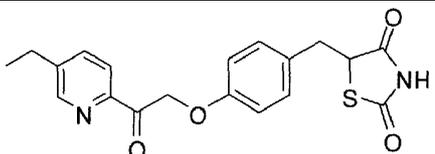
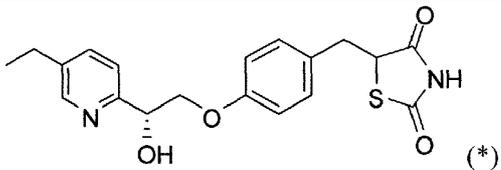
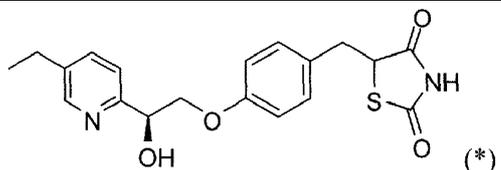
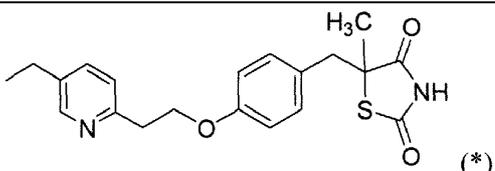
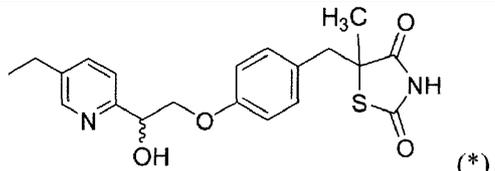
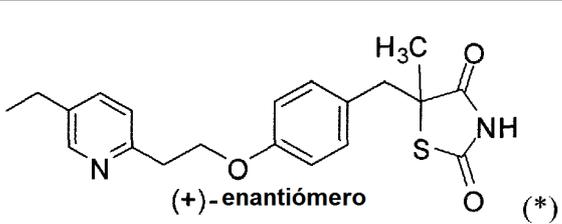
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	341,38	EN+ 363,9 (M+Na) EN- 340,0 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	361,39	EN- 360,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	359,37	EN+ 360,2 (M+1) EN- 358,2 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	361,39	EN- 360,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	343,4	EN- 342,2 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	343,4	EN- 342,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	359,37	EN- 358,0 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	373,42	EN- 372,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	361,39	EN+ 384,0 (M+Na) EN- 360,1 (M-1)

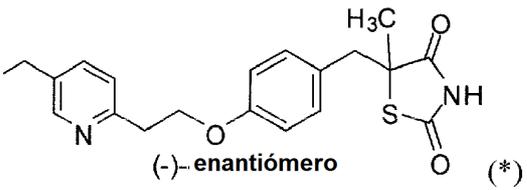
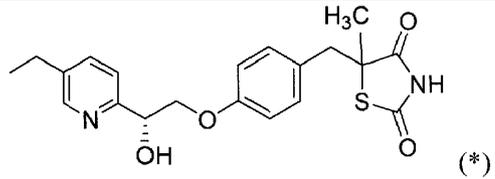
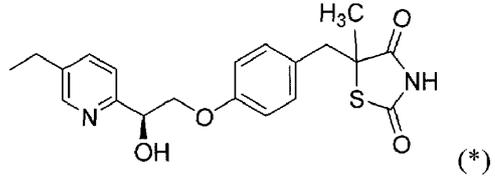
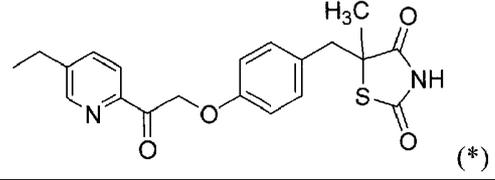
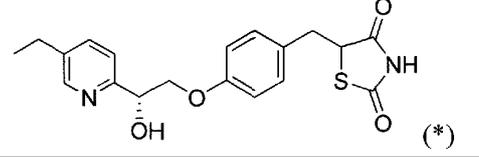
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	373,42	EN- 372,0 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	359,37	EN- 358,2 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	371,41	EN+ 372,0 (M+1) EN-370,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	371,45	EN- 370,2 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	371,41	EN- 370,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	369,43	EN+ 370,0 (M+1) EN- 368,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	377,84	EN- 376,0 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	375,83	EN- 374,0 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	429,49	EN+ 430,1 (M+1) EN- 428,2 (M-1)

<p style="text-align: center;">(*)</p> 	401,43	EN+ 402,1 (M+1) EN- 400,2 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	425,38	EN+ 426,0 (M+1) EN- 424,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	425,38	EN+ 425,9 (M+1) EN- 424,2 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	377,84	EN- 376,2 (M+1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	427,39	EN- 426,3 (M+)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	371,41	EN- 370,2 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	375,83	EN+ 376,2 (M+1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	409,38	EN- 408,3 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	409,38	EN- 408,1 (M-1)

<p style="text-align: center;">(*)</p> 	377,84	EN- 376,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	373,42	EN- 372,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	411,39	EN- 410,2 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	411,39	EN- 410,2 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	373,42	EN- 372,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	373,42	EN- 372,1 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	415,46	EN- 414,10 (M-1)
<p style="text-align: center;">(*)</p> 	415,46	EN- 414,1 m/z (M-1)

 <p style="text-align: right;">(*)</p>	473,5	EN- 472,0 m/z (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	473,5	EN- 472,0 m/z (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	419,88	EN- 418,0 m/z (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	419,88	EN- 418 m/z (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	477,19	EN- 476,0 m/z (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	477,19	EN- 476,0 m/z (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	414,47	EN+ 415,0 m/z (M+1); EN- 413,0 m/z (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	414,47	EN+ 415,0 m/z (M-1); EN- 413,0 m/z (M-1)

 <p style="text-align: right;">(*)</p>	472,51	EN+ 473,0 m/z (M+1); EN- 471,0 m/z (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	472,51	EN+ 472,9 m/z (M+1) EN- 471,0 m/z (M-1)
	370,42	EN +371,1 m/z (M+1) EN-369,1 (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	372,11	EN +373,1 m/z (M+1) EN - 371,1 (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	372,11	EN +373,0 m/z (M+1) EN - 371,1 (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	370,47	EN+ 371,2 m/z (M+1) EN- 369,2 (M-1)
 <p style="text-align: right;">(*)</p>	386,46	EN +387,3 m/z (M+1) EN - 385,3 (M-1)
 <p style="text-align: center;">(+)-enantiómero</p> <p style="text-align: right;">(*)</p>	370,47	EN +371,2 m/z (M+1) EN - 369,2 (M-1)

 <p>(-)-enantiómero (*)</p>	370,47	EN +371,2 m/z (M+1) EN - 369,2 (M-1)
 <p>(*)</p>	386,46	EN +387,3 m/z (M+1) EN - 385,3 (M-1)
 <p>(*)</p>	386,46	EN +387,2 m/z (M+1) EN - 385,2 (M-1)
 <p>(*)</p>	384,45	EN +385,1 m/z (M+1) EN - 383,1 (M-1)
 <p>(*)</p>	386,46	EN+ 373,2 (M+1) EN- 371,2 (M-1)

#### Ejemplo 10: Sinergia entre compuestos ahorradores de PPAR-y norepinefrina en la expresión de PGC-1 $\alpha$

5 Otro ejemplo de la capacidad de la señalización aumentada entre los nucleótidos cíclicos y los compuestos de Fórmula I se muestra por el efecto sobre la expresión de PGC-1 $\alpha$ , un regulador conocido de la biogénesis mitocondrial. El aumento del número de mitocondrias es predictivo de la utilidad para la reducción del peso corporal. La figura 3 muestra que tres compuestos de fórmula I aumentan la capacidad de la noradrenalina para aumentar la expresión de PGC-1 $\alpha$ .

10 Se aislaron células BAT precursoras como se ha descrito anteriormente y se trataron con o sin compuestos 3  $\mu$ M: 1.]Compuesto X: 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)bencil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona; 2.]Compuesto Y (\*): 5-(4-(2R)-2-(5-etilpiridin-2-il)-2-hidroxi-etoxi)bencil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona; o 3.]Compuesto Z (\*): 5-(4-(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi)bencil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona durante siete días, seguido de tratamiento con norepinefrina 1  $\mu$ M durante 2 horas. El ARN total se aisló de las células y el ARN mensajero (ARNm) para PGC-1 $\alpha$  se midió mediante reacciones en cadena de la polimerasa cuantitativas. En ausencia de compuesto (control), la norepinefrina sola no produjo un aumento del ARNm de PGC-1  $\alpha$ ; sin embargo, en presencia de los compuestos X, Y (\*), o Z (\*), se observó un aumento en el mensaje de PGC-1 $\alpha$  en presencia de norepinefrina (barras sólidas), lo que apoya la utilidad de los compuestos de fórmula I, las sales de los compuestos de fórmula I, co-cristales de compuestos de fórmula I, o combinaciones de los mismos.

20 **Ejemplo 11: Preparación de sales de ácido**

25 Un compuesto de fórmula I puede convertirse en una sal mediante la disolución del compuesto en un disolvente en el que la sal de ácido del compuesto orgánico es insoluble o solo escasamente soluble; la adición de uno o más equivalentes molares de un ácido, tal como HCl, HBr, ácido acético, ácido trifluoroacético, o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ácido metano sulfónico, ácido *p*-tolueno sulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, o similares, al disolvente que contiene el compuesto disuelto de la Fórmula I para formar un precipitado de la sal del compuesto orgánico; y la recolección del precipitado mediante filtración, decantación o algún método similar para producir la sal del compuesto orgánico de fórmula I en una forma pura.

30

Como alternativa, un compuesto de fórmula I puede convertirse en una sal mediante la disolución del compuesto en un disolvente en el que la sal del compuesto orgánico también es soluble; la adición de uno o más equivalentes molares de un ácido con un punto de ebullición relativamente bajo, tal como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ácido acético, ácido trifluoroacético, o similares, al disolvente que contiene el compuesto disuelto de Fórmula I; y, después, la evaporación del disolvente y cualquier exceso de ácido contenido en la solución para producir la sal del compuesto orgánico en una forma pura.

#### Ejemplo 12: Preparación de co-cristales

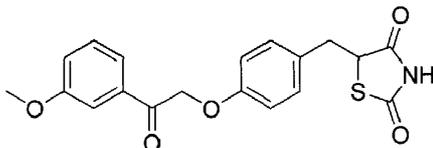
Co-cristal A:

A la cafeína (0,194 g, 1 mmol) y 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)encil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (0,370 g, 1 mmol) se añadió acetonitrilo (20 ml). Las mezclas se calentaron en un baño de aceite a 75 °C hasta que se disolvieron los sólidos. El calentamiento se continuó durante aproximadamente 10 minutos, a continuación, la solución se filtró y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se dejó evaporar el disolvente hasta completar la cristalización. El sólido co-cristalino se aisló por filtración y se secó a vacío. El punto de fusión del material cristalino resultante se midió para que fuera de aproximadamente 123 °C a aproximadamente 131 °C. Obsérvese que el punto de fusión para la cafeína pura se informó que era de aproximadamente 234 °C a aproximadamente 236 °C, y se midió el punto de fusión para la 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)encil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona pura que era de aproximadamente 140 °C a aproximadamente 142 °C.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)encil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona, cafeína y el co-cristal se proporcionan en las figuras 4-6. Estos espectros se obtuvieron usando un espectrómetro de RMN Bruker 400 MHz, en el que el analito se disolvió en D<sub>6</sub>-DMSO.

Co-cristal B:

A cafeína (0,194 g, 1 mmol) y 5-(4-(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi)encil)tiazolidin-2,4-diona (\*) que tiene la estructura:



(0,371g, 1mmol) se añade acetonitrilo (20 ml). Las mezclas se calentaron en un baño de aceite a 75 °C hasta que se disolvieron los sólidos. El calentamiento se continua durante aproximadamente 10 minutos, a continuación, la solución se filtra y se enfría a temperatura ambiente. El disolvente se evapora hasta que la cristalización es completa. El sólido co-cristalino se aísla por filtración y se seca a vacío.

#### Ejemplo 13: Ensayos.

##### Ensayos para la medición de la activación del receptor de PPAR $\gamma$ reducido

Mientras que, en general, se cree que la activación del receptor PPAR $\gamma$  es un criterio de selección para seleccionar moléculas que pueden tener farmacología anti-diabética y sensibilizante a la insulina, la presente invención encuentra que la activación de este receptor debería ser un criterio de selección negativo. Las moléculas se elegirán a partir de este espacio químico, ya que tienen una activación de PPAR $\gamma$  reducida, no solo selectiva. Los compuestos óptimos tienen una potencia reducida al menos 10 veces en comparación con la pioglitazona y menos de 50 % de la activación completa producida por la rosiglitazona en los ensayos realizados in vitro para la transactivación del receptor PPAR $\gamma$ . Los ensayos se llevan a cabo, primero, mediante la evaluación de las interacciones directas de las moléculas con el dominio de unión al ligando de PPAR $\gamma$ . Esto se puede realizar con un kit de interacción comercial que mide la interacción directa por fluorescencia usando rosiglitazona como control positivo.

La unión de PPAR $\gamma$  se mide mediante un ensayo de unión competitiva TR-FRET utilizando el ensayo de unión competitiva Invitrogen LanthaScreen™ TR-FRET (Invitrogen # 4894). Este ensayo utiliza un anticuerpo anti-GST marcado con terbio para marcar el dominio de unión al ligando de PPAR $\gamma$  humano marcado con GST (LBD). Un ligando trazador de pan-PPAR $\gamma$  de molécula pequeña fluorescente se une al LBD, causando la transferencia de energía desde el anticuerpo al ligando, lo que da como resultado a una relación de TR-FRET alta. La unión competitiva por los ligandos de PPAR $\gamma$  desplaza los trazados del LBD, lo que da lugar a una señal de FRET más baja entre el anticuerpo y el trazador. La relación de TR-FRET se determina mediante la lectura de la emisión de fluorescencia a 490 y 520 nm usando un lector de placas Synergy2 (BioTek). La capacidad de varios compuestos de ejemplo descritos en el presente documento y del compuesto de la presente invención para unirse a PPAR $\gamma$  también se midió usando un ensayo de unión comercial (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) que mide la capacidad de los

compuestos de prueba para unirse al complejo PPAR-LBD/Fluormona PPAR verde. Estos ensayos se realizaron en tres ocasiones con cada ensayo usando cuatro pocillos separados (por cuadruplicado) a cada concentración del compuesto analizado. Los datos son la media y la SEM de los valores obtenidos a partir de los tres experimentos. La rosiglitazona se utilizó como control positivo en cada experimento. Los compuestos se añadieron a las concentraciones mostradas, que variaron de 0,1-100 micromolar.

La activación de PPAR $\gamma$  en células intactas se puede medir mediante un ensayo de indicador celular usando el ensayo de Invitrogen GeneBLazer PPAR $\gamma$  (Invitrogen # 1419). Este ensayo reportero utiliza el dominio de unión al ligando humano PPAR $\gamma$  (LBD) fusionado al dominio de unión al ADN de GAL4 (DBD) transfectado de forma estable en células HEK 293H que contienen un gen indicador de beta-lactamasa expresado de forma estable bajo el control de una secuencia activadora corriente arriba. Cuando un agonista de PPAR $\gamma$  se une al LBD de la proteína de fusión GAL4/PPAR $\gamma$ , la proteína se une a la secuencia activadora corriente arriba, activando la expresión de beta-lactamasa. Tras una incubación de 16 horas con los agonistas, las células se cargan con un sustrato de FRET durante 2 horas y las relaciones de FRET de emisión de fluorescencia se obtienen a 460 y 530 nm en un lector de placas Synergy2 (BioTek).

Además de mostrar la activación reducida del receptor PPAR $\gamma$  *in vitro*, los compuestos no producirán una activación significativa de los receptores en los animales. Los compuestos dosificados para un efecto pleno de las acciones de sensibilización a la insulina *in vivo* (véase más adelante) no aumentarán la activación de PPAR $\gamma$  en el hígado, medido por la expresión de 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, Gonzalez FJ. (2003) Liver-specific disruption of PPAR in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J. Clin. Invest.*; 111: 737] en contraste con pioglitazona y rosiglitazona, que sí aumentan la expresión de P2 en estas condiciones.

#### Ensayo de reticulación de la unión competitiva a la membrana mitocondrial

Un agente de reticulación de fotoafinidad se sintetizó mediante el acoplamiento de un análogo de ácido carboxílico de pioglitazona a un grupo p-azido-bencilo que contiene etilamina como en *Amer. J. Physiol* 256: E252-E260. El reticulante se yodó sin vehículo utilizando una modificación del procedimiento de Iodogen (Pierce) y se purificó usando cromatografía en columna abierta (PerkinElmer). La reticulación específica se define como el marcaje que se previene por la presencia del fármaco competidor. Los ensayos de unión competitiva se llevan a cabo en Tris 50 mM, a pH 8,0. Todas las reacciones de reticulación se llevan a cabo por triplicado utilizando 8 concentraciones del competidor que van de 0-25  $\mu$ M. Cada tubo de reacción de reticulación contiene 20  $\mu$ g de membranas mitocondriales de hígado de rata enriquecidas en bruto, 0,1  $\mu$ Ci de 125I-MSDC-1101, y -/ + el fármaco competidor con una concentración final de DMSO al 1 %. La reacción del ensayo de unión se realiza a temperatura ambiente en oscuridad durante 20 minutos y se detiene mediante la exposición a 180.000  $\mu$ Joules. Después de la reticulación, las membranas se sedimentan a 20.000  $\times$  g durante 5 minutos, el sedimento se resuspende en tampón de muestra de Laemmli que contiene BME al 1 % y se ejecuta en geles de tricina al 10-20 %. Después de la electroforesis, los geles se secan al vacío y se exponen a una película Kodak BioMax MS a -80 °C. La densidad de las bandas de autorradiografía marcadas específicamente resultantes se cuantifica usando el software ImageJ (NIH) y los valores de  $CI_{50}$  se determinan mediante análisis no lineal utilizando GraphPad PRISM™. Los compuestos seleccionados en este ensayo demostraron una  $CI_{50}$  de menos de 20  $\mu$ m, de menos de 5  $\mu$ m o menos de 1  $\mu$ m. La reticulación a esta banda de proteína es un emblema de la capacidad de la capacidad de los compuestos ahorradores de PPAR para unirse a la mitocondria, el orgánulo clave responsable de la eficacia de estos compuestos para esta utilidad.

#### Ejemplo 14: Propiedades biológicas adicionales

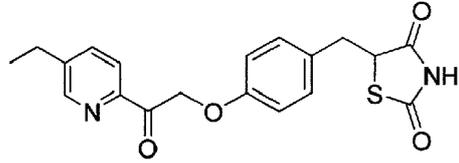
5 ratones FAD albergan 5 mutaciones familiares (3 en la proteína precursora del amiloide, 2 en presenilina 1) y desarrollan una robusta patología de placas ya a las 6 semanas. Estos ratones fueron tratados a partir de los 2 meses de edad por un período de 4 semanas con pienso control o pienso que contiene Compuesto X para liberar 390 mg/kg durante 4 semanas.

Haciendo referencia a la figura 7, las placas teñidas con tioflavina S se contaron en el hipoAMPco de los 5 ratones FAD. Los datos indican que el tamaño y el número de placas en los ratones a los que se administró el compuesto X es menor que el grupo de control. Obsérvese que las placas que tienen menos de 100 micrómetros de tamaño fueron excluidas de la gráfica y ascendían a aproximadamente el 70 % del total de las placas en los grupos control y tratados con el Compuesto X.

Haciendo referencia a la figura 8, las secciones de los ratones control y tratados con mitoglitazona se tiñeron para el marcador de astrocitos GFAP; los datos muestran el número promedio de células teñidas positivamente con GFAP por sección.  $P = 0,012$ .

REIVINDICACIONES

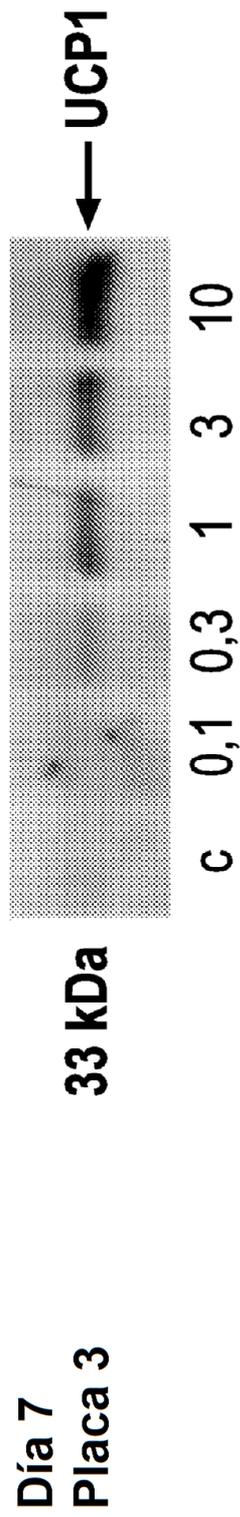
1. Una sal de sodio del Compuesto X



Compuesto X

5

para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.



*FIG. 1*

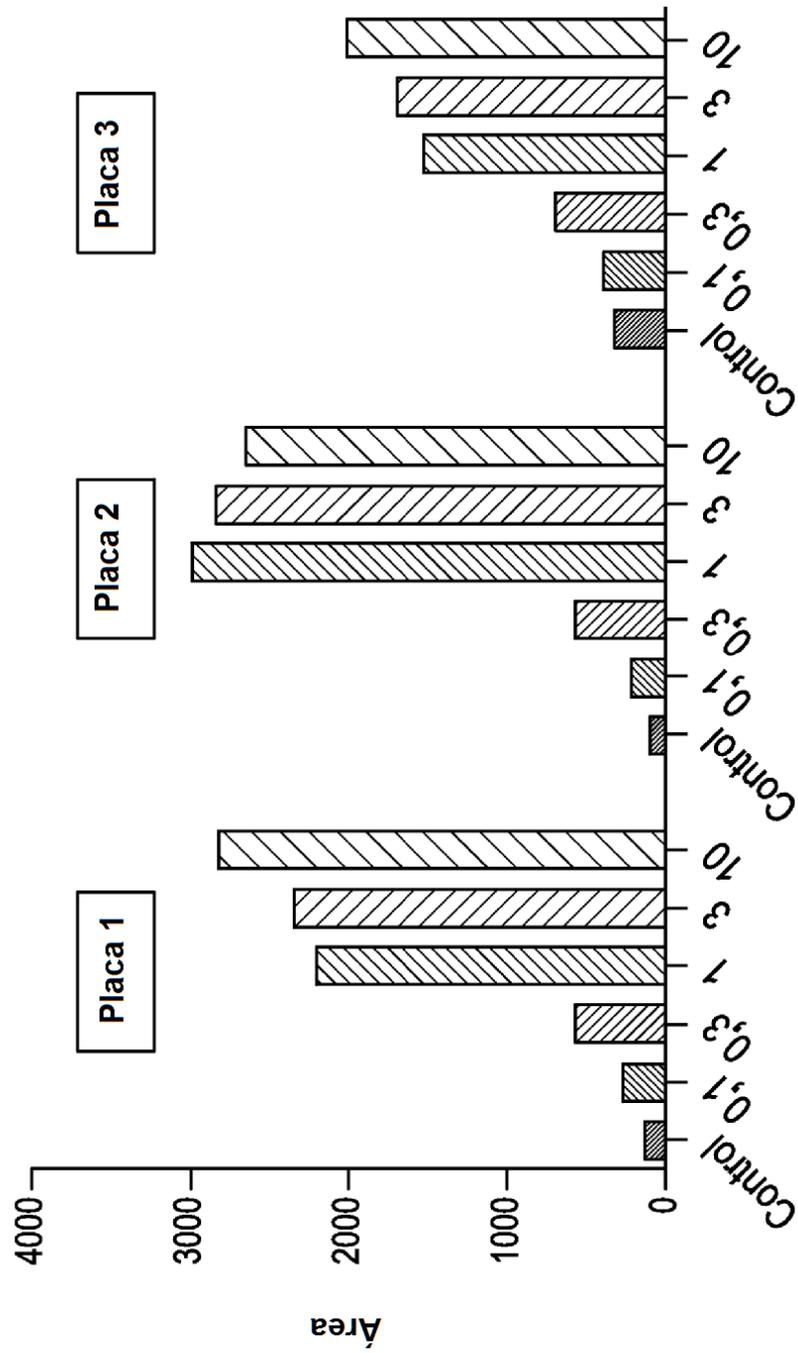
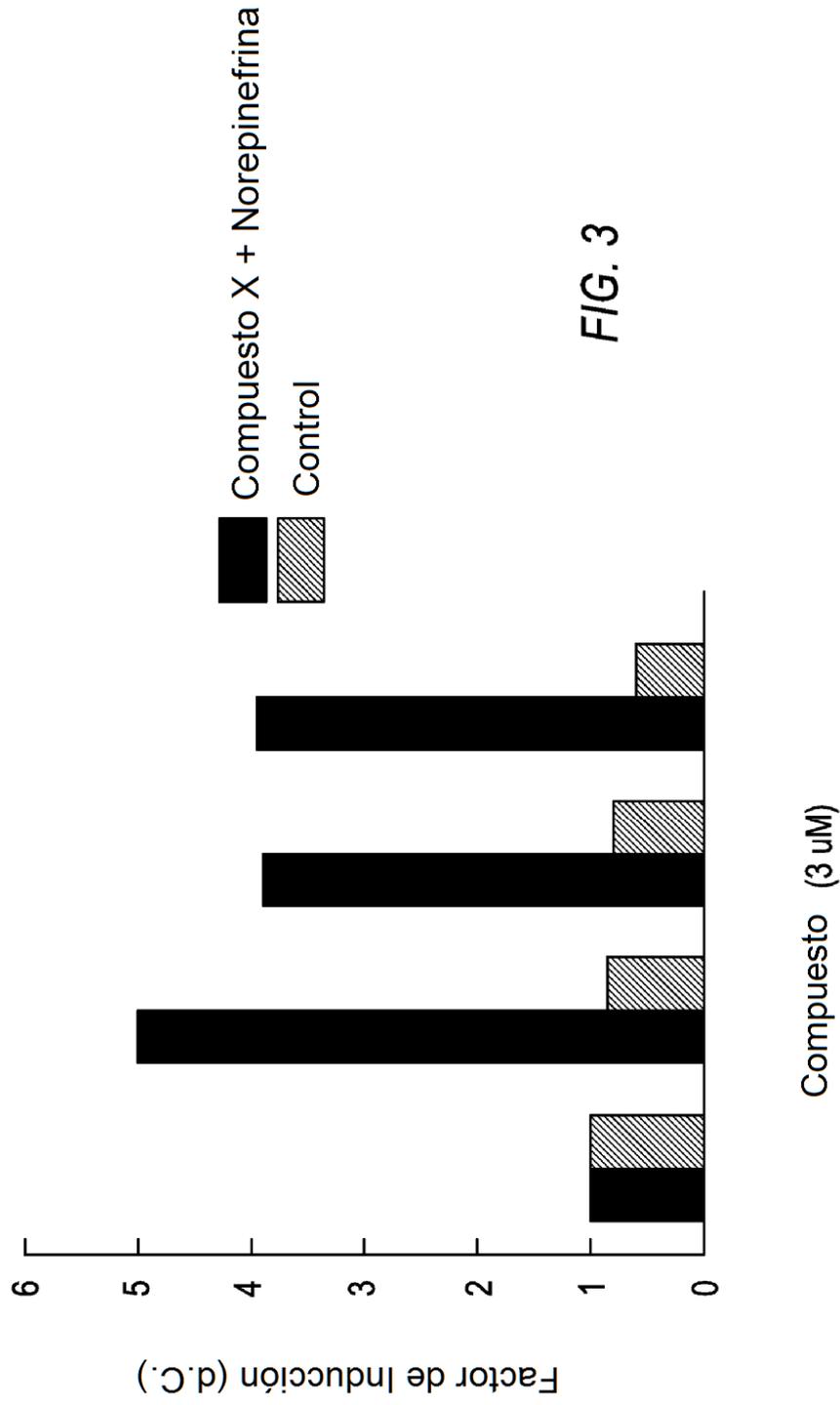
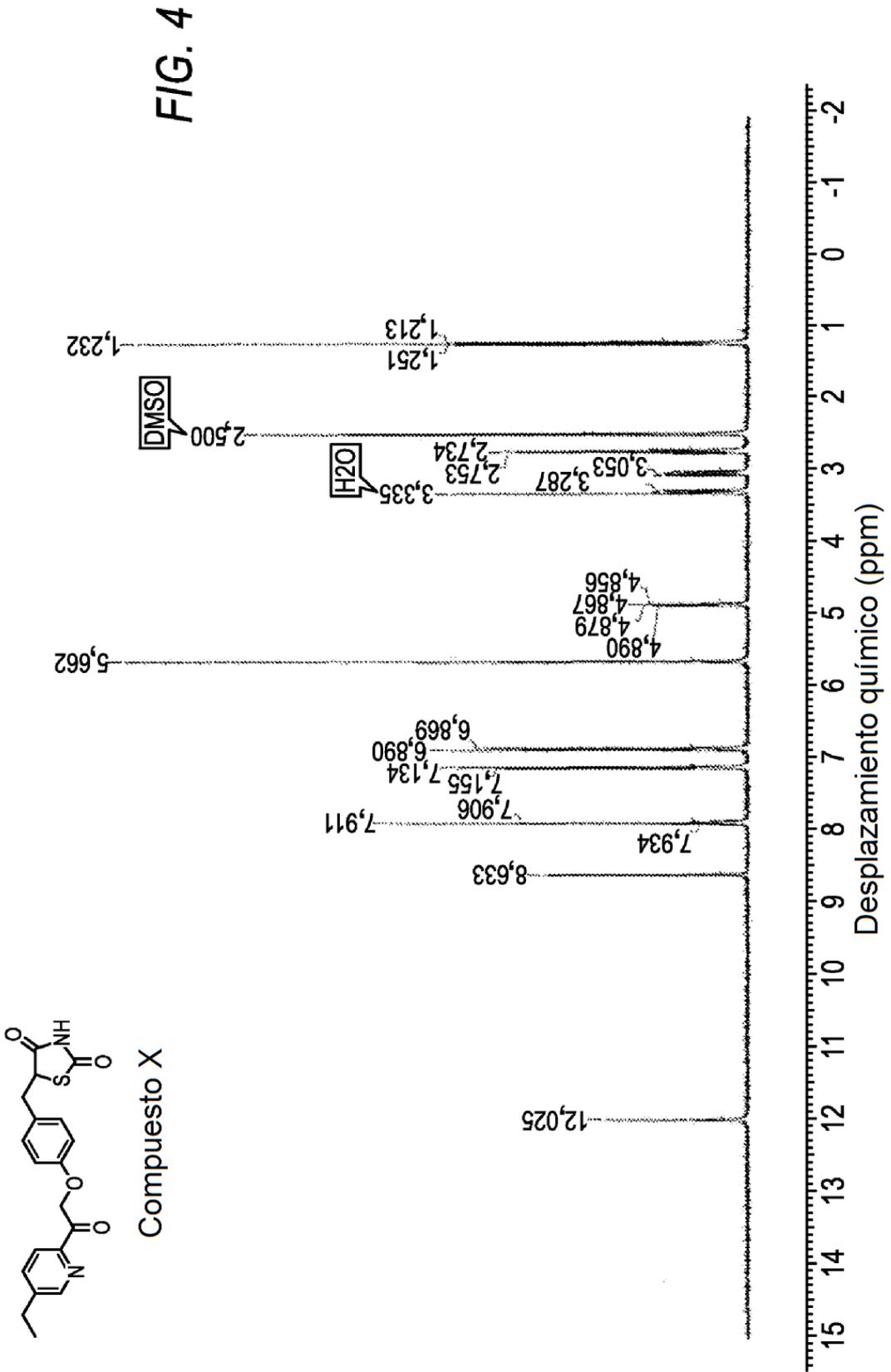


FIG. 2

**Expresión de BAT PGC-1a**



**FIG. 3**



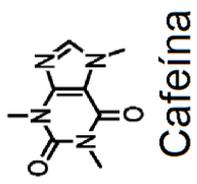
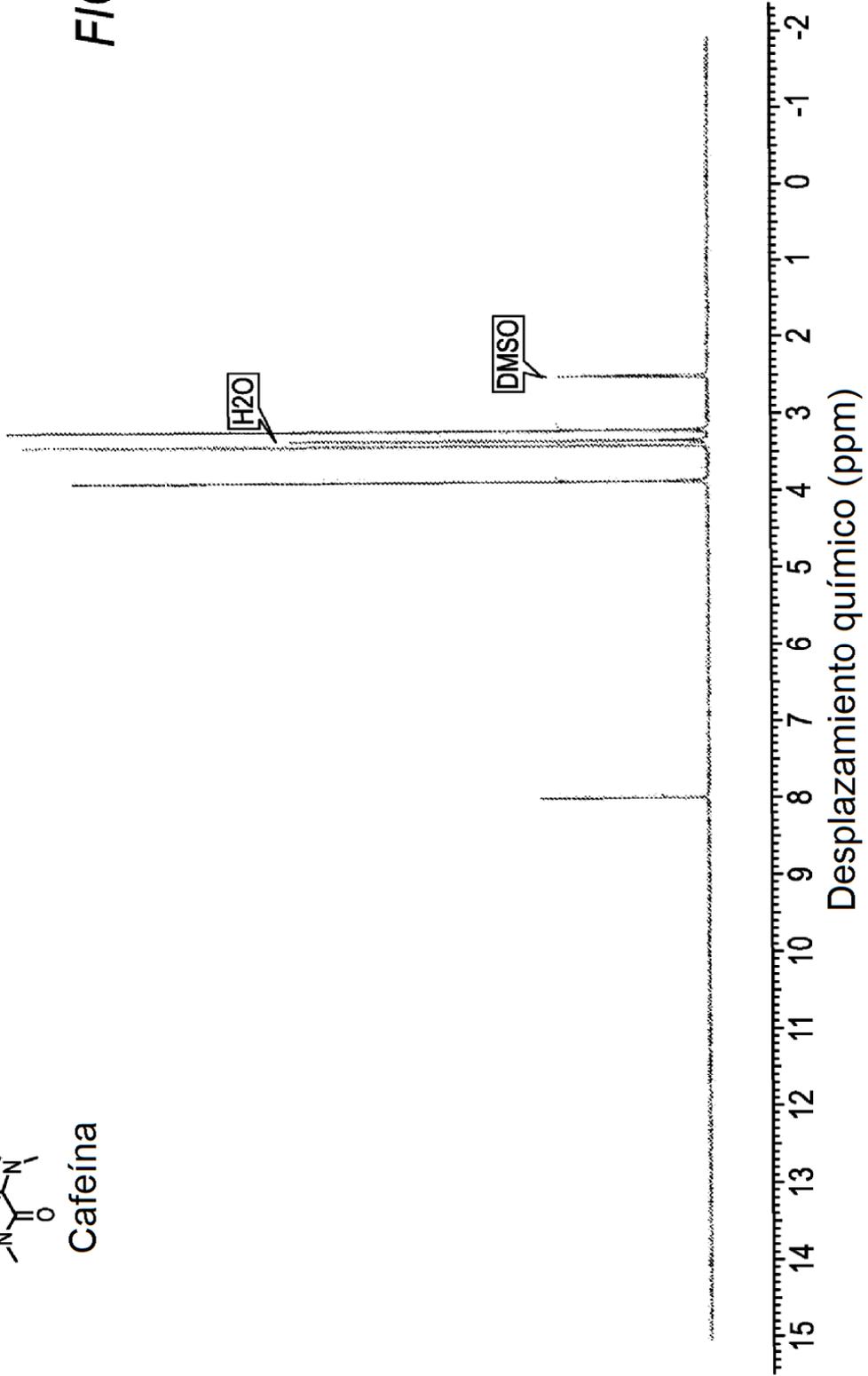
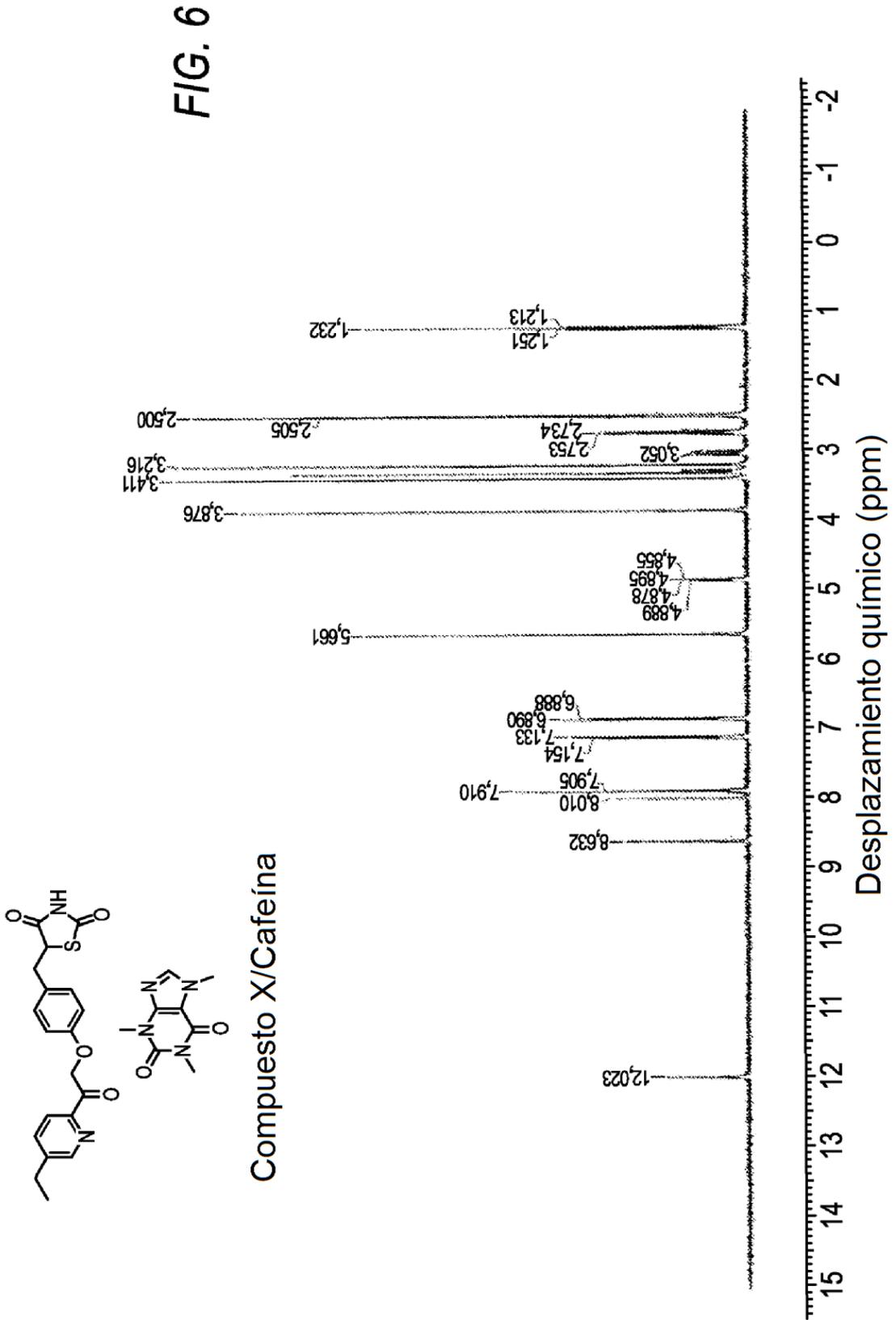


FIG. 5





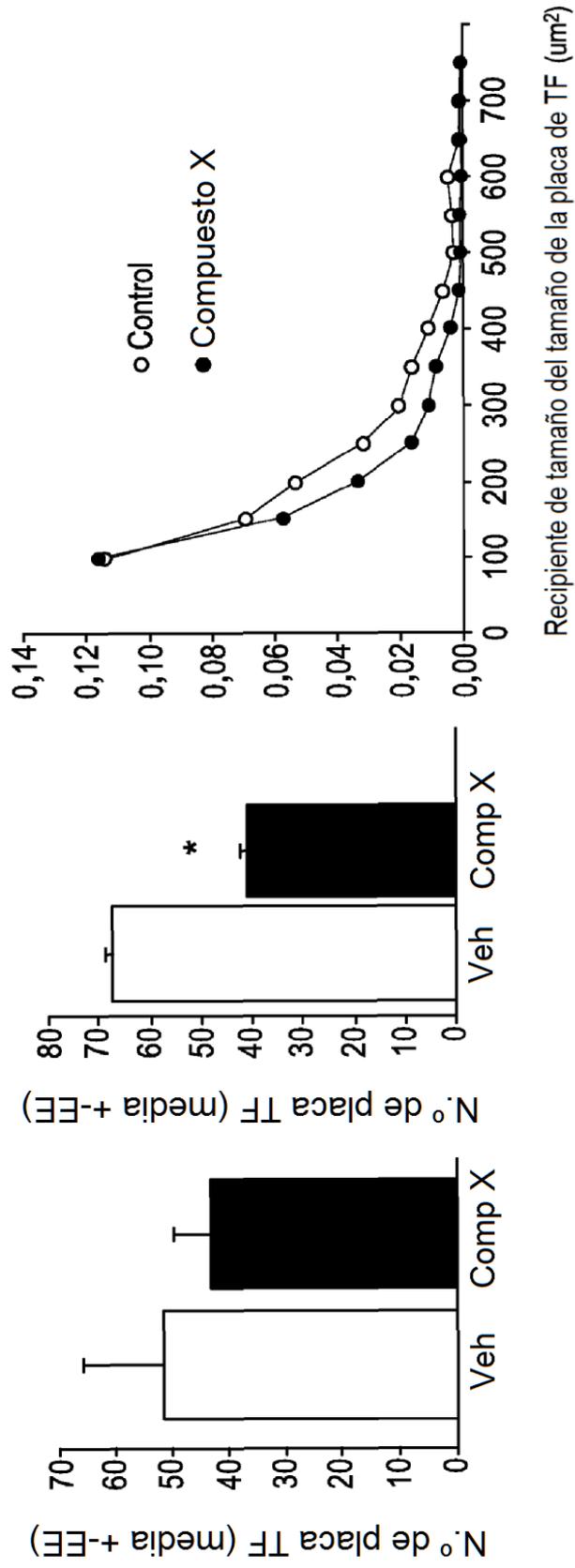
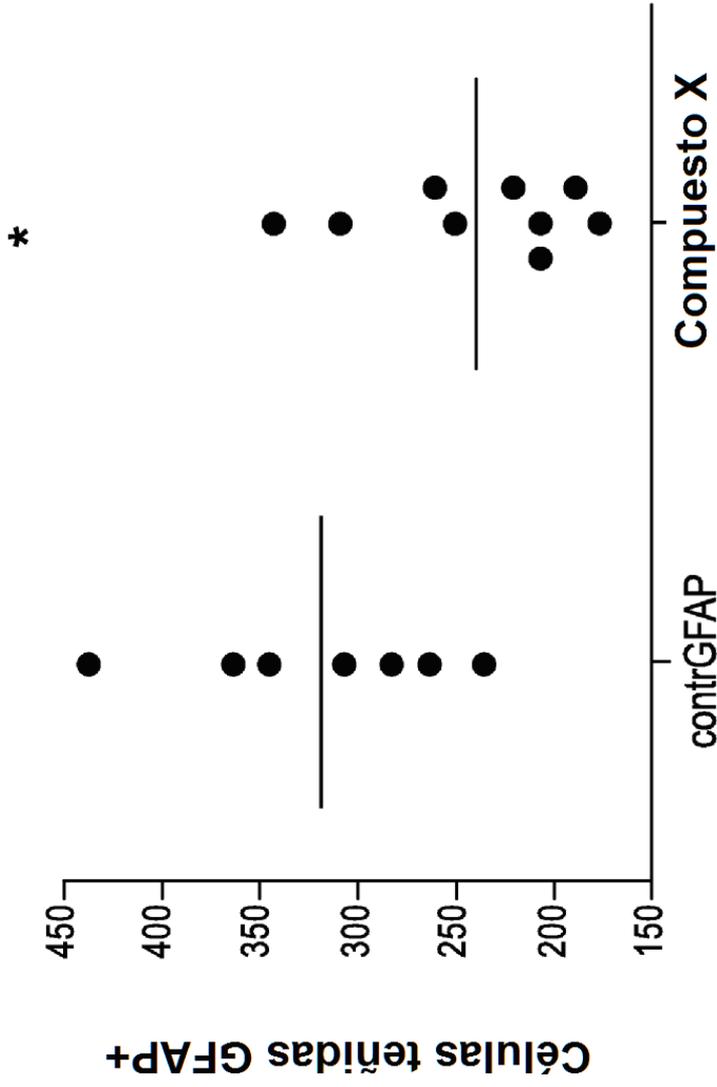


FIG. 7



**Secciones de ratones control y tratados con el compuesto X se tiñeron para el marcador de astrocitos GFAP; los datos muestran el n.º promedio de células teñidas positivamente con GFAP por sección P= 0,012**

**FIG. 8**