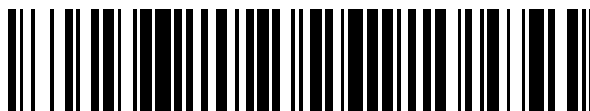


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 168**

51 Int. Cl.:

C07D 277/34 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2010** **PCT/US2010/060439**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011** **WO11084453**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010** **E 10796247 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017** **EP 2513070**

54 Título: **Sales de tiazolidinadiona ahorradoras de PPAR para el tratamiento de enfermedades metabólicas**

30 Prioridad:

15.12.2009 US 286765 P

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

08.03.2018

73 Titular/es:

CIRIUS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
161 East Michigan Avenue, 4th Floor
Kalamazoo, MI 49007, US

72 Inventor/es:

COLCA, GERARD, R.;
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 2 658 168 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

Sales de tiazolidinadiona ahorradoras de PPAR para el tratamiento de enfermedades metabólicas

5 Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud PCT reivindica la prioridad de la solicitud de Estados Unidos n.º 61/286.765, presentada el 15 de diciembre de 2009.

10 Campo técnico de la invención

La presente invención proporciona una novedosa sal de tiazolidinadionas en la que la sal es útil en el tratamiento y/o la prevención de patologías metabólicas (por ejemplo, diabetes, obesidad, y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer)).

15 Antecedentes de la invención

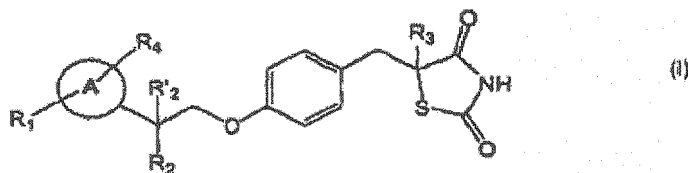
En las últimas décadas, los científicos han postulado que PPAR γ es el sitio de acción generalmente aceptado para los compuestos de tiazolidinadiona sensibilizantes de insulina.

Los receptores activados del proliferador de peroxisomas (PPAR) son miembros de la superfamilia de receptores de las hormonas nucleares, que son factores de transcripción activados por ligandos que regulan la expresión génica. Los PPAR se han implicado en enfermedades autoinmunitarias y otras enfermedades, es decir diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y gastrointestinales, y enfermedad de Alzheimer.

PPAR γ es un regulador clave de la diferenciación de adipocitos y del metabolismo lípido. PPAR γ se encuentra también en otros tipos de células incluyendo fibroblastos, miocitos, células mamarias, precursores de la médula ósea humana, y macrófagos/monocitos. Además, PPAR γ se ha mostrado en macrófagos espumosos en placas ateroscleróticas.

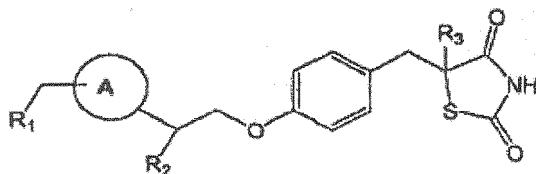
Las tiazolidinadionas, desarrolladas originalmente para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, presentan generalmente una alta afinidad como ligandos de PPAR γ . El hallazgo de que las tiazolidinadionas pueden mediar sus efectos terapéuticos a través de interacciones directas con PPAR γ ayudó a establecer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

El documento WO/2009/038681 A1 describe análogos de tiazolidinadiona de Fórmula (I):



en la que cada uno de R₁ y R₄ se selecciona independientemente entre H, halo, alifático, y alcoxi, en el que el hidrocarburo alifático y alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 de halo; R₂ es halo, hidroxi, o hidrocarburo alifático opcionalmente sustituido, y R'₂ es H, o R₂ y R'₂ juntos forman oxo; R₃ es H; y el anillo A es a fenilo. Los compuestos se describen como siendo útiles para tratar la hipertensión, la diabetes, y enfermedades inflamatorias.

El documento WO/2007/109024 A2 describe análogos de tiazolidinadiona de Fórmula (I):



donde R₁ es hidrógeno o un hidrocarburo alifático opcionalmente sustituido;

R₂ es hidrógeno, halo, hidroxi, oxo, u opcionalmente un hidrocarburo alifático sustituido;

R₃ es hidrógeno, halo, u opcionalmente un hidrocarburo alifático sustituido; y

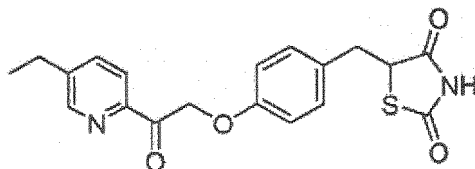
El anillo A es un fenilo o un heteroarilo monocíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, cualquiera de los cuales está sustituido con -CH₂-R₁ en cualquier posición químicamente factible en el anillo A.

Los compuestos se describen como siendo útiles para tratar las enfermedades mediadas por inflamación metabólica tales como la diabetes.

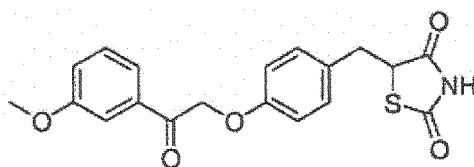
SUMARIO DE LA INVENCION

5

La presente invención proporciona una sal de sodio del compuesto A



10 o una sal de potasio del compuesto B



15 Se describen también en el presente documento compuestos de Fórmula I. Tienen una unión y una activación reducidas del factor de transcripción nuclear PPAR γ , al igual que sus respectivas sales. Las sales de los compuestos descritos en el presente documento tienen una unión o activación reducidas del factor de transcripción nuclear PPAR γ , no aumentan la reabsorción del sodio, y son útiles para tratar o prevenir la obesidad, diabetes, las enfermedades neurodegenerativas, y

20 otras enfermedades metabólicas. Ventajosamente, los compuestos que tienen una actividad PPAR γ más baja presentan menores efectos secundarios que los compuestos que tienen niveles mayores de actividad de PPAR γ . De forma más específica, al carecer de actividad de unión y activación de PPAR γ , estas sales de los compuestos son particularmente útiles para tratar y/o prevenir la obesidad o la diabetes como un agente terapéutico único o junto con otros agentes que alteran los niveles celulares de nucleótidos cíclicos, incluyendo los inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas adrenérgicos, o diversas hormonas. Además, las sales de la presente invención son

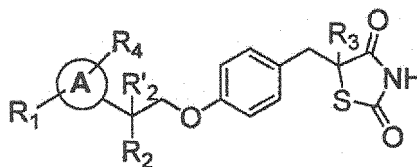
25 susceptibles de procesamiento adicional para generar cocristales de las sales del compuesto que tienen la Fórmula I.

Además, en algunos casos, las sales del compuestos poseen propiedades biológicas y físicas mejoradas sobre sus equivalentes de ácido libre. Por ejemplo, algunas sales del compuesto demuestran una biodisponibilidad mejorada

30 sobre sus equivalentes de ácido libre. Otras sales poseen un único polimorfo, mientras que el compuesto de ácido libre tiene varios polimorfos.

Se describe también en el presente documento una sal de cloruro de hidrógeno (HCl) de un compuesto de Fórmula I:

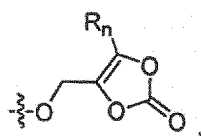
35



I

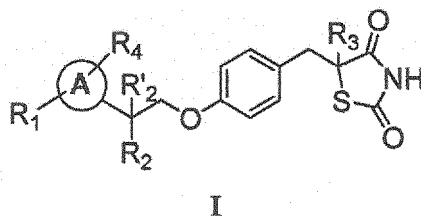
en la que cada uno de R₁ y R₄ se selecciona independientemente entre H, halo, alifático, y alcoxi, en la que el hidrocarburo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; R'₂ es H y R₂ es H, halo, hidroxilo, o hidrocarburo alifático, -O-acilo, -O-aróilo, -O-heteroaróilo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂, -O-P(O)(OR_n)₂, opcionalmente sustituido, o

40

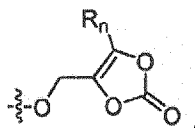


donde cada R_m es independientemente alquilo C_{1-6} , cada R_n es independientemente alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R_2 y R'_2 juntos pueden formar oxo; R_3 es H o alquilo C_{1-3} ; y el anillo A es fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo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

Se describe también en el presente documento una sal de sulfato de dihidrógeno (H_2SO_4) de un compuesto de Fórmula I:



en la que cada uno de R_1 y R_4 se selecciona independientemente entre H, halo, alifático, y alcoxi, en la que el hidrocarburo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; R'_2 es H y R_2 es H, halo, hidroxilo, o hidrocarburo alifático, -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo, -O(SO_2) NH_2 , -O-CH(R_m)OC(O) R_n , -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n) $_2$, -O-P(O)(OR_n) $_2$, opcionalmente sustituido, o



donde cada R_m es independientemente alquilo C_{1-6} , cada R_n es independientemente alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R_2 y R'_2 juntos pueden formar oxo; R_3 es H o alquilo C_{1-3} ; y el anillo A es 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 en cualquier posición químicamente factible en el anillo A.

R_3 puede ser H.

R_3 puede ser CH_3 .

R_4 puede ser H, metilo, metoxi, etoxi, -O-isopropilo, - CF_3 , -OCHF $_2$ u -OCF $_3$.

R_4 puede ser H.

R_1 puede ser H, alquilo, halo o alcoxi.

R_1 puede ser H.

R_1 puede ser halo.

R_1 puede ser alquilo C_{1-3} .

El anillo A puede ser fenilo que está sustituido con grupos R_1 y R_4 en cualquier posición químicamente factible en el anillo A. En algunos ejemplos, el anillo A puede ser fenilo, y uno de R_1 o R_4 puede estar unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos, el anillo A puede ser fenilo, y uno de R_1 o R_4 puede estar unido a la posición meta del anillo A. En algunos ejemplos, R_1 puede estar unido a la posición para o meta del anillo A. Y, en algunos ejemplos, R_1 puede ser F o Cl, cualquiera de los cuales puede estar unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos, R_1 puede ser alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, -O-isopropilo, butoxi, u -O-tercbutilo) que puede estar unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos, el anillo A puede ser fenilo, y R_1 puede estar unido a la posición meta u orto del anillo de fenilo. Por ejemplo, el anillo A puede ser fenilo, y R_1 puede estar unido a la posición orto del anillo de fenilo. En algunos casos, el anillo A puede ser fenilo, y R_1 puede ser metoxi, etoxi, u -O-isopropilo, cualquiera de los cuales puede estar unido a la posición orto del anillo A. En otros casos, R_1 puede ser - CF_3 , -OCHF $_2$ u -OCF $_3$.

El anillo A puede ser piridin-2-ilo opcionalmente sustituido o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con grupos R_1 y R_4 en cualquier posición químicamente factible en el anillo A. En algunos ejemplos, el anillo A puede ser piridin-2-ilo, y uno de R_1 o R_4 puede estar unido a la posición 5 del anillo. En otros ejemplos, el anillo A puede ser piridin-3-ilo, y uno de R_1 o R_4 puede estar unido a la posición 6 del anillo. En algunos ejemplos, el anillo A puede ser piridin-2-ilo, y R_1 puede estar unido en la posición 5 del anillo. Por ejemplo, el

anillo A puede ser piridin-2-ilo, y R_1 puede ser alquilo o alcoxi, cualquiera de los cuales puede estar unido a la posición 5 del anillo A. En otros casos, el anillo A puede ser piridin-2-ilo, y R_1 puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o tercbutilo, cualquiera de los cuales puede estar unido en la posición 5 del anillo A.

5 R'_2 puede ser H.

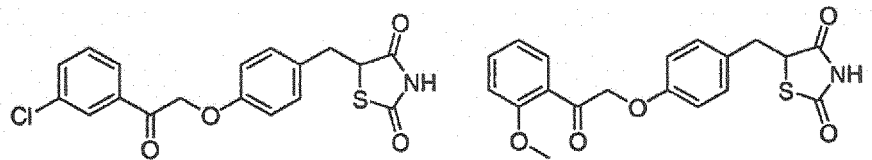
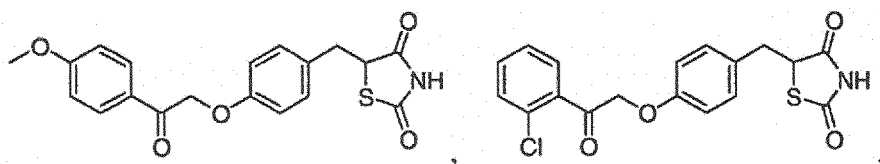
R_2 puede ser hidroxilo.

R_2 puede también ser -O-acilo, -O-aróilo, u -O-heteroaróilo.

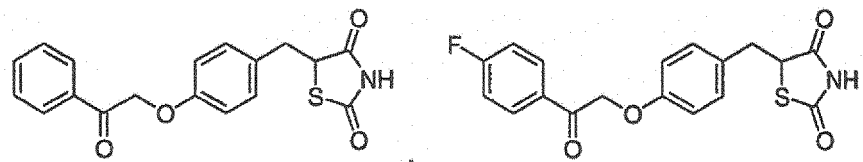
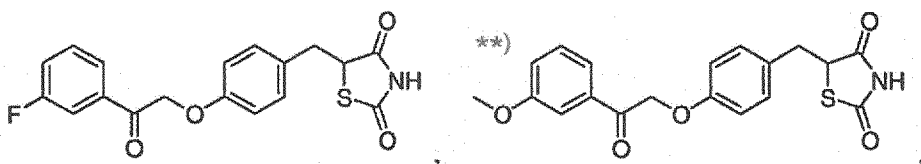
10

R_2 y R'_2 pueden formar juntos oxo.

El compuesto de Fórmula I puede ser uno seleccionado entre:

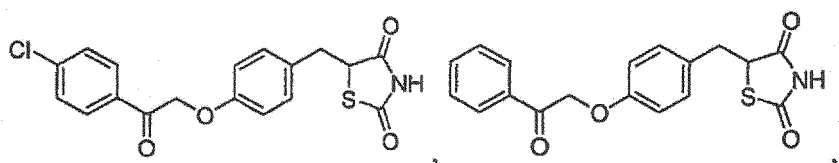
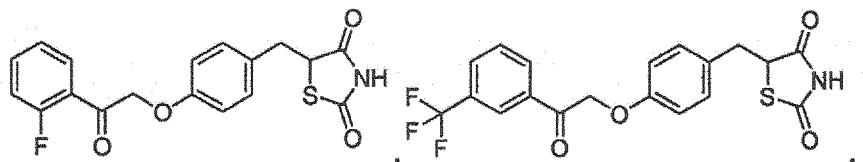


15



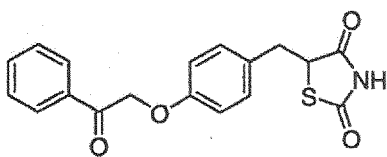
20

*) el compuesto B

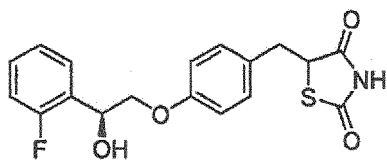
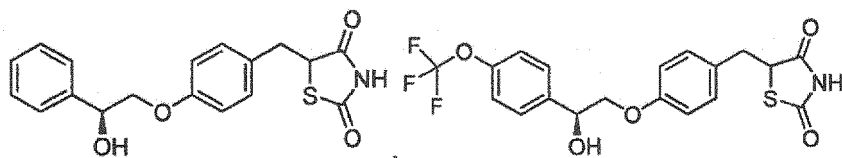
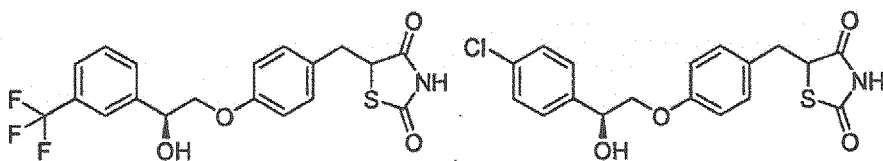
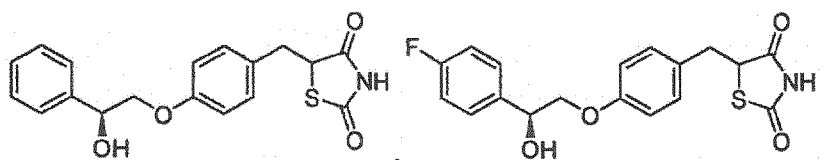
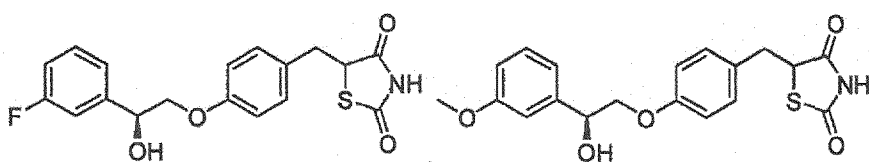
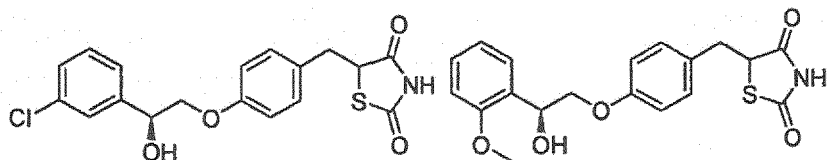
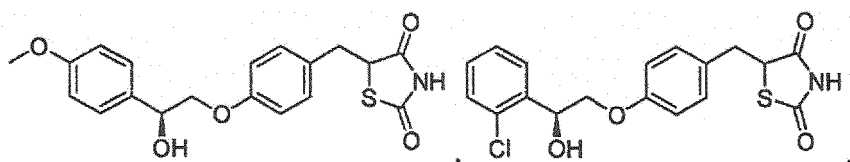
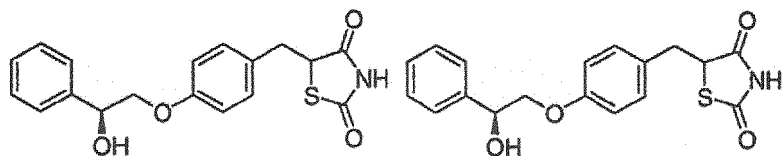


25

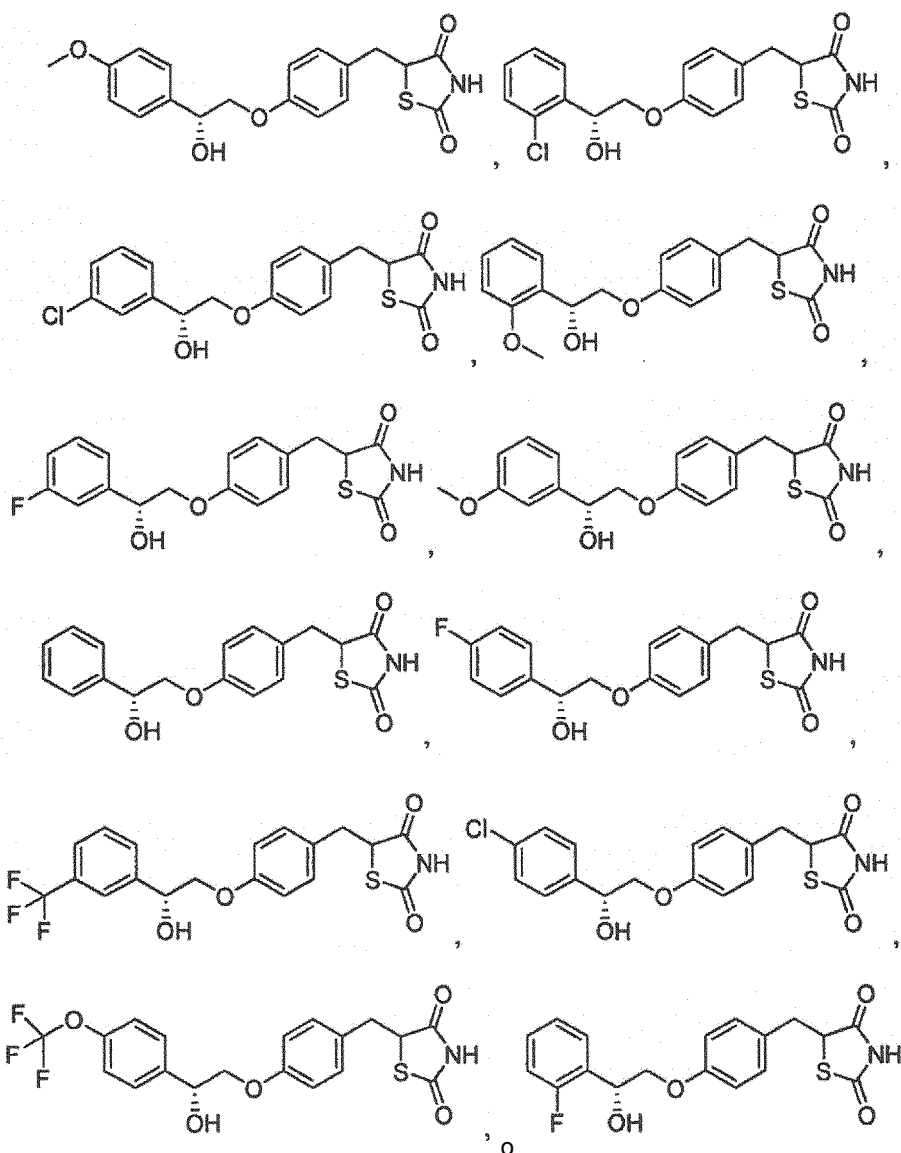
o



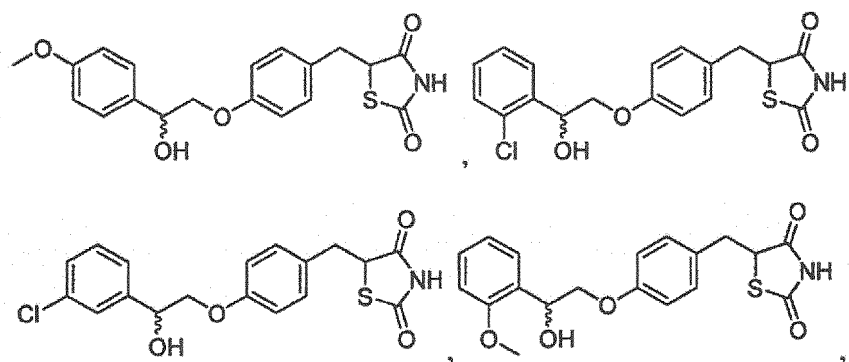
El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

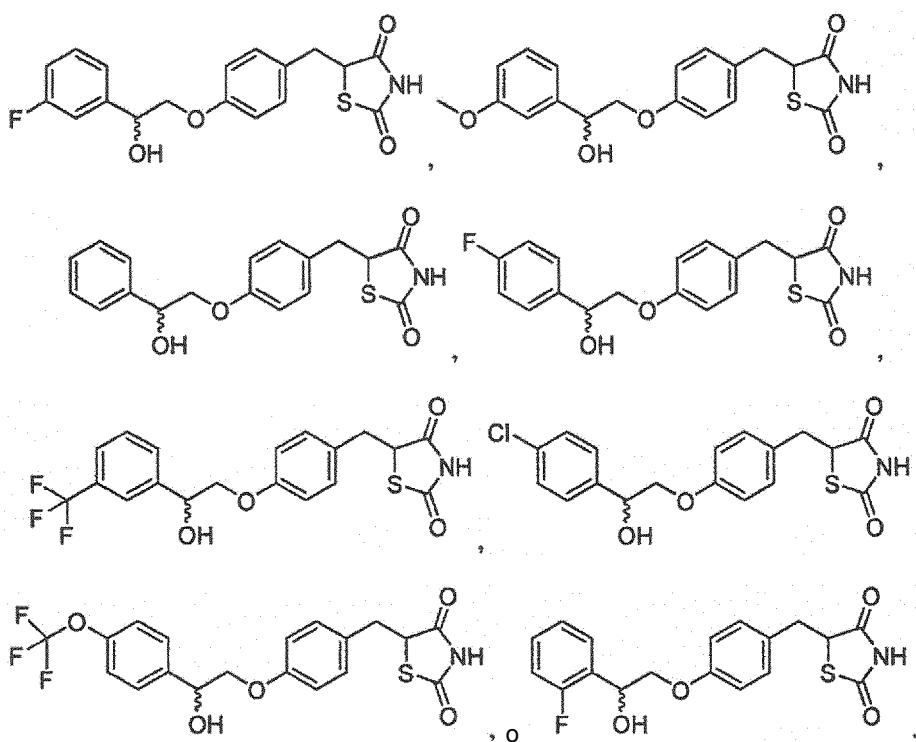


El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

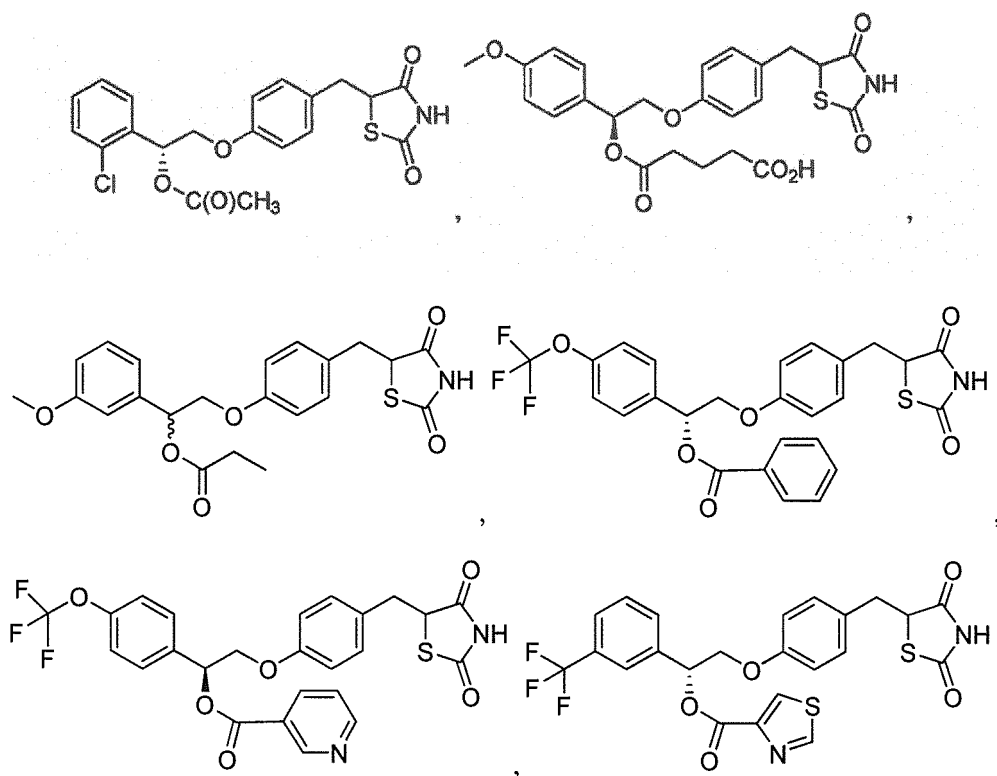


El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

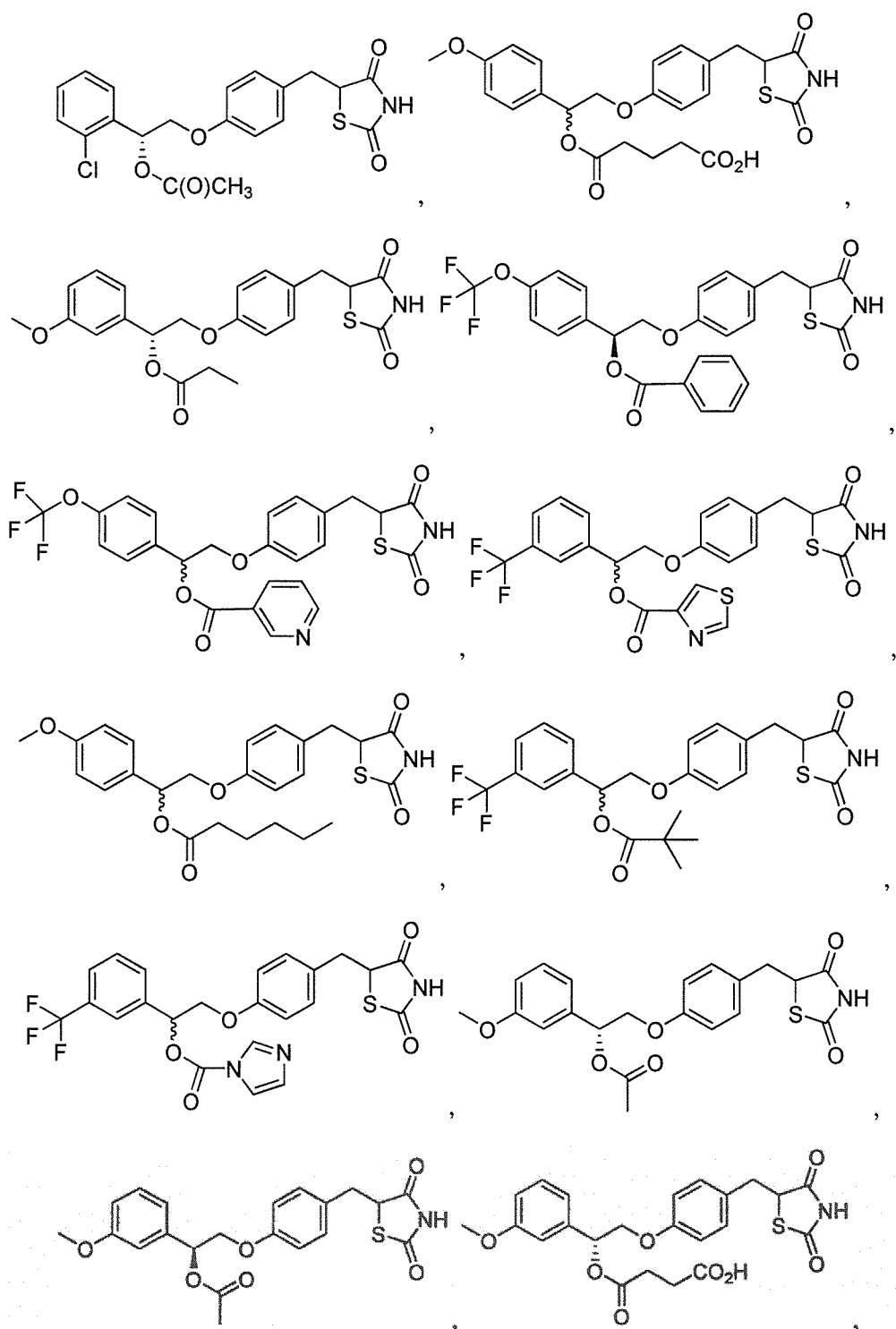




El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

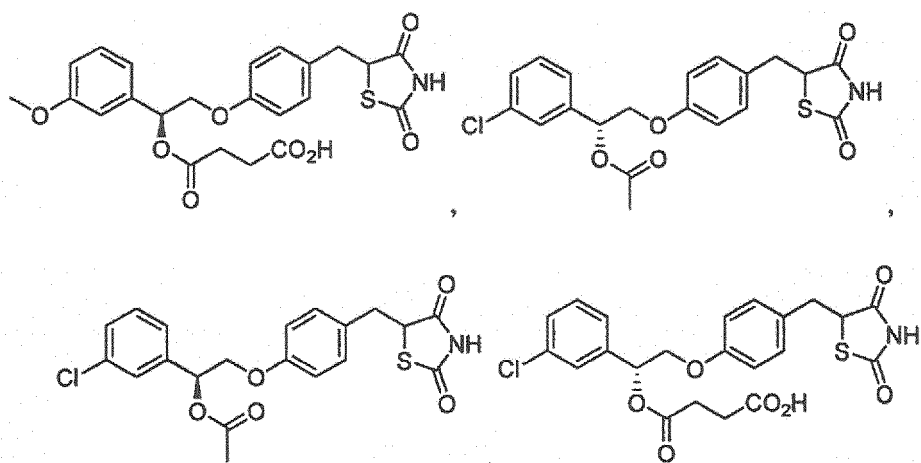


15

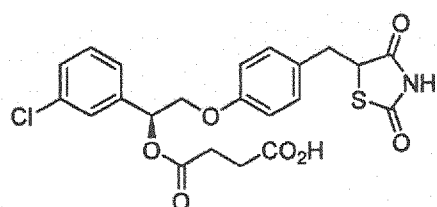


5

10

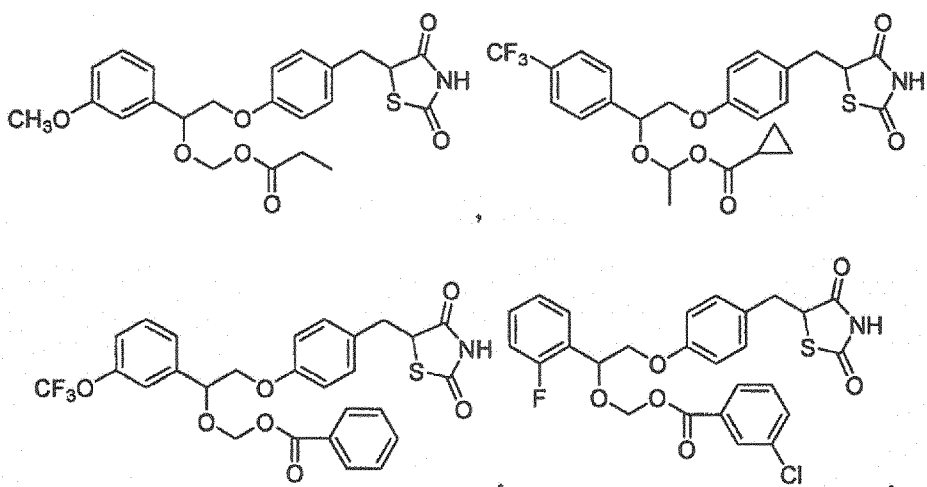


o

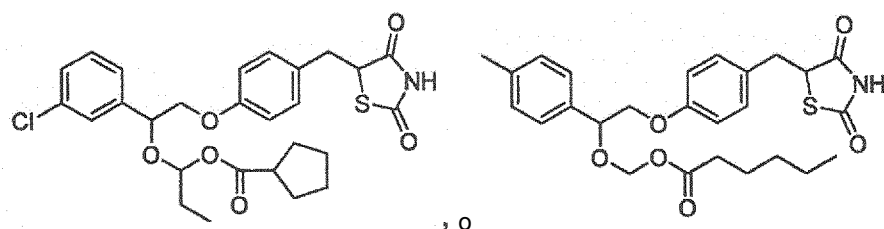
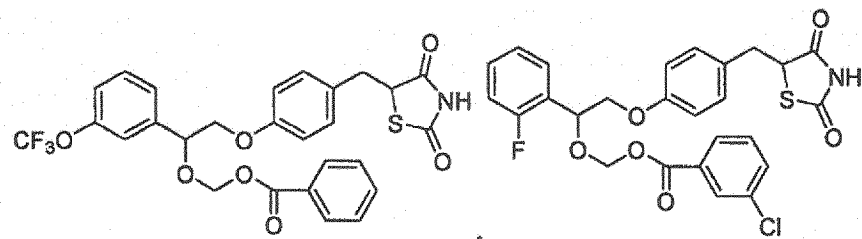


5

El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

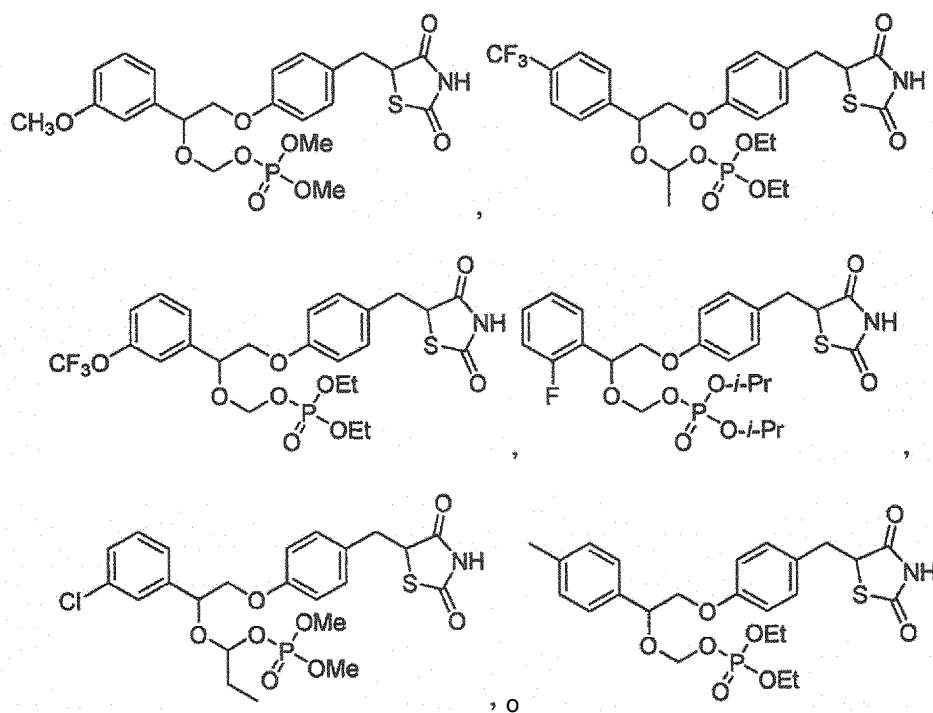


10



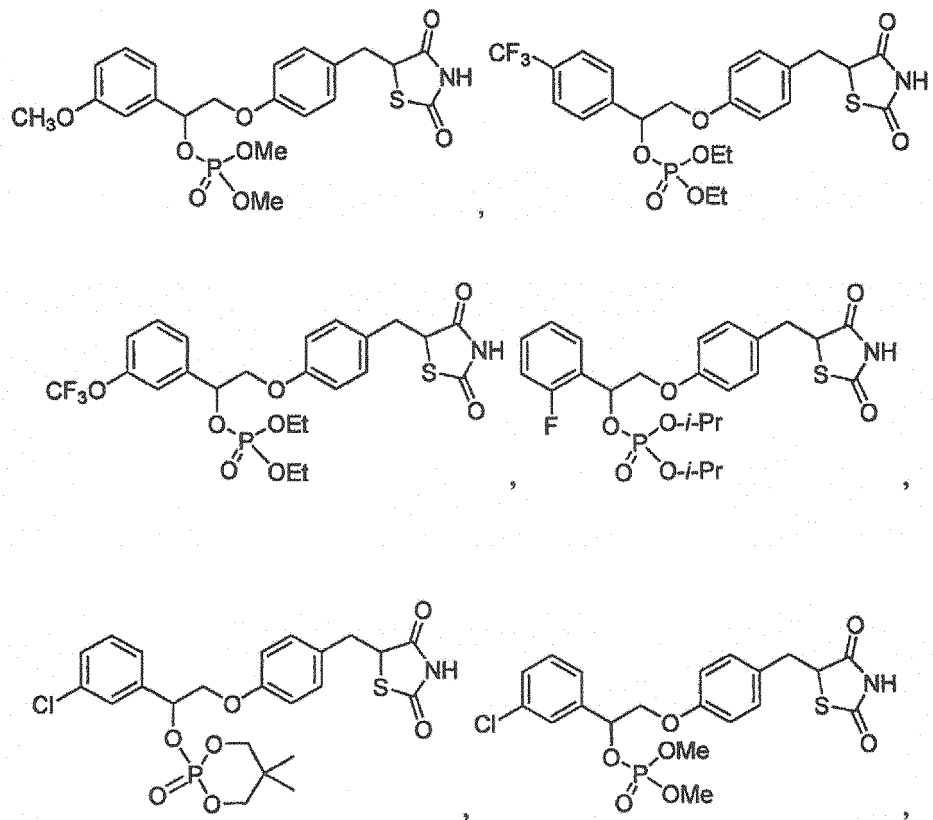
, o

15 El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:



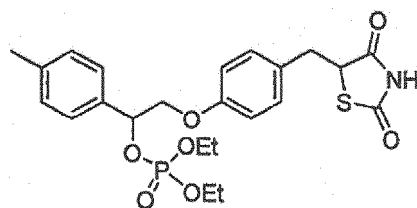
5

El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

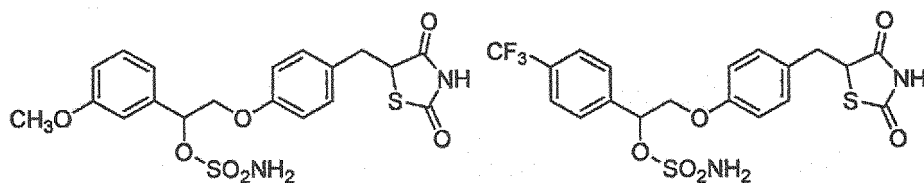


10

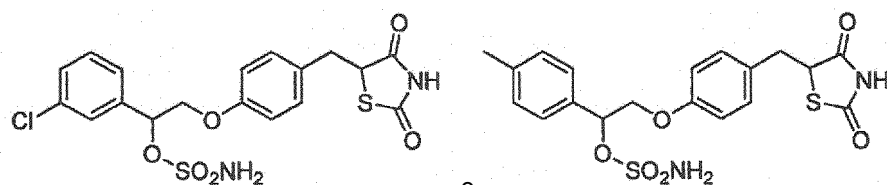
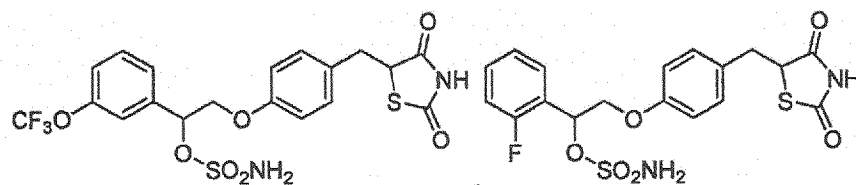
o



El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

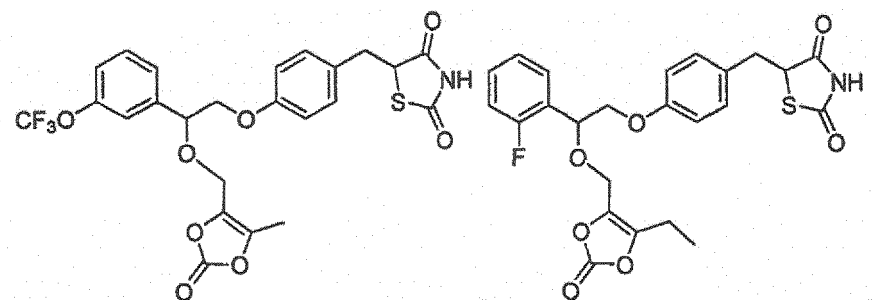
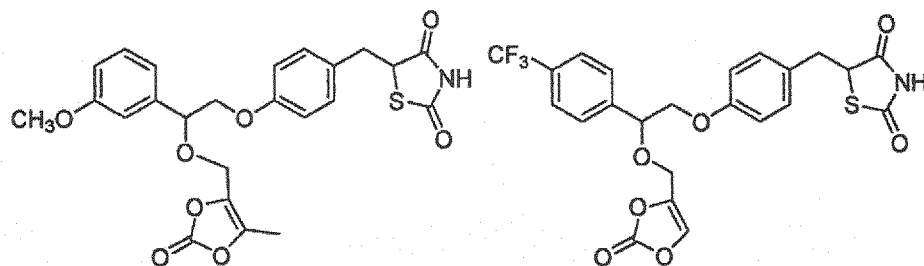


5

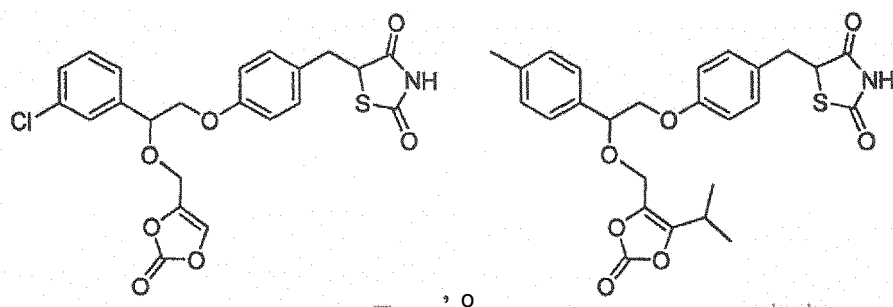


10

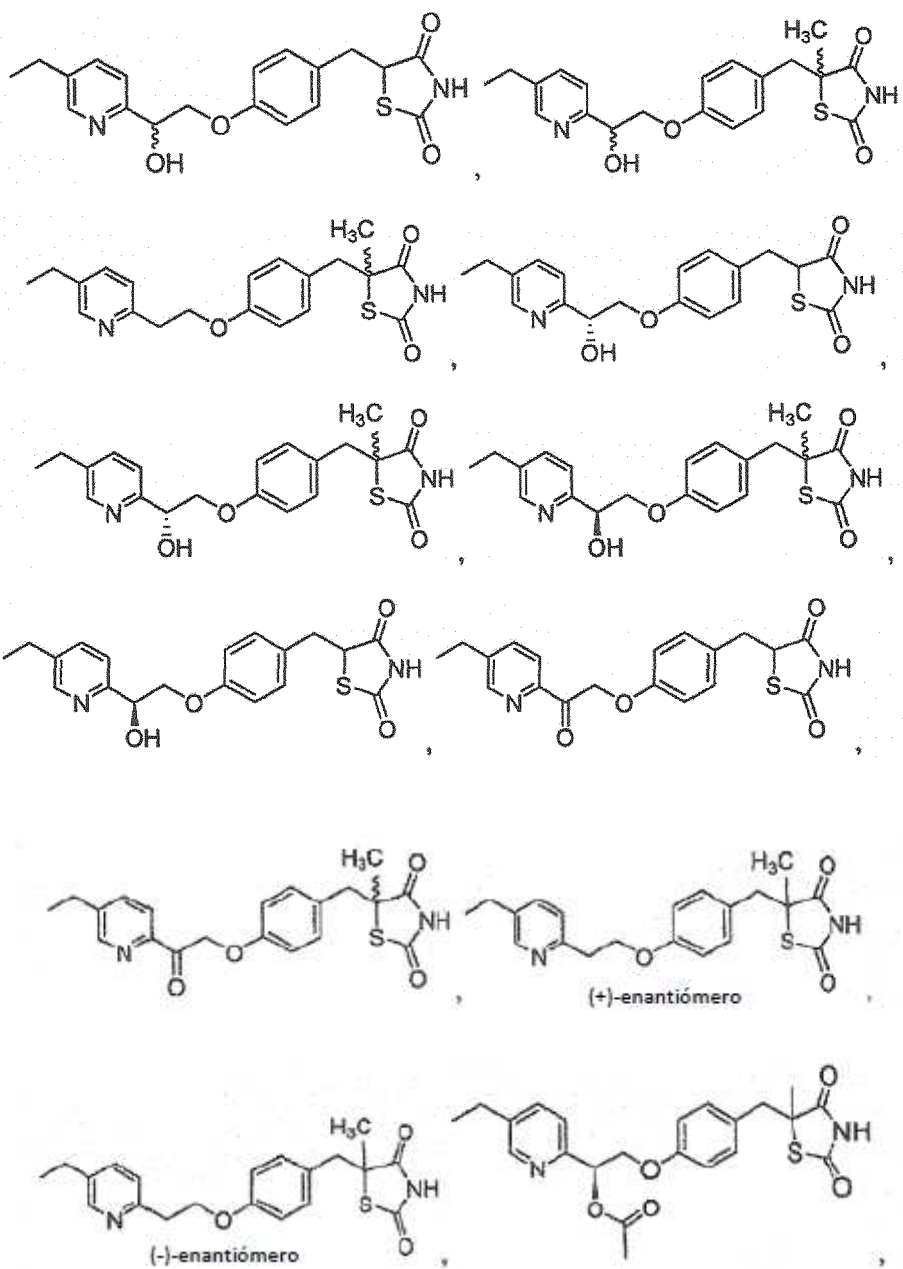
El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

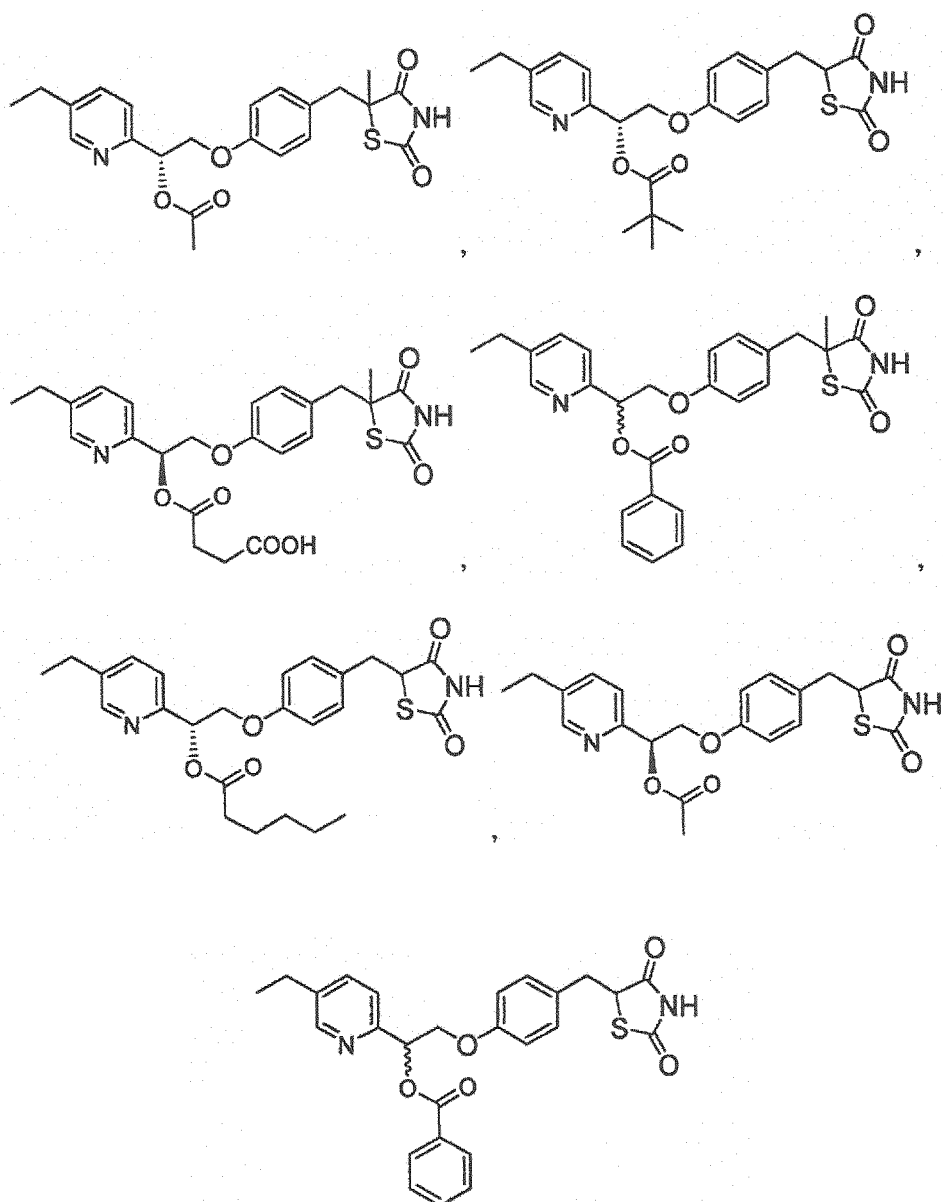


15

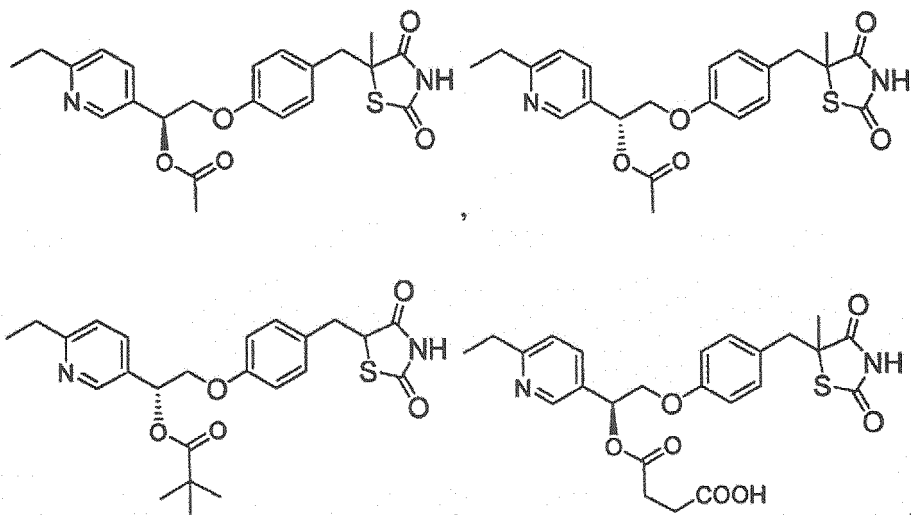


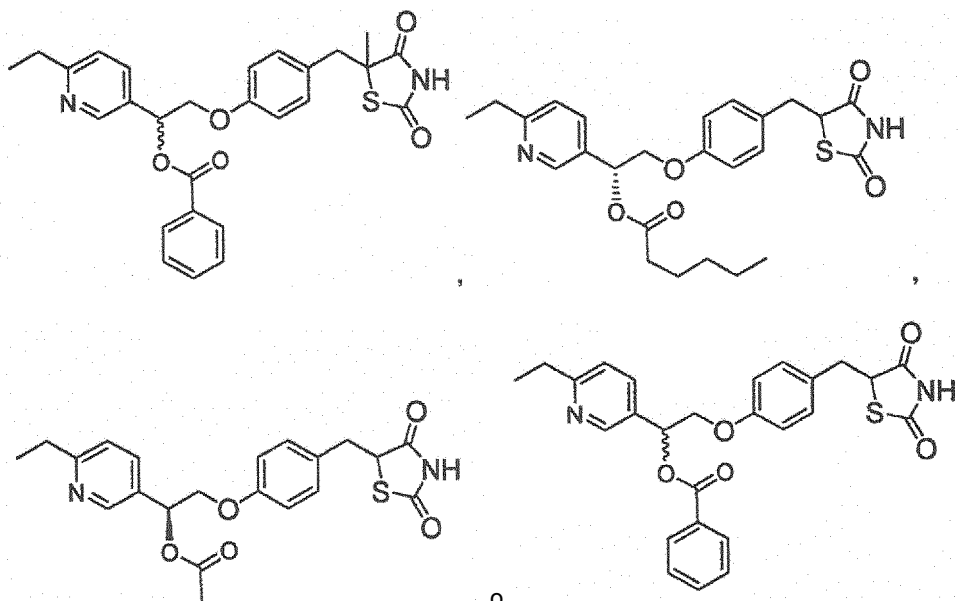
El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:





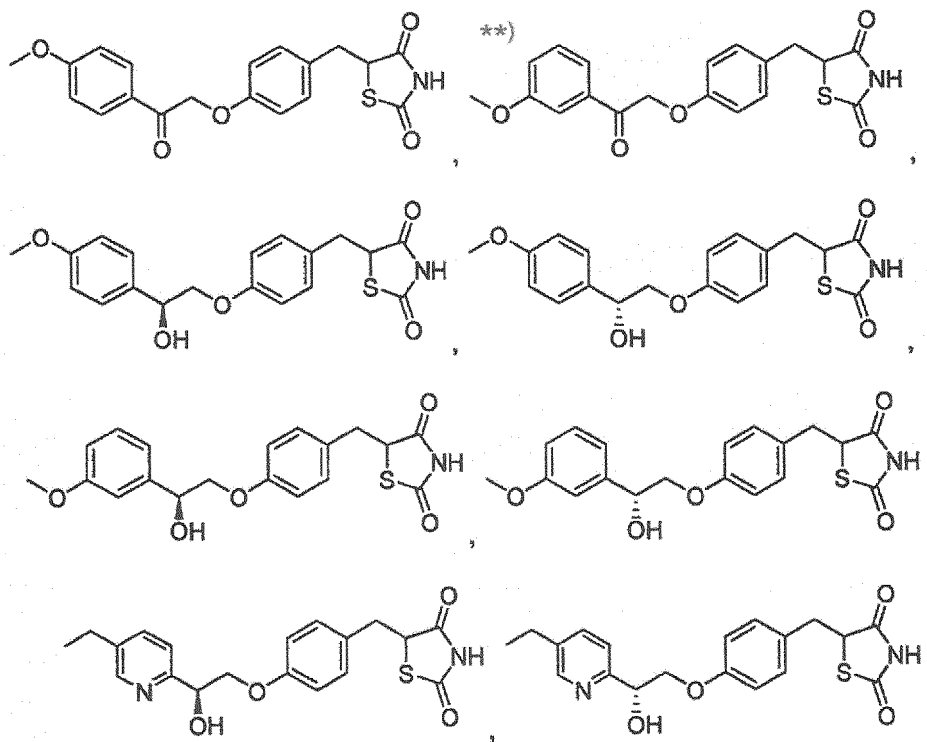
El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:





5

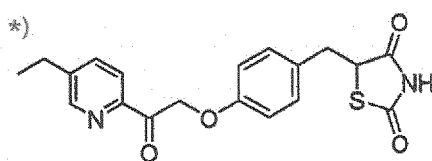
El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:



10

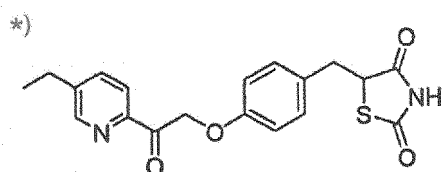
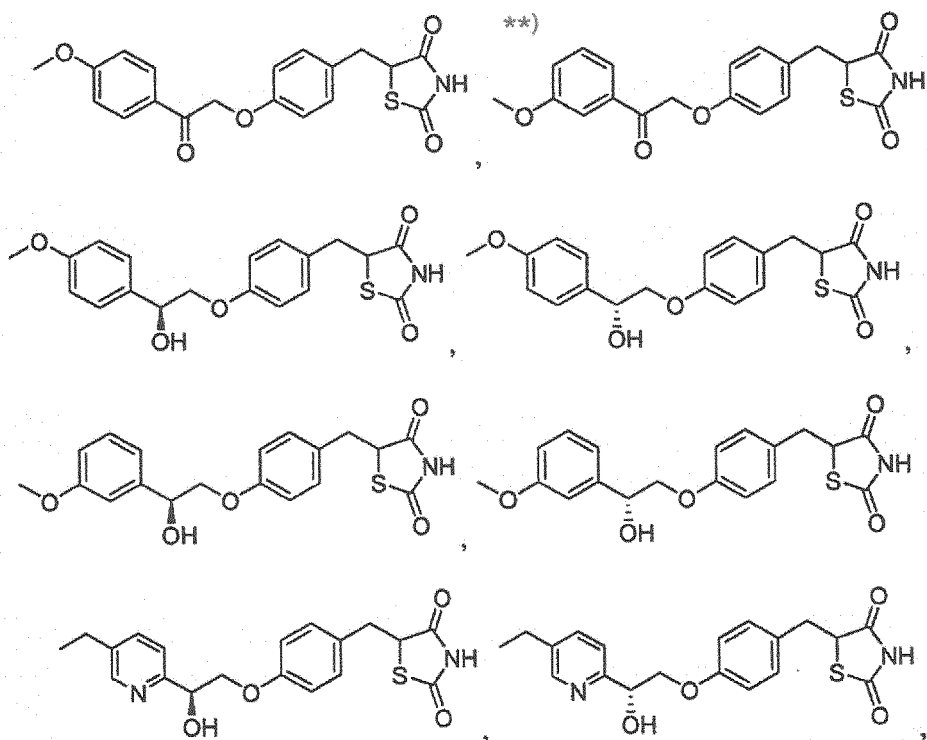
15

o **) los compuestos B

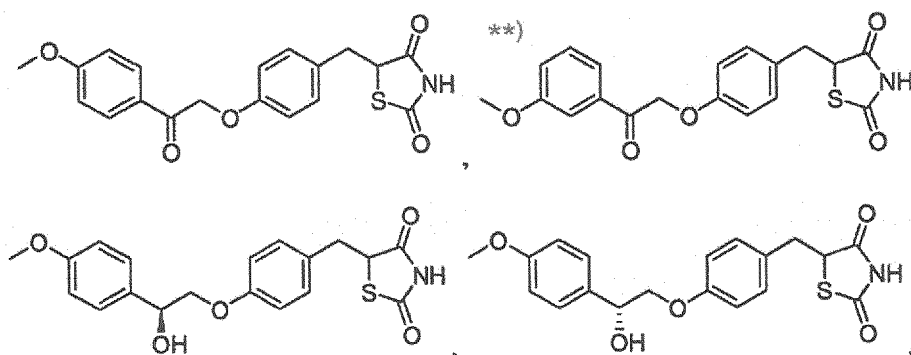


20

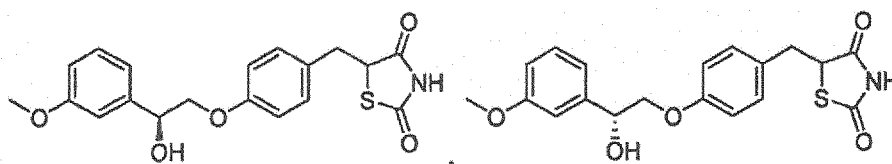
Se describe también en el presente documento una sal de cloruro de hidrógeno de un compuesto seleccionado entre:

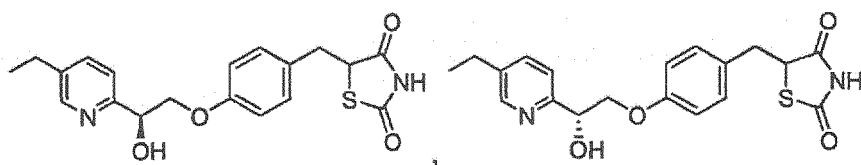


Se describe también en el presente documento una sal de sulfato de dihidrógeno de un compuesto seleccionado entre:

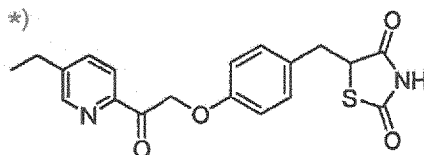


*) el compuesto A **) el compuesto B



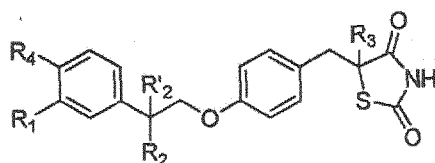


o

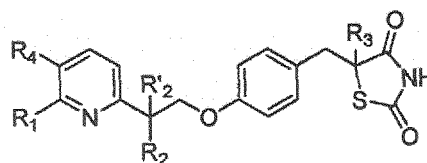


5

Se describe también en el presente documento una sal de cloruro de hidrógeno de un compuesto de Fórmula IIIA o IIIB:



IIIA

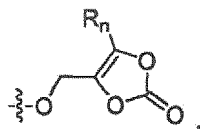


IIIB

10

en la que cada uno de R_1 y R_4 se selecciona independientemente entre H, halo, alifático, y alcoxi, en la que el hidrocarburo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; R'_2 es H y R_2 es H, halo, hidroxilo, o hidrocarburo alifático, -O-acilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂, -O-P(O)(OR_n)₂, opcionalmente sustituido, o

15

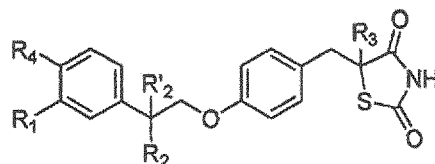


donde cada R_m es independientemente alquilo C₁₋₆, cada R_n es independientemente alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R_2 y R'_2 juntos pueden formar oxo; y R_3 es H o alquilo C₁₋₃.

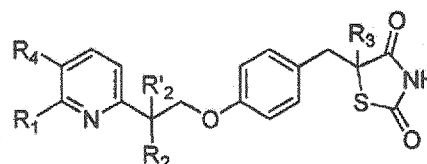
20

Se describe también en el presente documento una sal de sulfato de dihidrógeno de un compuesto de Fórmula IIIA o IIIB:

25



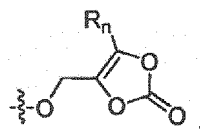
IIIA



IIIB

*) el compuesto A en el que cada uno de R_1 y R_4 se selecciona independientemente entre H, halo, alifático, y alcoxi, en la que el hidrocarburo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; R'_2 es H y R_2 es H, halo, hidroxilo, o hidrocarburo alifático, -O-acilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂, -O-P(O)(OR_n)₂, opcionalmente sustituido, o

30

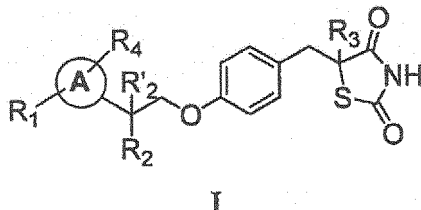


donde cada R_m es independientemente alquilo C₁₋₆, cada R_n es independientemente alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, o

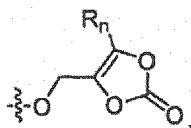
35

fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R_2 y R'_2 juntos pueden formar oxo; y R_3 es H o alquilo C_{1-3} .

Se describe también en el presente documento una sal de un metal alcalinotérreo de un compuesto de Fórmula I:



en la que cada uno de R_1 y R_4 se selecciona independientemente entre H, halo, alifático, y alcoxi, en la que el hidrocarburo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; R'_2 es H y R_2 es H, halo, hidroxilo, o hidrocarburo alifático, -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O) R_n , -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂, -O-P(O)(OR_n)₂, opcionalmente sustituido, o



donde cada R_m es independientemente alquilo C_{1-6} , cada R_n es independientemente alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R_2 y R'_2 juntos pueden formar oxo; R_3 es H o alquilo C_{1-3} ; y el anillo A es 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 en cualquier posición químicamente factible en el anillo A.

El metal alcalinotérreo puede ser potasio.

El metal alcalinotérreo puede ser también sodio.

R_3 puede ser H.

R_3 puede ser también CH₃.

R_4 puede ser H, metilo, metoxi, etoxi, -O-isopropilo, -CF₃, -OCHF₂ u -OCF₃.

R_4 puede ser también H.

R_1 puede ser H, alquilo, halo o alcoxi.

R_1 puede ser también H.

R_1 puede ser también halo.

R_1 puede ser también alquilo C_{1-3} .

El anillo A puede ser fenilo que está sustituido con grupos R_1 y R_4 en cualquier posición químicamente factible en el anillo A. En algunos ejemplos, el anillo A puede ser fenilo, y uno de R_1 o R_4 puede estar unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos, el anillo A puede ser fenilo, y uno de R_1 o R_4 puede estar unido a la posición meta del anillo A. En algunos ejemplos, R_1 puede estar unido a la posición para o meta del anillo A. Y, en algunos ejemplos, R_1 puede ser F o Cl, cualquiera de los cuales puede estar unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos, R_1 puede ser alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, -O-isopropilo, butoxi, u -O-tercbutilo) que puede estar unido a la posición para o meta del anillo A. En otros ejemplos, el anillo A puede ser fenilo, y R_1 puede estar unido a la posición meta u orto del anillo de fenilo. Por ejemplo, el anillo A puede ser fenilo, y R_1 puede estar unido a la posición orto del anillo de fenilo. En algunos casos, el anillo A puede ser fenilo, y R_1 puede ser metoxi, etoxi, u -O-isopropilo, cualquiera de los cuales puede estar unido a la posición orto del anillo A. En otros casos, R_1 puede ser -CF₃, -OCHF₂ u -OCF₃.

El anillo A puede ser piridin-2-ilo opcionalmente sustituido o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con grupos R_1 y R_4 en cualquier posición químicamente factible en el anillo A. En algunos ejemplos, el anillo A puede ser piridin-2-ilo, y uno de R_1 o R_4 puede estar unido a la posición 5 del anillo. En otros ejemplos, el anillo A puede ser piridin-3-ilo, y uno de R_1 o R_4 puede estar unido a la posición 6 del anillo. En

algunos ejemplos, el anillo A can be piridin-2-ilo, y R₁ puede estar unido en la posición 5 del anillo. Por ejemplo, el anillo A puede ser piridin-2-ilo, y R₁ puede ser alcoxi, cualquiera de los cuales puede estar unido a la posición 5 del anillo A. En otros casos, el anillo A puede ser piridin-2-ilo, y R₁ puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o tercbutilo, cualquiera de los cuales puede estar unido en la posición 5 del anillo A.

5

R'₂ puede ser H.

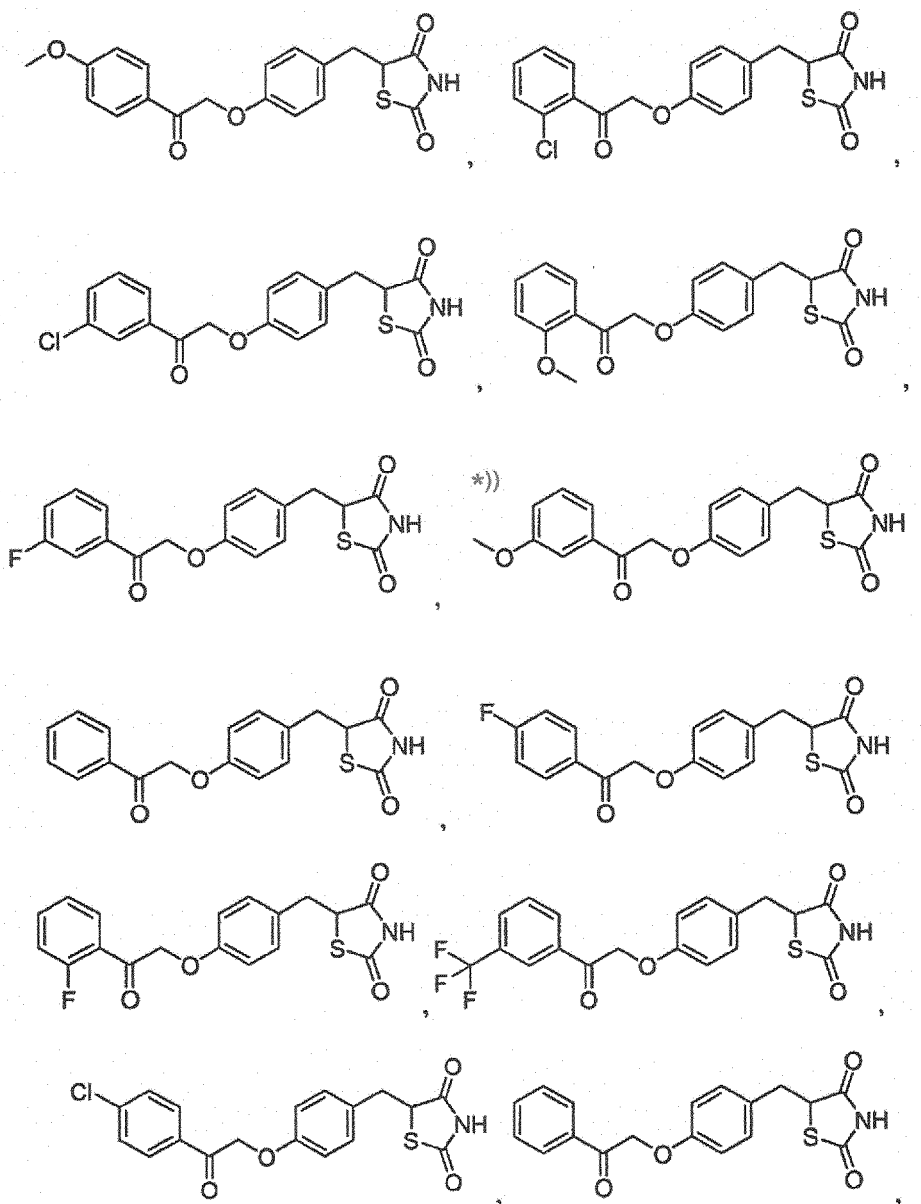
R₂ puede ser hidroxilo.

10 R₂ puede también ser -O-acilo, -O-aróilo, u -O-heteroaróilo.

R₂ y R'₂ pueden formar juntos oxo.

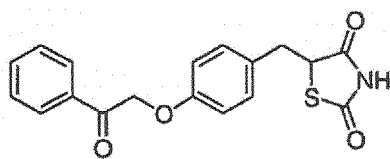
El compuesto de Fórmula I puede ser uno seleccionado entre:

15

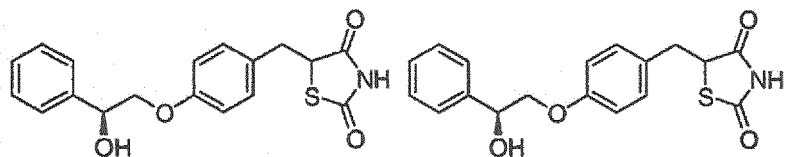


20

o

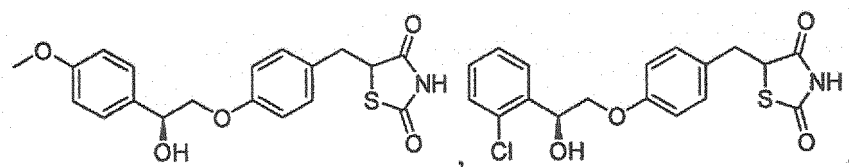


El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

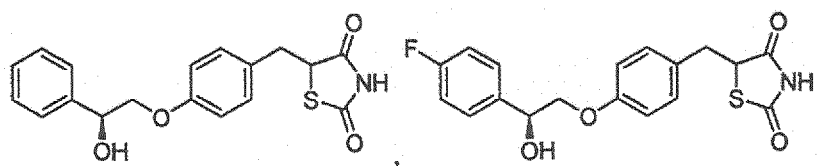
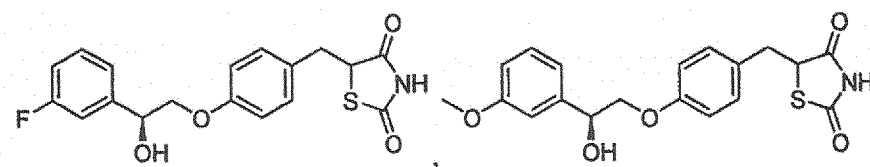
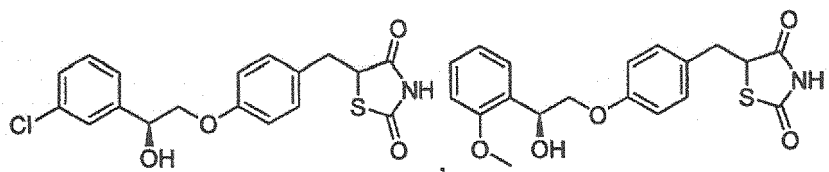


5

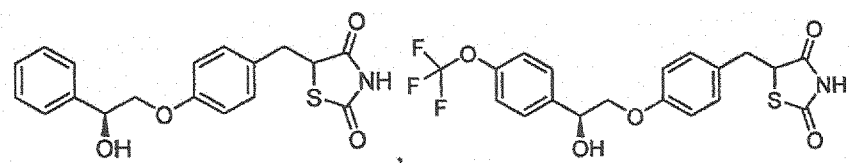
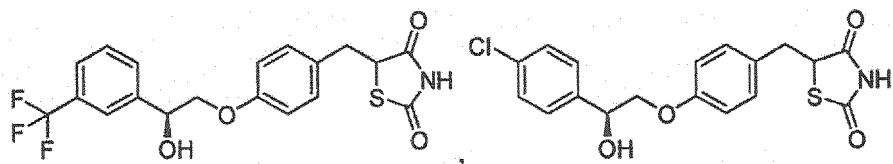
*) el compuesto B



10

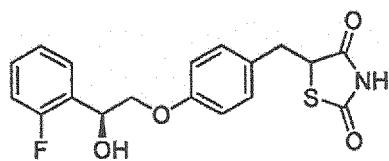


15

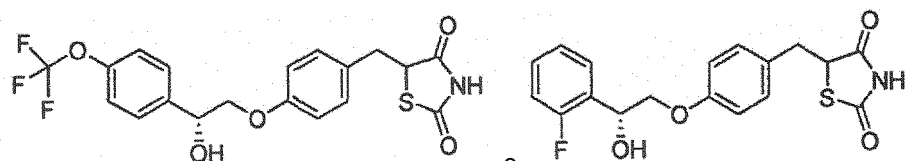
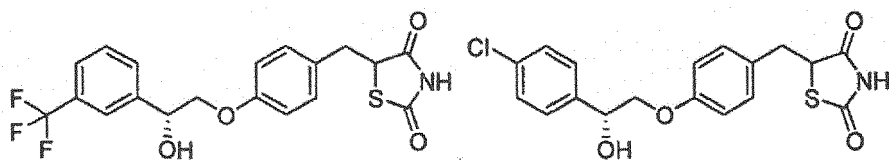
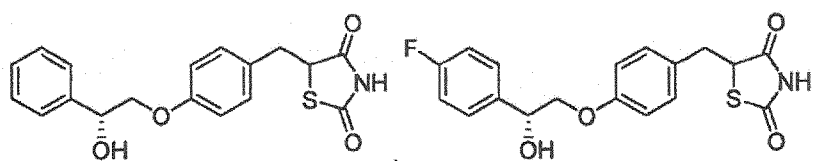
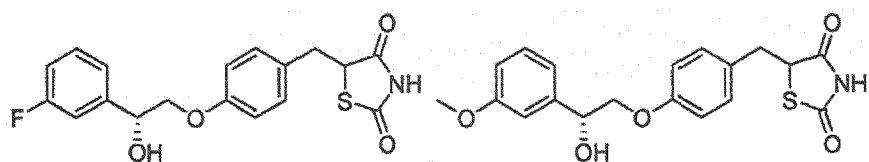
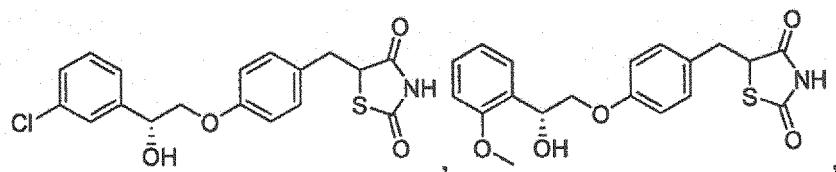
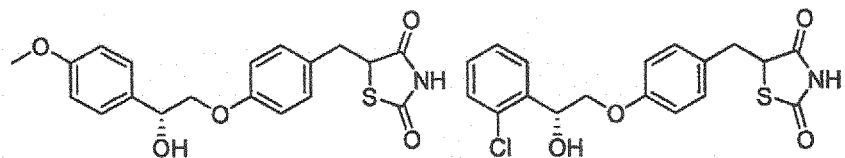


20

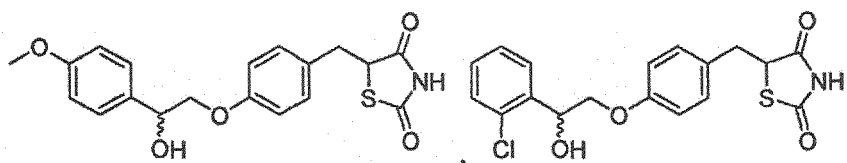
o

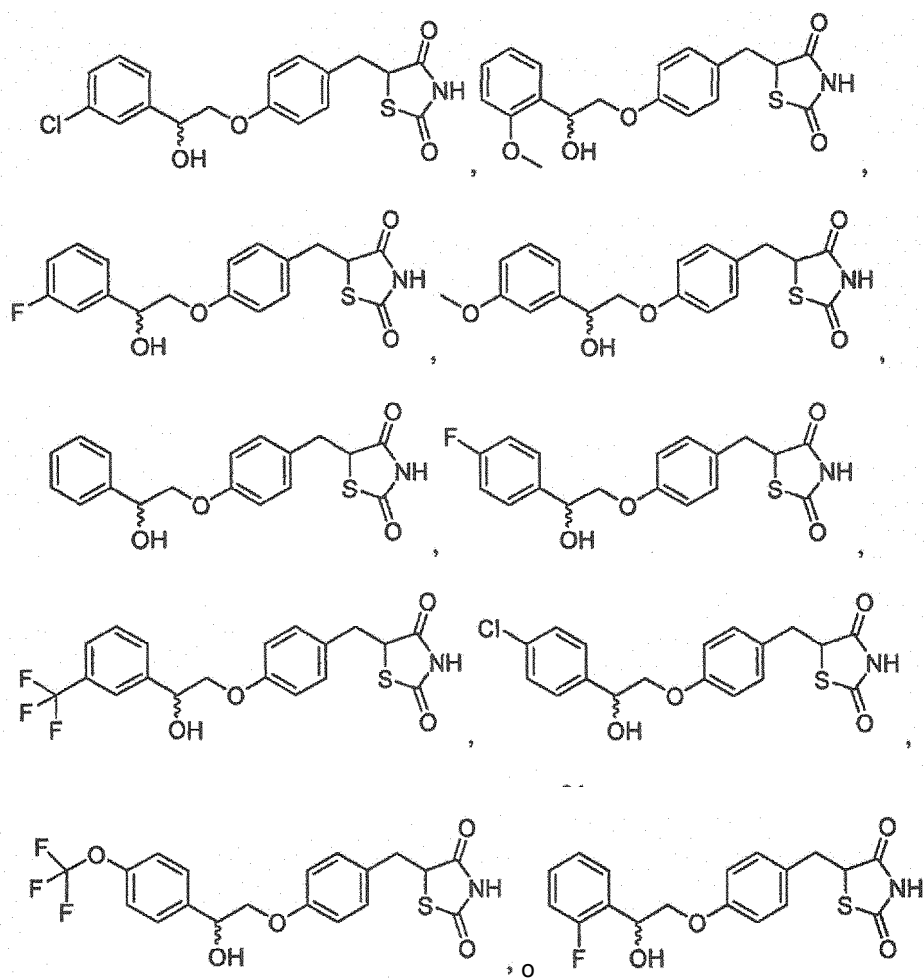


El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

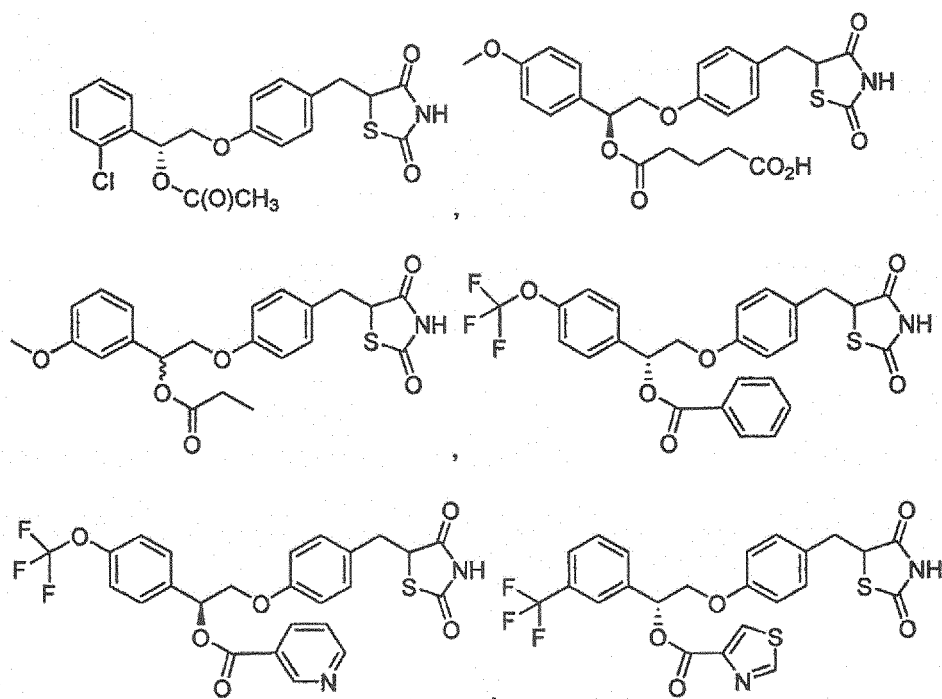


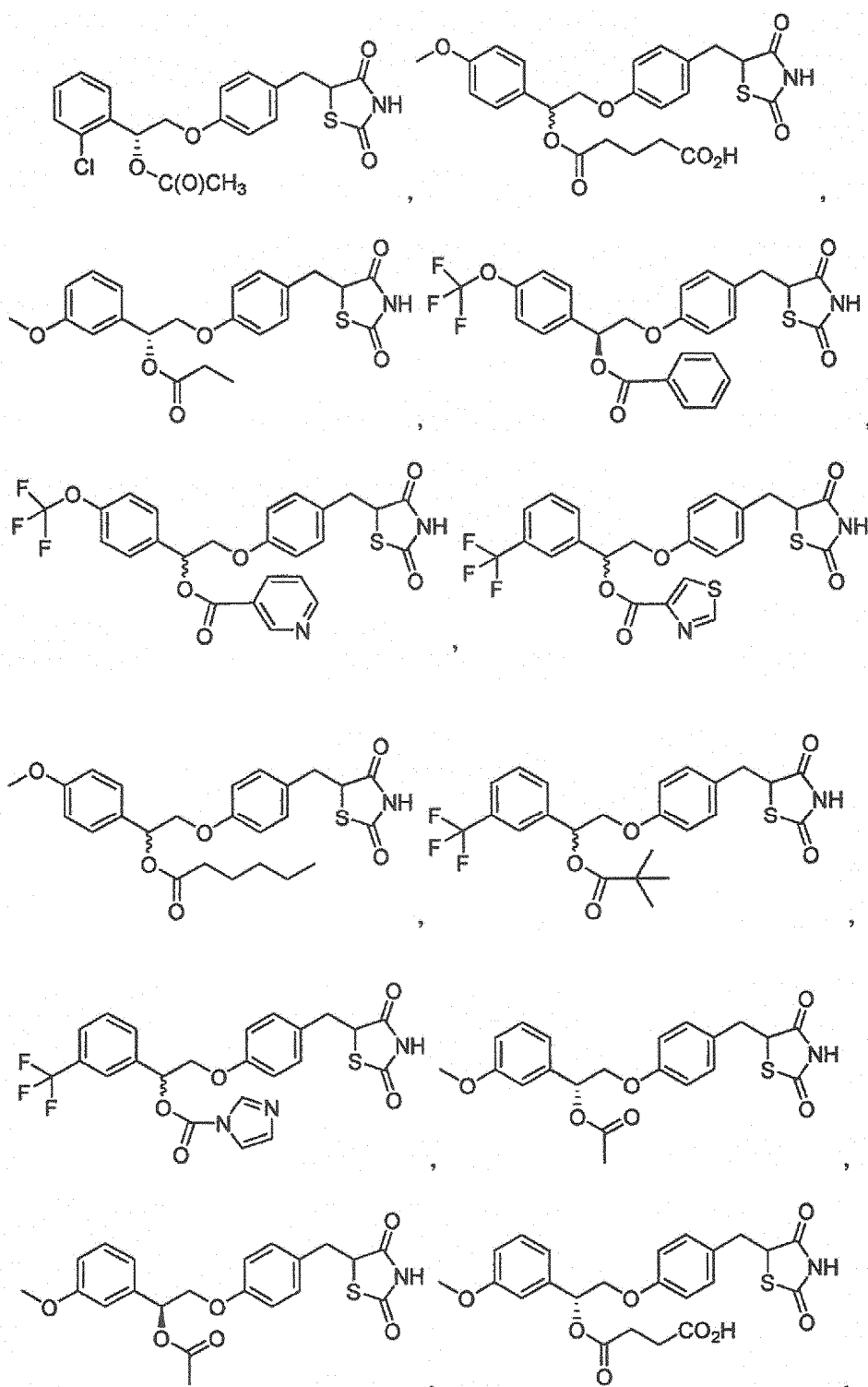
El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre.:

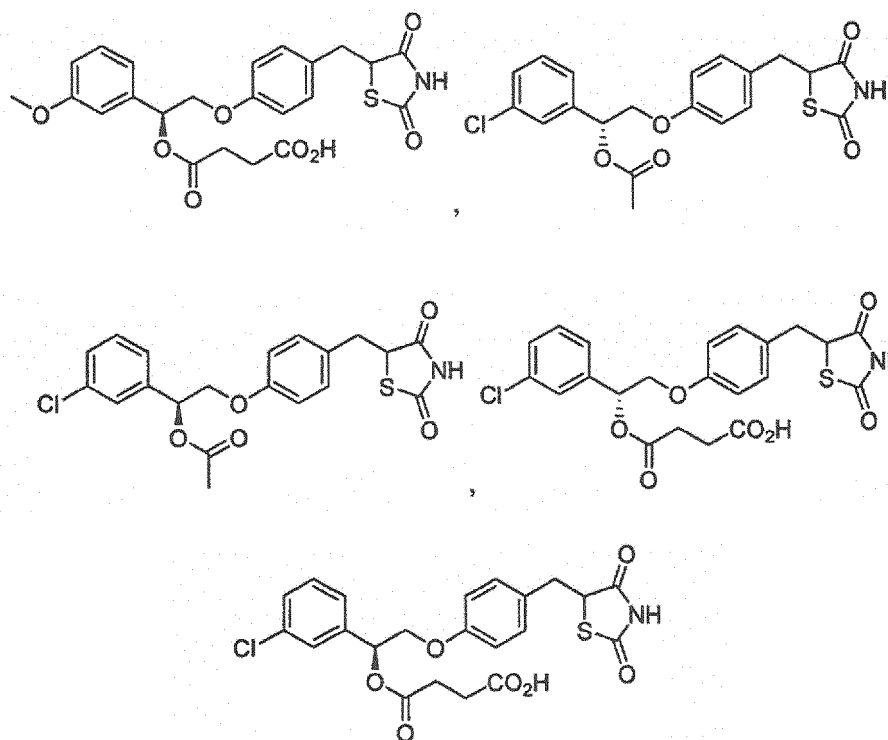




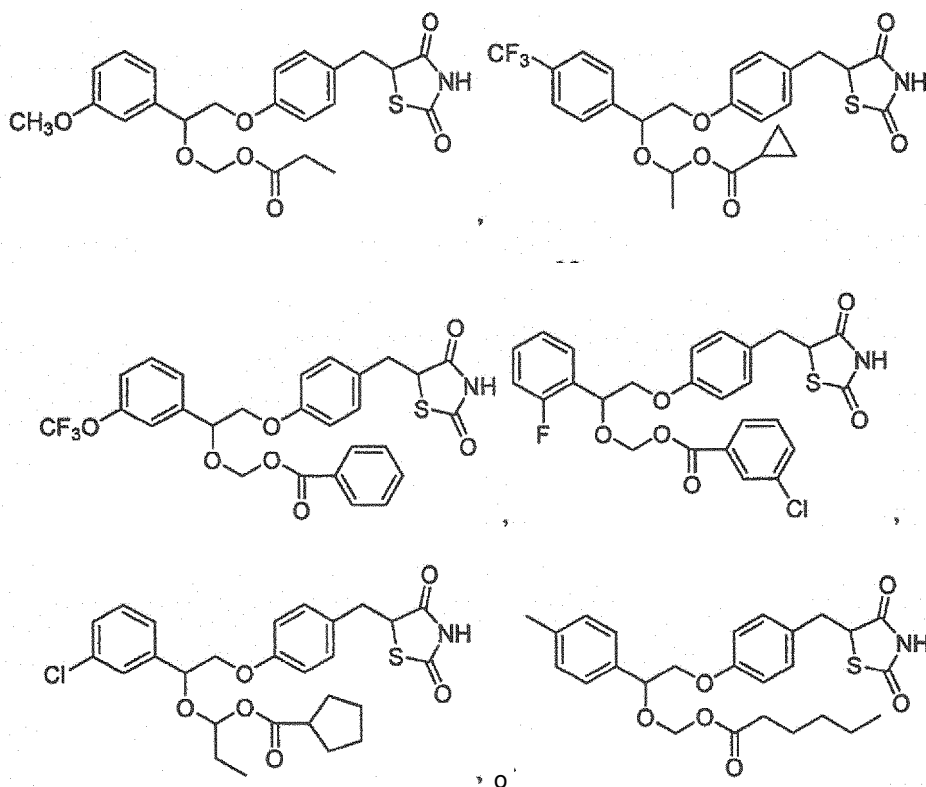
El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:





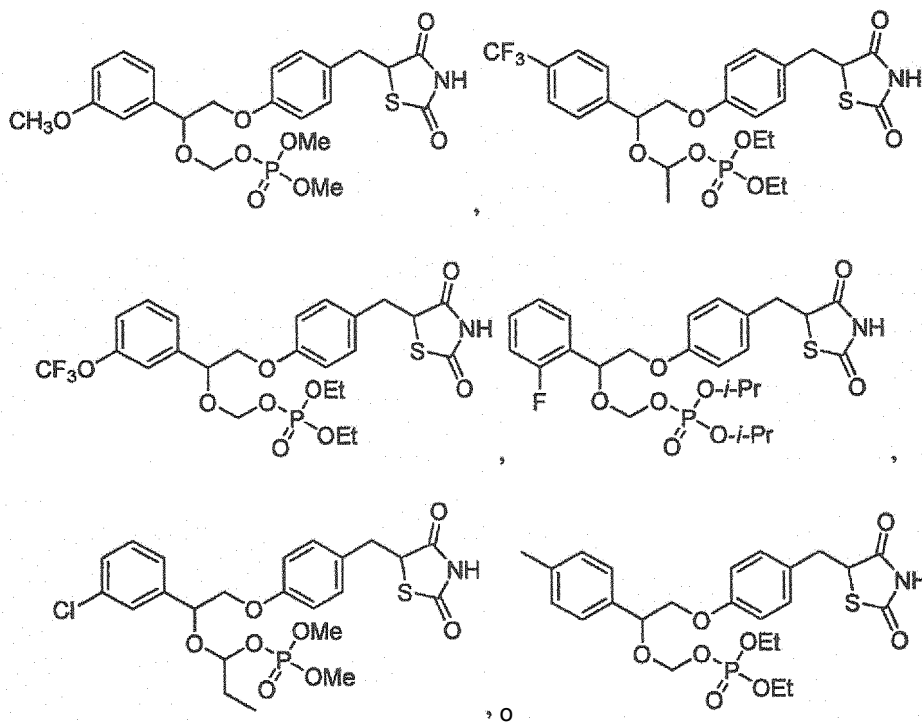


5 El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

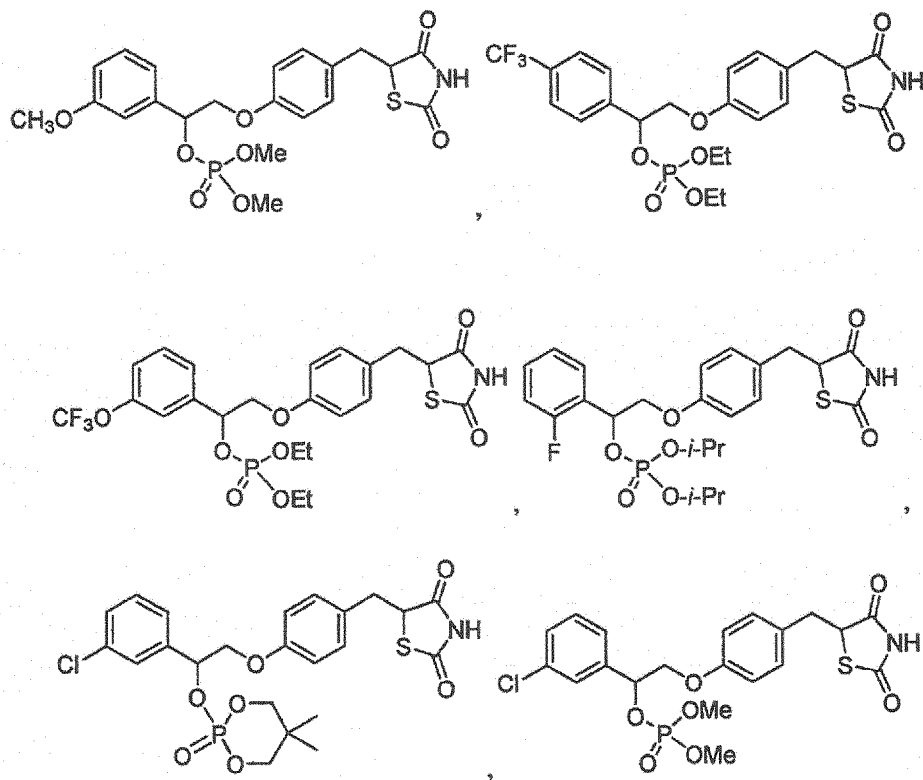


10

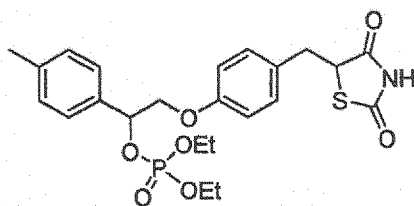
El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre.:



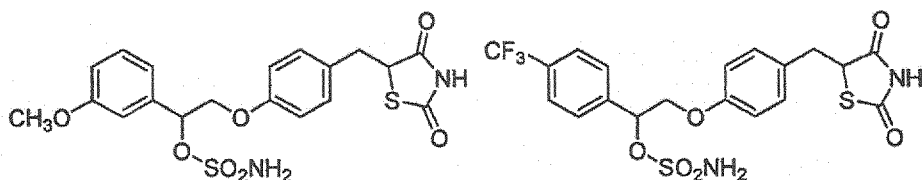
El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:



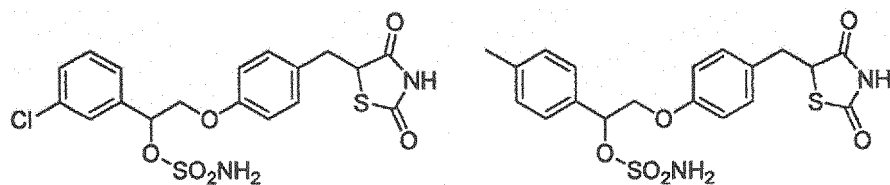
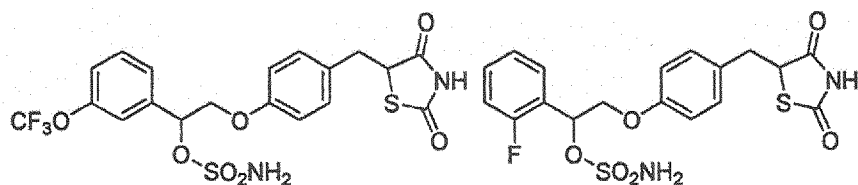
15 o



El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

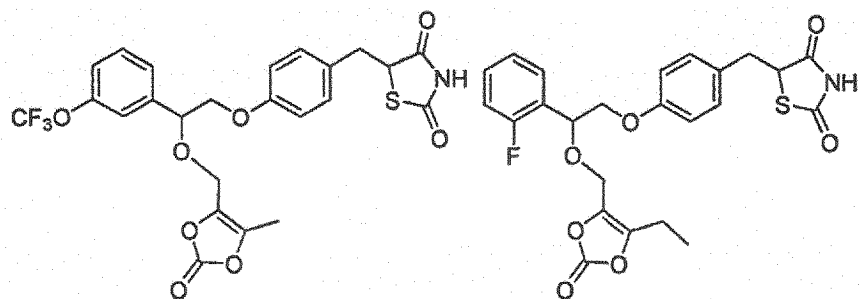
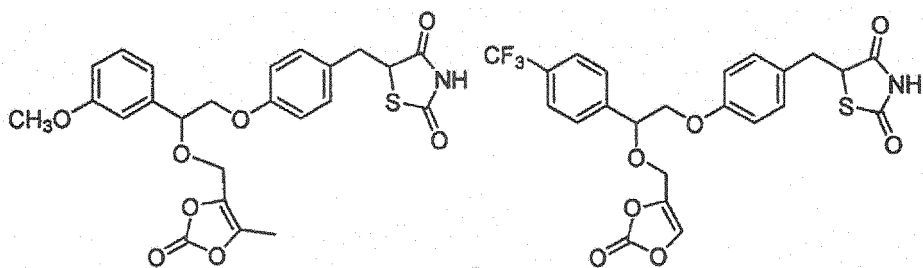


5

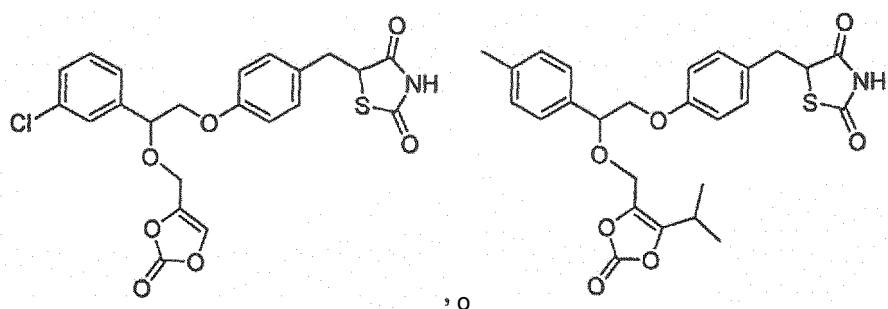


10

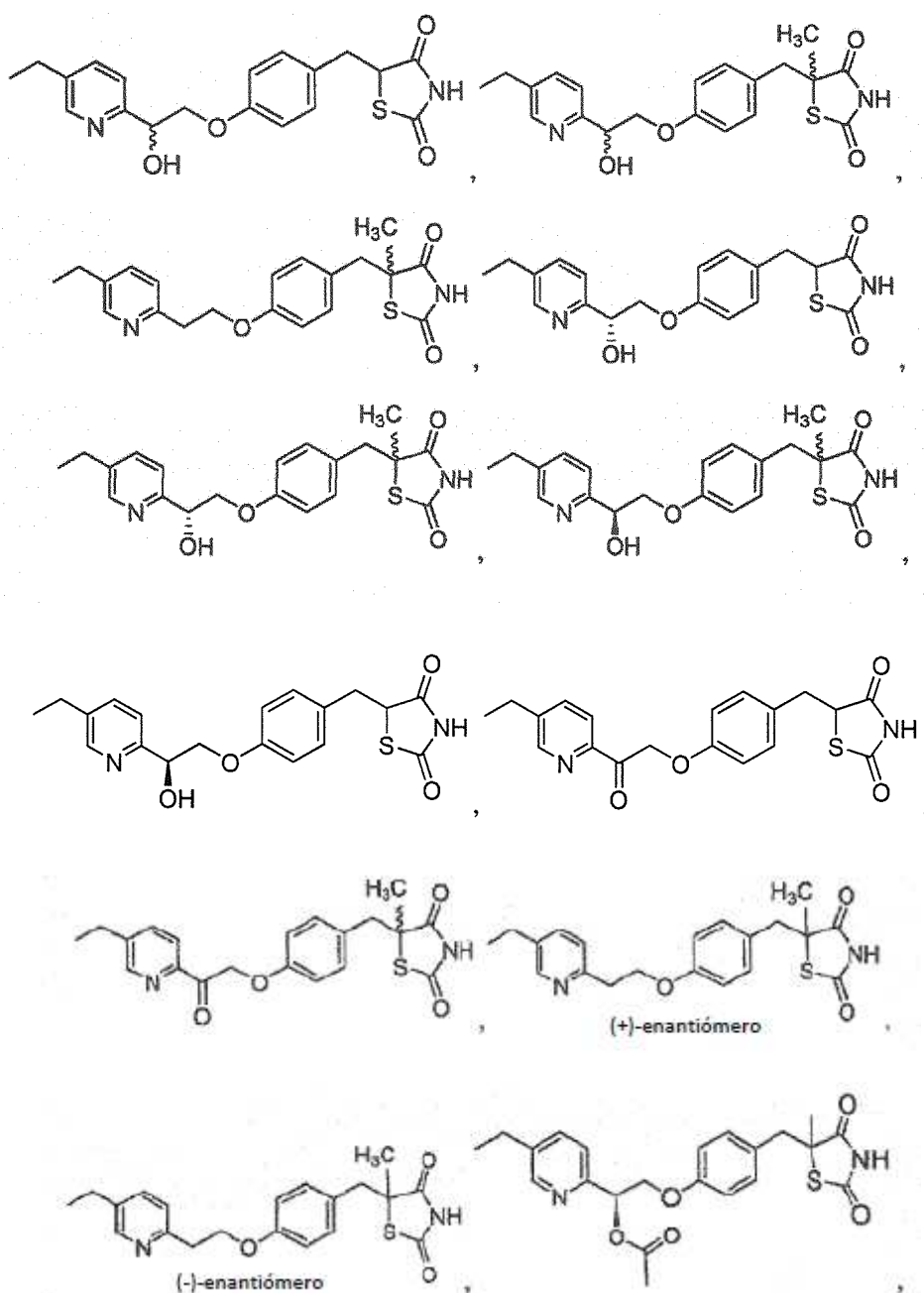
El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

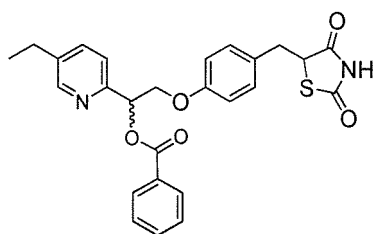
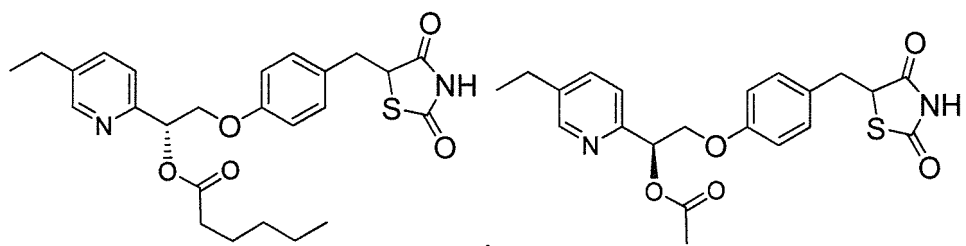
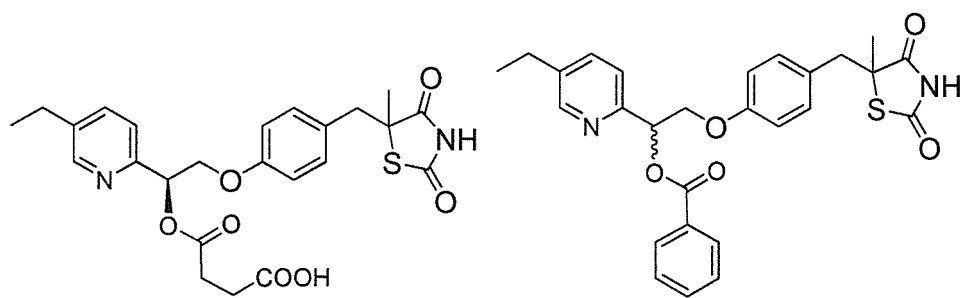
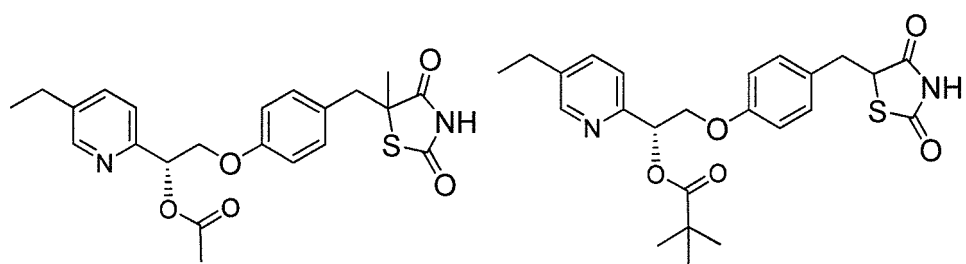


15

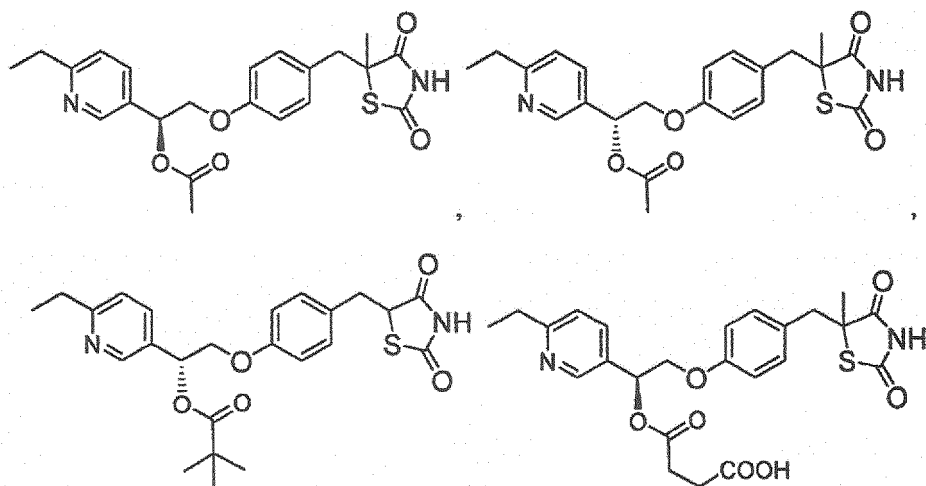


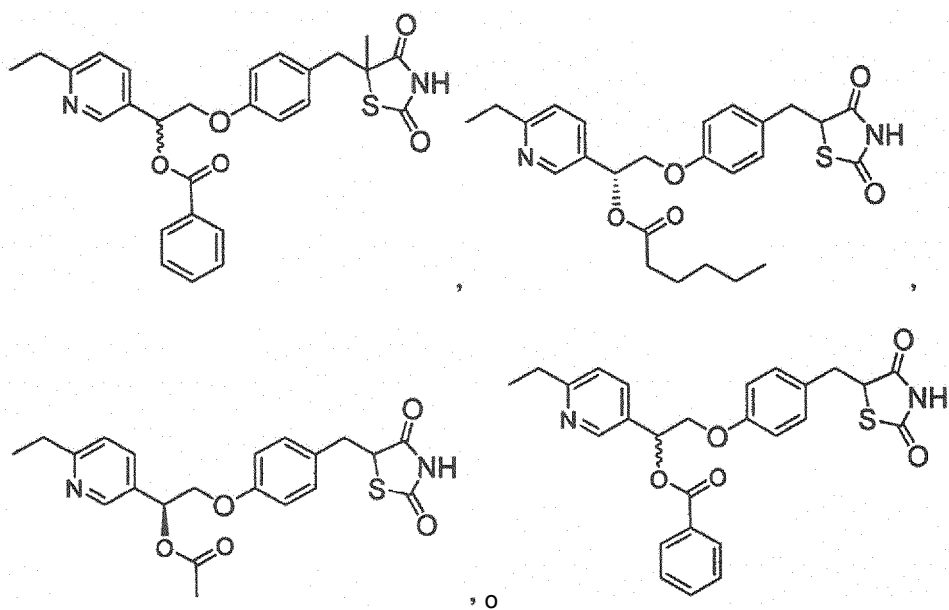
El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:



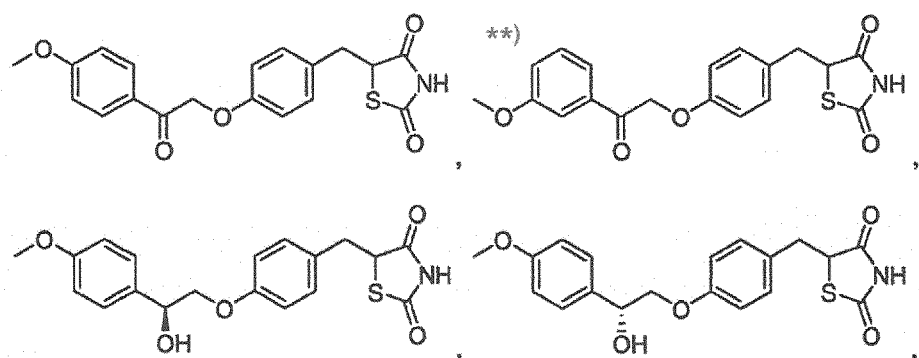


El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:

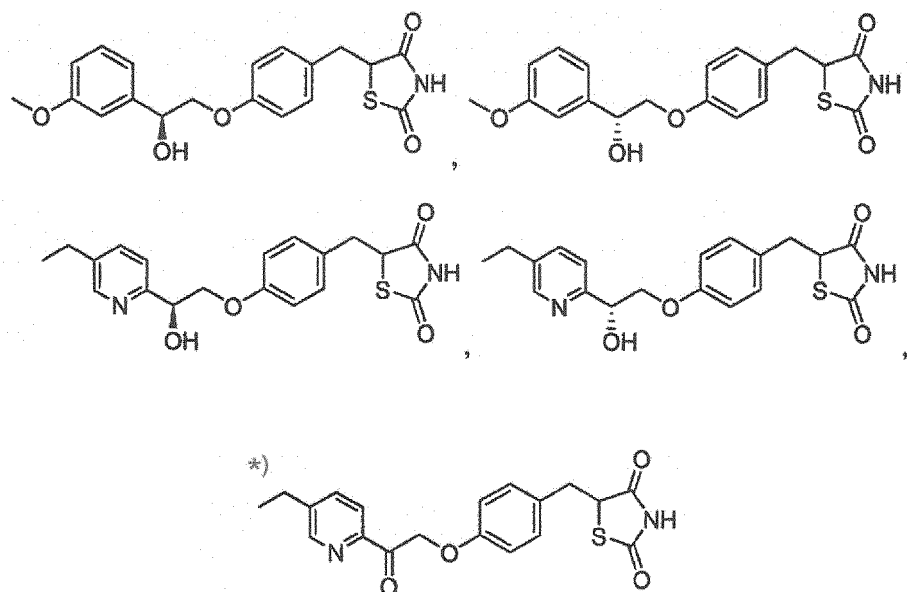




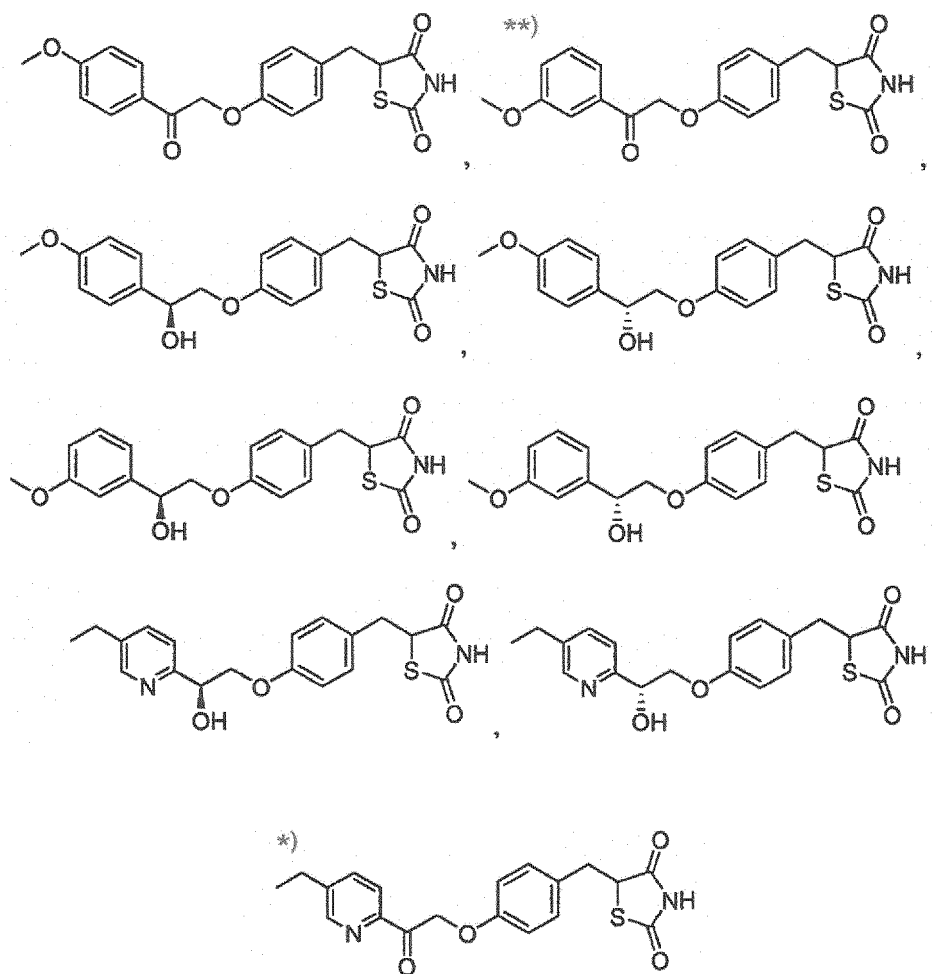
5 El compuesto de Fórmula I puede ser también uno seleccionado entre:



*) el compuesto B



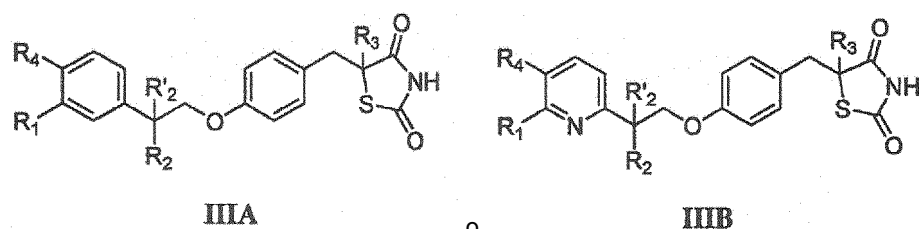
20 Se describe también en el presente documento una sal de metal alcalinotérreo de un compuesto seleccionado entre:



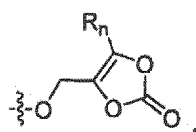
*) el compuesto A

**) el compuesto B

Se describe también en el presente documento una sal de metal alcalinotérreo de un compuesto de Fórmula IIIA o IIIB:



en la que cada uno de R_1 y R_4 se selecciona independientemente entre H, halo, alifático, y alcoxi, en la que el hidrocarburo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo; R'_2 es H y R_2 es H, halo, hidroxilo, o hidrocarburo alifático, -O-acilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂, -O-P(O)(OR_n)₂, opcionalmente sustituido, o



donde cada R_m es independientemente alquilo C₁₋₆, cada R_n es independientemente alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R_2 y R'_2 juntos pueden formar oxo; y R_3 es H o alquilo C₁₋₃.

El metal alcalinotérreo puede ser sodio.

El metal alcalinotérreo puede ser también potasio.

5 Breve descripción de los dibujos

La divulgación se describirá ahora, a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos que se adjuntan, en los que:

- 10 La Figura 1 es el modelo XRPD de una sal de sodio de un compuesto de Fórmula I;
La Figura 2 es una gráfica de peso (%) como una función de la temperatura de una sal de sodio de un compuesto de Fórmula I bajo análisis termogravimétrico;
La Figura 3 es una gráfica de flujo térmico como una función de la temperatura de una sal de sodio de un compuesto de Fórmula I bajo análisis DSC;
- 15 La Figura 4 es una gráfica de cambio de peso (%) como una función del porcentaje relativo de humedad de una sal de sodio de un compuesto de Fórmula I bajo análisis de sorción de humedad;
La Figura 5 es un modelo XRPD de una sal de potasio de un compuesto de Fórmula I;
La Figura 6 es una gráfica de peso (%) como una función de la temperatura de una sal de potasio de un compuesto de Fórmula I bajo análisis termogravimétrico;
- 20 La Figura 7 es una gráfica de flujo térmico como una función de la temperatura de una sal de potasio de un compuesto de Fórmula I bajo análisis DSC;
La Figura 8 es una gráfica de cambio de peso (%) como una función del porcentaje de humedad relativa de una sal de potasio de un compuesto de Fórmula I bajo análisis de sorción de humedad;
La Figura 9 es una gráfica que compara la biodisponibilidad del Compuesto A y su metabolito con las sales de sodio del mismo;
- 25 La Figura 10 es una gráfica del área bajo la curva (ABC) del Compuesto B y sus sales metálicas;
La Figura 11 es una gráfica de la concentración de glucosa como una función de la dosificación del Compuesto A o una sal de sodio del mismo en un modelo de ratón;
La Figura 12 es un espectro de RMN ¹H de 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)bencil)-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Compuesto A);
- 30 La Figura 13 es un espectro de RMN ¹H de la cafeína; y
La Figura 14 es un espectro de RMN ¹H de un cocrystal ilustrativo de 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)bencil)-1,3-tiazolidina-2,4-diona y cafeína.

35 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una sal de sodio del Compuesto A o una sal de potasio del Compuesto B. Se describe también en el presente documento una sal de un compuesto ahorrador de PPAR γ , tal como un compuesto de Fórmula I. dichas sales son útiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes,

40 y trastornos neurodegenerativos.

I. DEFINICIONES

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

- 45 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, 75^a Ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.
- 50

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran generalmente, o como se ilustra por las clases, subclases, y especies concretas de la invención.

- 55 Como se usa en la presente memoria, el término "alifático" abarca los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se muestra a continuación.

- 60 Como se usa en el presente documento, un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-12 (por ejemplo, 1-8, 1-6, o 1-4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, 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, hidrocarburo cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], hidrocarburo heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático), carbonilo (cicloalifático), o carbonilo (heterocicloalifático)], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino,
- 65

arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático, o amino heterocicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO₂] sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, hidrocarburo oxicicloalifático, hidrocarburo oxiheterocicloalifático, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcocixarbonilo, alquilcarboniloxi, o hidroxi. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilos sustituidos incluyen carboxialquilo (tal como HOOC-alquilo, alcocixarbonilalquilo, y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcocixalquilo, acilalquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tal como (alquil-SO₂-amino)alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, alquilo(cicloalifático), o haloalquilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquenilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6, o 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Al igual que un grupo alquilo, un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquenilo incluyen, aunque no de forma limitativa, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, y 2-hexenilo. Un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, hidrocarburo cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], hidrocarburo heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, carbonilo (alifático), carbonilo (cicloalifático), o carbonilo (heterocicloalifático)], 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, alquil-SO₂ cicloalifático-SO₂-, o aril-SO₂-], sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, hidrocarburo oxicicloalifático, hidrocarburo oxiheterocicloalifático, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcocixarbonilo, alquilcarboniloxi, o hidroxi. Sin limitación, algunos ejemplos de alquenos sustituidos incluyen cianoalquenilo, alcocixalquenilo, acilalquenilo, hidroxialquenilo, aralquenilo, (alcoxiaril)alquenilo, alquenal (sulfonilamino) (tal como (alquil-SO₂-amino)alquenilo), aminoalquenilo, amidoalquenilo, alquenilo (cicloalifático), o haloalquenilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquinilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6, o 2-4) átomos de carbono y has al menos un triple enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, aunque no de forma limitativa, propargilo y butinilo. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como aroilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxi, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático o sulfanilo cicloalifático], sulfinilo [por ejemplo, sulfinilo alifático o sulfinilo cicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, hidrocarburo alifático-SO₂-amino alifático-SO₂-, o hidrocarburo cicloalifático-SO₂-], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, alcocixarbonilo, alquilcarboniloxi, hidrocarburo cicloalifático, hidrocarburo heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, carbonilo (cicloalifático) o carbonilo (heterocicloalifático)], amino [por ejemplo, amino alifático], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, hidrocarburo oxi(cicloalifático), hidrocarburo oxi(heterocicloalifático), o (heteroaril)alcoxi.

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

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

Como se usa en el presente documento, un grupo "arilo" utilizado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo" se refiere a monocíclico (por ejemplo, fenilo); bicíclico (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y los sistemas de anillos tricíclicos (por ejemplo, fluorenil tetrahidrofluorenilo, o tetrahidroantraceno) 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 benzofusionados de 2-3 miembros. Por ejemplo, un grupo benzofusionado incluye fenilo fusionado con dos o más restos carbocíclicos C₄₋₈. Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes incluyendo alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo]; hidrocarburo cicloalifático; hidrocarburo alifático (cicloalifático); hidrocarburo heterocicloalifático; hidrocarburo alifático (heterocicloalifático); arilo; heteroarilo; alcoxi; hidrocarburo oxi(cicloalifático); hidrocarburo oxi(heterocicloalifático); ariloxi; heteroariloxi; hidrocarburo oxi(aralifático); hidrocarburo oxi(heteroaralifático); aroilo; heteroaroiilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzofusionado); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo(alifático); carbonilo (cicloalifático); carbonilo (alifático(cicloalifático)); carbonilo (aralifático); carbonilo (heterocicloalifático); carbonilo (alifático(heterocicloalifático)); o carbonilo (heteroaralifático)]; sulfonilo [por ejemplo, hidrocarburo alifático-SO₂- o amino-SO₂-]; sulfonilo [por ejemplo, hidrocarburo alifático-S(O)- o hidrocarburo cicloalifático-S(O)-]; sulfanilo [por ejemplo, alifático-S-]; ciano; halo; hidroxi; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un arilo puede estar no sustituido.

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

Como se usa en el presente documento, un grupo "aralifático" tal como un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo arilo. Se definen en el presente documento "alifático," "alquilo," y "arilo". Un ejemplo de un grupo aralifático tal como un grupo aralquilo es bencilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo arilo. "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], hidrocarburo 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, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o heteroaralquilcarbonilamino], ciano, halo, hidroxi, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

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

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 muestra a continuación.

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

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 tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopentenilo, 1,4-ciclohexa-di-enilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, hexahidro-indenilo, octahidro-naftilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, biciclo[2.2.2]octenilo, o biciclo[3.3.1]nonenilo.

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalifático" abarca un grupo heterocicloalquilo y un grupo heterocicloalquénilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se muestra a continuación.

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

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

Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquénilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como fósforo, hidrocarburo alifático [por ejemplo, alquilo, alquénilo, o alquínilo], hidrocarburo cicloalifático, hidrocarburo alifático(cicloalifático), hidrocarburo heterocicloalifático, hidrocarburo alifático(heterocicloalifático), arilo, heteroarilo, alcóxi, hidrocarburo oxi(cicloalifático), hidrocarburo oxi(heterocicloalifático), ariloxi, heteroariloxi, hidrocarburo oxi(aralifático), hidrocarburo oxi(heteroaralifático), aroilo, heteroaróilo, amino, amido [por ejemplo, carbonilamino(alifático), carbonilamino(cicloalifático), carbonilamino (alifático(cicloalifático)), (aril)carbonilamino, carbonilamino(aralifático), carbonilamino(heterocicloalifático), carbonilamino (alifático(heterocicloalifático)), (heteroaril)carbonilamino, o carbonilamino(heteroaralifático)], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcóxicarbonilo, o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, carbonilo (cicloalifático), carbonilo (alifático(cicloalifático)), carbonilo (aralifático), carbonilo (heterocicloalifático), carbonilo(alifático(heterocicloalifático)), o carbonilo(heteroaralifático)], nitro, ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo], sulfínico [por ejemplo, alquilsulfínico], sulfanilo [por ejemplo, alquilsulfanilo], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamóilo, sulfamida, oxo, o carbamóilo.

Un grupo "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico que tiene 4 a 15 átomos en el anillo en el que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos) y en el que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos es aromático. Un grupo heteroarilo incluye un sistema de anillo benzofusionado que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo benzofusionado incluye benzofusionado 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 azetidínico, 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, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purilo, cinnolilo, quinolilo, quinazolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo, o 1,8-naftiridilo.

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

Sin limitación, 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, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purínico, 4H-quinolizilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, 1,8-naftiridilo, o pteridilo. Los heteroarilos bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química normalizada.

A heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alquénico, o alquínico]; hidrocarburo cicloalifático; hidrocarburo alifático (cicloalifático); hidrocarburo heterocicloalifático; hidrocarburo alifático (heterocicloalifático); arilo; heteroarilo; alcóxi; hidrocarburo oxi(cicloalifático); hidrocarburo oxi(heterocicloalifático); ariloxi; heteroariloxi; hidrocarburo oxi(aralifático); hidrocarburo

oxi(heteroaralifático); aroflo; heteroaroflo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de un heteroarilo cíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo alifático; carbonilo (cicloalifático); carbonilo (alifático(cicloalifático)); carbonilo (aralifático); carbonilo (heterocicloalifático); carbonilo (alifático(heterocicloalifático)); o carbonilo (heteroaralifático)]; sulfonilo [por ejemplo, sulfonilo o aminosulfonilo alifático]; sulfinilo [por ejemplo, sulfinilo alifático]; sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático]; nitro; ciano; halo; hidroxí; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un heteroarilo puede estar no sustituido.

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

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

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

Como se usa en el presente documento, "resto cíclico" y "grupo cíclico" se refieren a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos incluyendo cicloalifático, hidrocarburo 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 forma de puente" se refiere a un sistema de anillo heterocicloalifático bicíclico o sistema de anillo cicloalifático bicíclico en el que los anillos están formando puentes. Los ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos de con puentes incluyen, aunque no de forma limitativa, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octilo, y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un sistema de anillo bicíclico con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroflo, heteroaroflo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxí, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, o carbamoilo.

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

Como se usa en el presente documento, un "aroilo" o "heteroarilo" se refiere a un arilo-C(O)- o un heteroarilo-C(O)-, respectivamente. La porción de arilo y heteroarilo del aroilo o heteroarilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente.

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

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

aralifáticos, hidrocarburo heterocicloalifático, heteroarilo, o hidrocarburo heteroaralifático.

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

5 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 $-\text{CF}_3$.

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

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

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

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

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

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

30 Como se usa en la presente memoria un grupo "sulfnilo" se refiere a $-\text{S(O)-R}^X$ cuando se usa terminalmente y $-\text{S(O)-}$ cuando se usa internamente, donde R^X se ha definido anteriormente. Los grupos sulfnilo ilustrativos incluyen alifático-S(O)-, aril-S(O)-, hidrocarburo ((alifático)cicloalifático)-S(O)-, cicloalquil-S(O)-, hidrocarburo heterocicloalifático-S(O)-, heteroaril-S(O)-, o similares.

35 Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfonilo" se refiere a $-\text{S(O)}_2-\text{R}^X$ cuando se usa terminalmente y $-\text{S(O)}_2-$ cuando se usa internamente, donde R^X se ha definido anteriormente. Los grupos sulfonilo ilustrativos incluyen alifático-S(O)₂-, aril-S(O)₂-, hidrocarburo ((alifático)cicloalifático)-S(O)₂-, hidrocarburo cicloalifático-S(O)₂-, hidrocarburo heterocicloalifático-S(O)₂-, heteroaril-S(O)₂-, hidrocarburo (cicloalifático(amido(alifático)))S(O)₂-o similares.

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

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

45 Como se usa en el presente documento, un "alcoxycarbonilo," que está abarcado por el término carboxi, usado solo o vinculado a otro grupo se refiere a un grupo tal como alquil-O-C(O)-.

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

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

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

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

60 Como se usa en el presente documento, un "aminoalquilo" se refiere a la estructura $(\text{R}^X)_2\text{N-alquilo-}$.

Como se usa en el presente documento, un "cianoalquilo" se refiere a la estructura $(\text{NC})-\text{alquilo-}$.

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

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

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

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

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

Los términos "terminalmente" e "internamente" se refieren a la localización de un grupo en un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo que está presente al extremo del sustituyente no está unido al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir, $R^X O(O)C$ -alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi utilizado terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en la parte intermedia de un sustituyente de la estructura química. Alquilarboxi (por ejemplo, alquil- $C(O)O$ - o alquil- $OC(O)$ -) y alquilarboxiarilo (por ejemplo, alquil- $C(O)O$ -arilo- o alquil- $O(CO)$ -arilo-) son ejemplos de grupos carboxi utilizados internamente.

20 Como se usa en el presente documento, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenoilo, o grupos alquinoilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura $-[CH_2]_v-$, donde v es 1-12. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o más grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura $-[CQQ]_v-$ donde Q es, de forma independiente, un hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, Q será un grupo alifático en al menos un caso. La expresión cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenoilo, y cadenas de alquinoilo, donde alquilo, alquenoilo, y alquinoilo se han definido anteriormente.

La expresión "opcionalmente sustituido" se usa de manera indistinta con la frase "sustituido o no sustituido". Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden, opcionalmente, estar sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran generalmente, o como se ilustra por las clases, subclases, y especies concretas de la invención. Como se describe en el presente documento, las variables R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , y R_4 , y otras variables contenidas en la Fórmula I, descritas en el presente documento, abarcan grupos específicos, tales como alquilo y arilo. A menos que se indique otra cosa, cada uno de los grupos específicos de las variables R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , y R_4 , y otras variables contenidas en el anterior 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 uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, hidrocarburo cicloalifático, hidrocarburo heterocicloalifático, heteroarilo, haloalquilo, y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con alquilsulfanilo y el alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Como un ejemplo adicional, la porción cicloalquilo de un (cicloalquil)carbonilamino puede estar opcionalmente sustituida con uno a tres de halo, ciano, alcoxi, hidroxi, nitro, haloalquilo, y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi se unen en el mismo átomo o átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el(los) átomo(s) al cual se unen.

En general, el término "sustituido," ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se han descrito anteriormente en las definiciones y a continuación 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 una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Un sustituyente de anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillo espirobicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como reconocerá una persona normalmente experta en la materia, las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

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

Como se 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 basándose en la edad, el área superficial, el peso y la dolencia del paciente. La interrelación de las dosificaciones para animales y seres humanos (basadas en miligramos por metro cuadrado de la superficie corporal) se describe por Freireich et al., Cancer Chemother. Rep.,

50: 219 (1966). Se puede determinar aproximadamente el área de la superficie corporal a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

- 5 A menos que se indique otra cosa, se entiende que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas isómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están comprendidas en el alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están comprendidas en el ámbito de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir también compuestos que se distinguen solamente por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están comprendidos en el alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos.

20 Como se usa en el presente documento, un "agonista adrenérgico" se refiere a cualquier compuesto que tiene actividad agonista hacia cualquier receptor adrenérgico (por ejemplo, β_1 , β_2 , β_3). Señalar que los términos "beta-adrenérgico" y " β -adrenérgico" se usan de manera indistinta. Esta utilización se aplica también a los subtipos de agonistas beta, (por ejemplo, 'agonista beta-1-adrenérgico' se usa de manera indistinta con 'agonista β_1 -adrenérgico' y/o 'agonista β_1 -adrenérgico').

25 Como se usa en el presente documento, el término "cocrystal" 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) en la red de cristal.

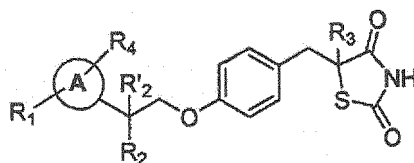
Las estructuras químicas y la nomenclatura se derivan de ChemDraw, versión 11.0.1, Cambridge, MA.

30 n. SALTS

Las sales descritas en el presente documento que comprenden un compuesto de tiazolidinadiona (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) son únicamente eficaces para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades tales como obesidad (por ejemplo, obesidad central), diabetes, y/o enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia, o similares) en un paciente, y estas sales poseen una interacción reducida con PPAR γ . Por consiguiente, estas sales de los compuestos demuestran efectos secundarios reducidos relacionados con la interacción con PPAR γ que los compuestos activadores de PPAR γ .

40 A. Compuestos de Fórmula I

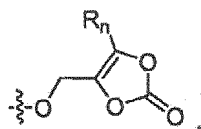
Se describe también en el presente documento una sal de un compuesto de Fórmula I:



I

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

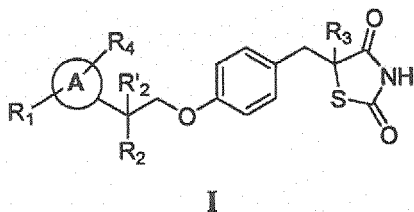
Cada uno de R_1 y R_4 se selecciona independientemente entre H, halo, alifático, y alcoxi, en la que el hidrocarburo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo;
 50 R'_2 es H, y R_2 es H, halo, hidroxilo, o hidrocarburo alifático, -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo, -O(SO $_2$)NH $_2$, -O-CH(R_m)OC(O)R $_n$, -O-CH(R_m)OP(O)(OR $_n$) $_2$, -O-P(O)(OR $_n$) $_2$, o



55 donde cada R_m es independientemente alquilo C $_{1-6}$, cada R_n es independientemente alquilo C $_{1-12}$, cicloalquilo C $_3$.

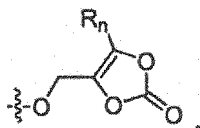
8, o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R_2 y R_2 juntos pueden formar oxo;
 R_3 es H o alquilo C_{1-3} ; y
 el anillo A es fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R_1
 y un grupo R_4 en cualquier posición químicamente factible en el anillo A.

Se describe también en el presente documento una sal de cloruro de hidrógeno de un compuesto de Fórmula I:



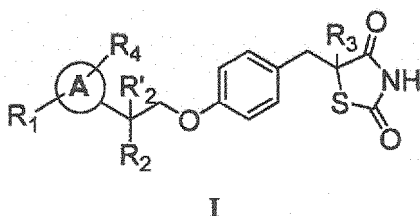
en la que:

Cada uno de R_1 y R_4 se selecciona independientemente entre H, halo, alifático, y alcoxi, en la que el hidrocarburo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo;
 R'_2 es H y R_2 es H, halo, hidroxilo, o hidrocarburo alifático, -O-acilo, -O-aroílo, -O-heteroaroílo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂, -O-P(O)(OR_n)₂, opcionalmente sustituido, o



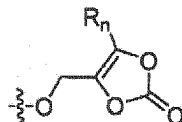
donde cada R_m es independientemente alquilo C_{1-6} , cada R_n es independientemente alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_3 ,
 8, o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R_2 y R'_2 juntos pueden formar oxo;
 R_3 es H o alquilo C_{1-3} ; y
 el anillo A es fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R_1
 y un grupo R_4 en cualquier posición químicamente factible en el anillo A.

Se describe también en el presente documento una sal de sulfato de dihidrógeno de un compuesto de Fórmula I:



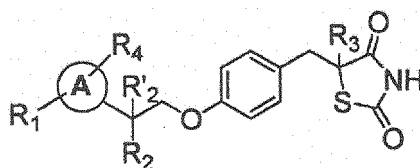
en la que:

Cada uno de R_1 y R_4 se selecciona independientemente entre H, halo, alifático, y alcoxi, en la que el hidrocarburo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo;
 R'_2 es H y R_2 es H, halo, hidroxilo, o hidrocarburo alifático, -O-acilo, -O-aroílo, -O-heteroaroílo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂, -O-P(O)(OR_n)₂, opcionalmente sustituido, o



donde cada R_m es independientemente alquilo C_{1-6} , cada R_n es independientemente alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_3 ,
 8, o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R_2 y R'_2 juntos pueden formar oxo;
 R_3 es H o alquilo C_{1-3} ; y
 el anillo A es 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 en cualquier posición químicamente factible en el anillo A.

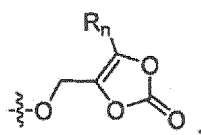
Se describe también en el presente documento una sal de un metal alcalinotérreo de un compuesto de Fórmula I:



I

en la que:

- 5 Cada uno de R_1 y R_4 se selecciona independientemente entre H, halo, alifático, y alcoxi, en la que el hidrocarburo alifático o alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 de halo;
 R'_2 es H y R_2 es H, halo, hidroxilo, o hidrocarburo alifático, -O-acilo, -O-aroílo, -O-heteroaroílo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂, -O-P(O)(OR_n)₂, opcionalmente sustituido, o



- 10 donde cada R_m es independientemente alquilo C₁₋₆, cada R_n es independientemente alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R_2 y R'_2 juntos pueden formar oxo;
 R_3 es H o alquilo C₁₋₃; y
 15 el anillo A es 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 en cualquier posición químicamente factible en el anillo A.

El metal alcalinotérreo puede ser potasio o puede ser sodio.

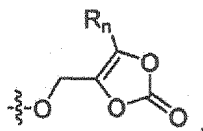
- 20 R_1 puede ser H. R_1 puede ser también halo, tal como F o Cl. R_1 puede ser también un hidrocarburo alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R_1 puede ser trifluorometilo. R_1 puede ser también alcoxi. Por ejemplo, R_1 puede ser metoxi, etoxi, u -O- isopropilo. R_1 puede ser también alcoxi sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R_1 puede ser -OCHF₂ u -OCF₃. R_1 puede estar sustituido en la posición orto, meta, o para del anillo A. R_1 puede estar también sustituido en la posición para o meta del anillo A.

- 25 R_4 puede ser H. R_4 puede ser halo, tal como F o Cl. R_4 puede ser un hidrocarburo alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R_4 es trifluorometilo. R_4 puede ser alcoxi. Por ejemplo, R_4 puede ser metoxi, etoxi, u -O- isopropilo. R_4 puede ser alcoxi sustituido con 1-3 halo. Por ejemplo, R_4 puede ser -OCHF₂ u -OCF₃. R_4 puede estar sustituido en la posición orto, meta, o para del anillo A. R_4 puede estar sustituido en la posición para o meta del anillo A. R_1 y R_4 son sustituyentes diferentes. R_1 y R_4 pueden ser el mismo sustituyente. Cuando R_1 es un hidrocarburo alifático, R_4 puede ser diferente de H.

- 30 Cada uno de R_1 y R_4 se puede seleccionar independientemente de H, halo, alifático, y alcoxi, en el que el hidrocarburo alifático y alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 de halo.

- 35 Cada uno de R_1 y R_4 se puede seleccionar independientemente de H, halo, alifático, y alcoxi, en el que el hidrocarburo alifático y alcoxi están opcionalmente sustituidos con 1-3 de halo.

- 40 R_2 puede ser halo, hidroxilo, hidrocarburo alifático, -O-acilo, -O-aroílo, -O-heteroaroílo, -O(SO₂)NH₂, -O-CH(R_m)OC(O)R_n, -O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)₂, -O-P(O)(OR_n)₂, opcionalmente sustituido, o



- 45 donde cada R_m es alquilo C₁₋₆, R_n es alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, o fenilo y cada sustituyente R_m o R_n está opcionalmente sustituido.

R_2 puede ser H.

R_2 puede ser también hidroxilo.

50

5 R_2 puede ser también un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o un alquino C_{2-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido. R_2 puede ser también un hidrocarburo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-2 hidroxilo, carboxi o halo. R_2 puede ser también un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo. R_2 puede ser también un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con -O-acilo, -O-aroilo, -O-heteroaroilo. R_2 puede ser también un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, o hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo. R_2 puede ser también metilo o etilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con hidroxilo.

10 R_2 puede ser -O-acilo, -O-aroilo, u -O-heteroaroilo.

R_2 puede ser también -O-acetilo, -O-hexanoilo, -O-benzoilo, -O-pivaloilo, -O-imidazolilo, -O-succinoilo, -O-tiazoloilo u -O-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido.

15 R_2 puede ser también -O-C(O)-imidazol-1-ilo.

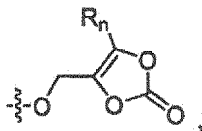
R_2 puede ser también -O-CH(R_m)-O-C(O)- R_n .

R_2 puede ser también -O-CH(R_m)OP(O)(OR $_n$) $_2$.

20 R_2 puede ser también -O-P(O)(OR $_n$) $_2$.

R_2 puede ser también -O-S(O $_2$)NH $_2$.

25 R_2 puede ser también un 1,3-dioxolan-2-ona de la Fórmula



donde R_m y R_n son como se han descrito anteriormente.

30 R'_2 puede ser H.

R_2 y R'_2 juntos pueden formar oxo.

35 R'_2 puede ser H y R_2 puede tener una configuración R.

R'_2 puede ser H y R_2 puede tener una configuración S.

R'_2 puede ser H y R_2 puede ser racémico.

40 El anillo A puede ser fenilo o piridinilo.

El anillo A puede ser piridin-2-ilo.

45 El anillo A puede ser piridin-3-ilo.

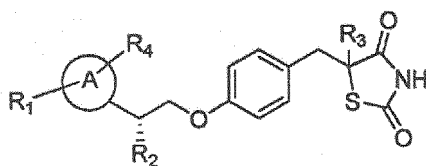
El anillo A puede ser piridin-4-ilo.

R_3 puede ser H o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido.

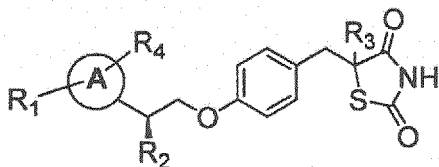
50 R_3 puede ser H.

R_3 puede ser CH $_3$.

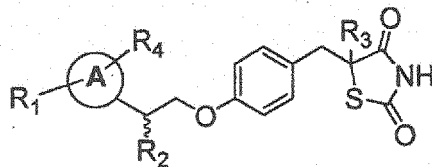
55 Se describe también en el presente documento una sal (por ejemplo, una sal de cloruro de hidrógeno, una sal de sulfato de dihidrógeno, o una sal de metal alcalinotérreo) de un compuesto de Fórmula II, IIA, o IIB:



II

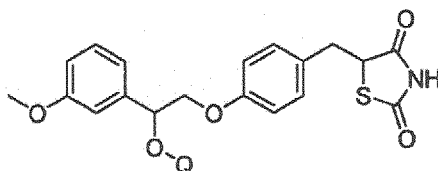


IIA



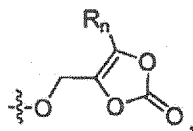
IIB

- 5 Se describe también en el presente documento una sal (por ejemplo, una sal de cloruro de hidrógeno, una sal de sulfato de dihidrógeno, o una sal de metal alcalinotérreo) de un compuesto de Fórmula III:



III

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



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

Q en la Fórmula III puede ser acilo.

- 20 Q en la Fórmula III puede ser también acetilo, -hexanoílo, -benzoílo, -pivaloílo, -succinoílo, cada uno opcionalmente sustituido.

Q en la Fórmula III puede ser también acetilo.

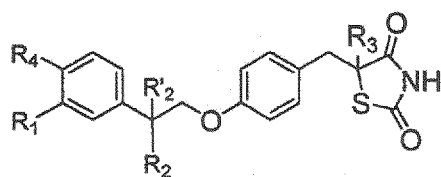
- 25 Q en la Fórmula III puede ser también hexanoílo.

Q en la Fórmula III puede ser también benzoílo.

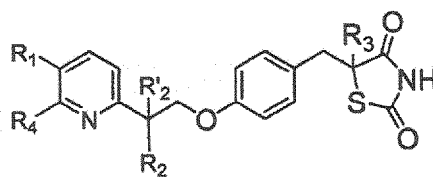
Q en la Fórmula III puede ser también pivaloílo.

- 30 Q en la Fórmula III puede ser también succinoílo.

Se describe también en el presente documento una sal (por ejemplo, una sal de cloruro de hidrógeno, una sal de sulfato de dihidrógeno, o una sal de metal alcalinotérreo) de un compuesto de Fórmula IIIA o IIIB:



IIIA



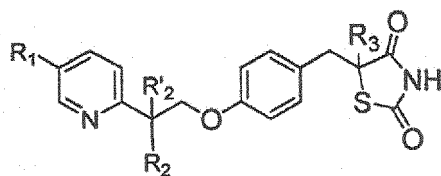
IIIB

donde R_1 , R_2 , R'_2 , y R_4 se definen anteriormente en la Fórmula I, y R_3 es hidrógeno.

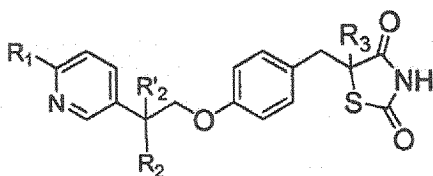
- 5 R_2 y R'_2 juntos pueden formar oxo.

La sal puede ser una sal de sodio de un compuesto de Fórmula IIIA o IIIB. La sal puede ser también una sal de potasio de un compuesto de Fórmula IIIA o IIIB.

- 10 Se describe también en el presente documento una sal (por ejemplo, una sal de cloruro de hidrógeno, una sal de sulfato de dihidrógeno, o una sal de metal alcalinotérreo) de un compuesto de Fórmula IVA o IVB:



IVA



IVB

- 15 donde R'_2 es H, R_2 es H, -OH, -O-acilo, -O-aróilo u -O-heteroaróilo; o R_2 y R'_2 forman juntos oxo; R_1 se define anteriormente para la Fórmula I; y R_3 es hidrógeno.

Q en la fórmula IVA o IVB puede ser H, -O-acetilo, -O-hexanoílo, -O-benzoílo, -O-pivaloílo, -O-succinoílo, cada uno opcionalmente sustituido.

- 20 Q en la Fórmula IVA o IVB puede ser también H.

Q en la Fórmula IVA o IVB puede ser también -O-acetilo.

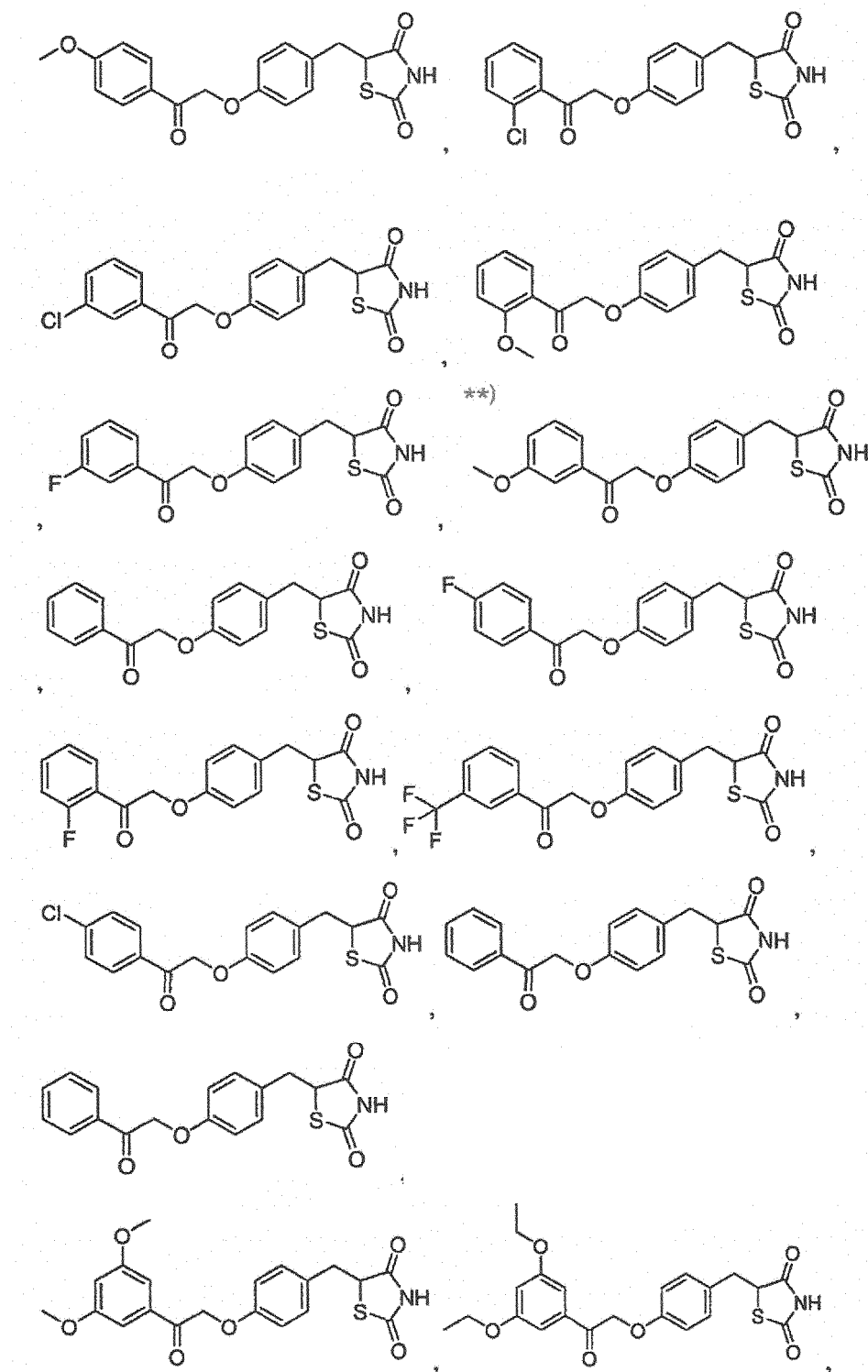
- 25 Q en la Fórmula IVA o IVB puede ser también -O-hexanoílo.

Q en la Fórmula IVA o IVB puede ser también -O-benzoílo.

Q en la Fórmula IVA o IVB puede ser también -O-pivaloílo.

- 30 Q en formula IVA o IVB puede ser también -O-succinoílo.

A continuación se proporcionan algunos ejemplos de referencia de Fórmula I en las Tablas A-L.

Tabla A: Compuestos ilustrativos y ejemplos de referencia en los que R₂ y R'₂ forman oxo.

**) el compuesto B

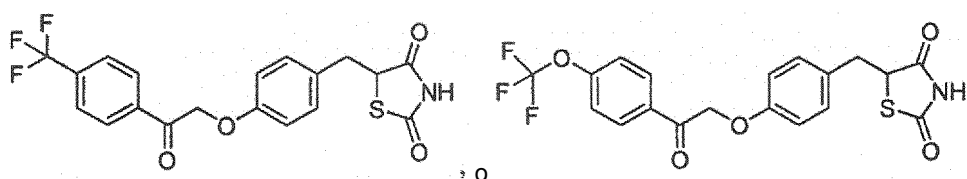
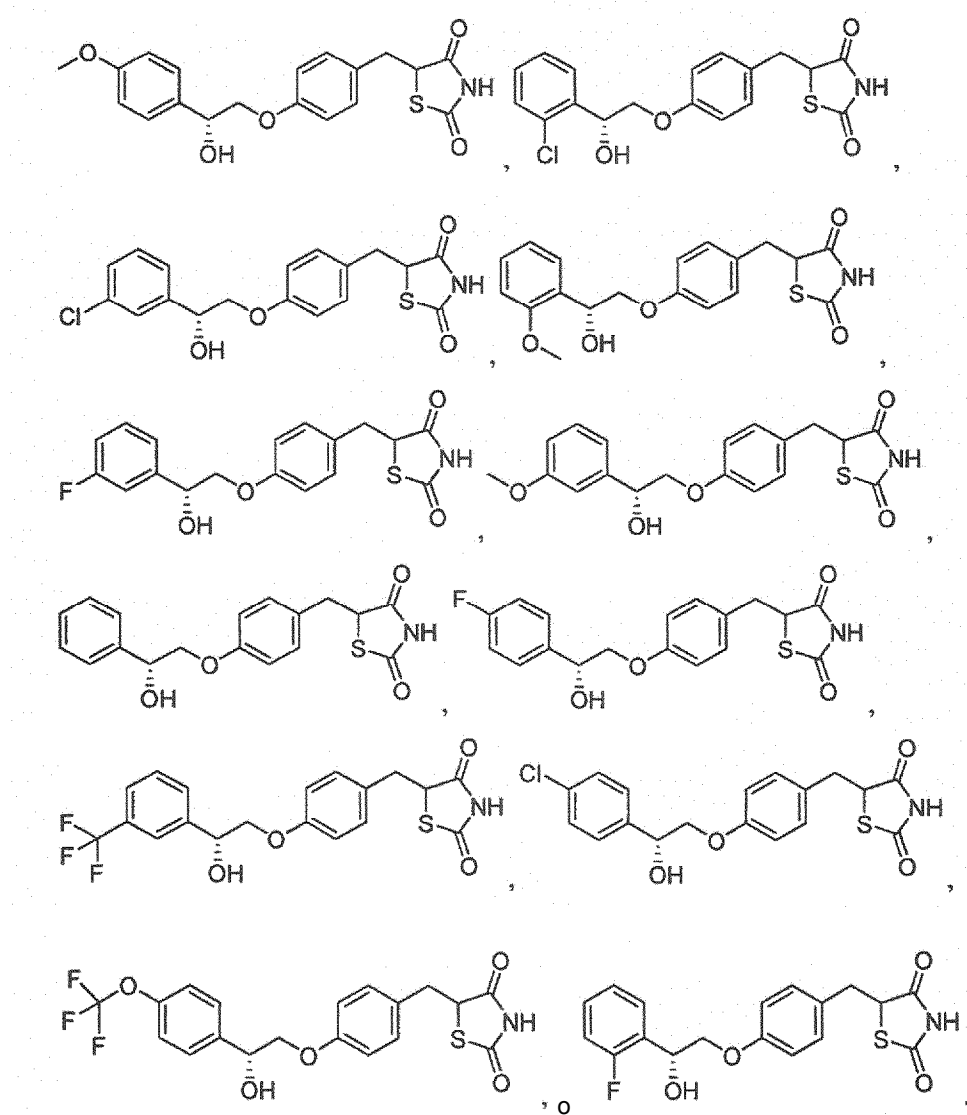


Tabla B: Ejemplos de referencia en los que el anillo A es fenol, R_2 es -OH que tiene una configuración (R) y R'_2 es H.

5



10

Tabla C: Ejemplos de referencia en los que R₂ es OH que tiene una configuración (S) y R'₂ es H.

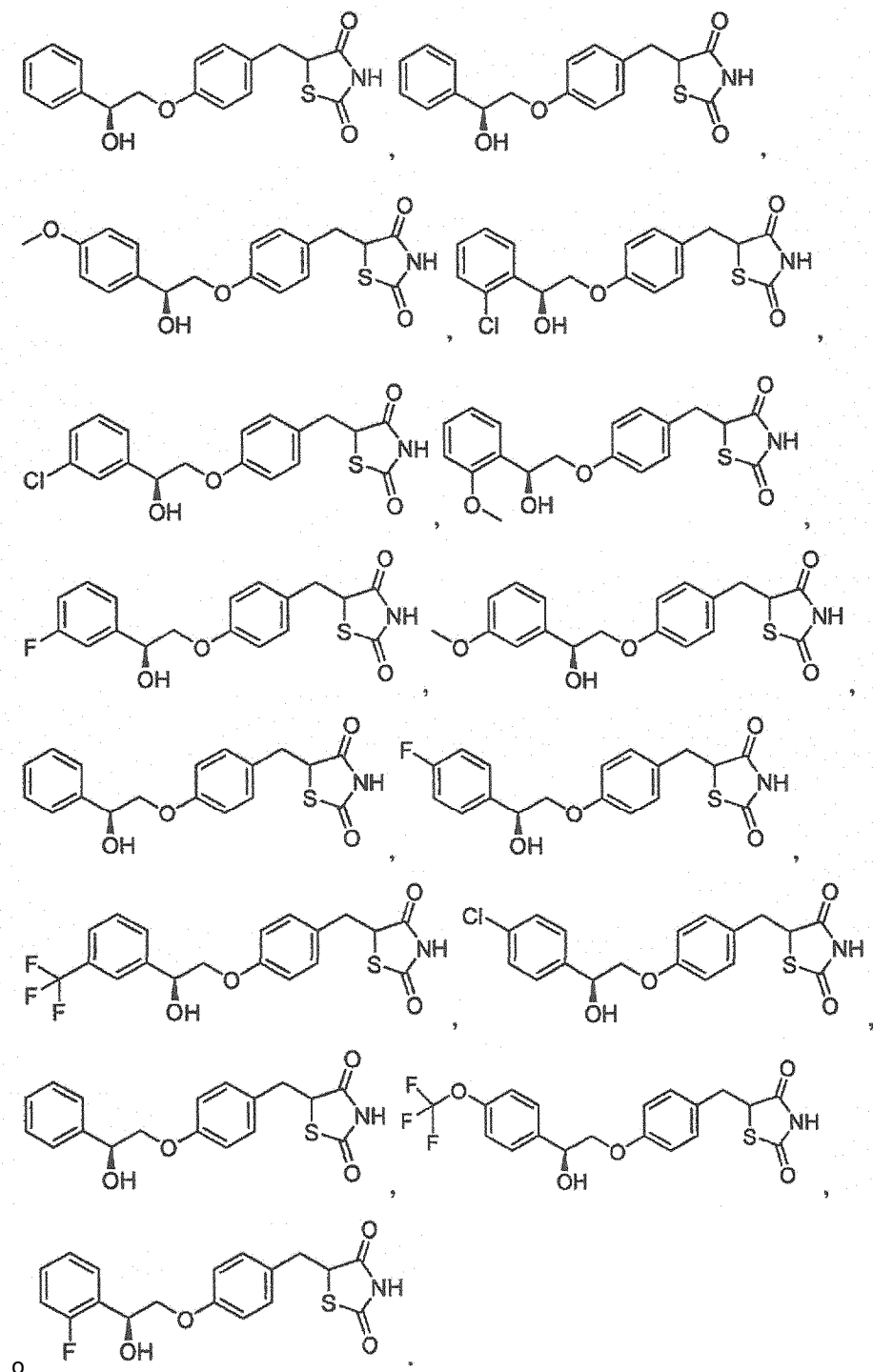
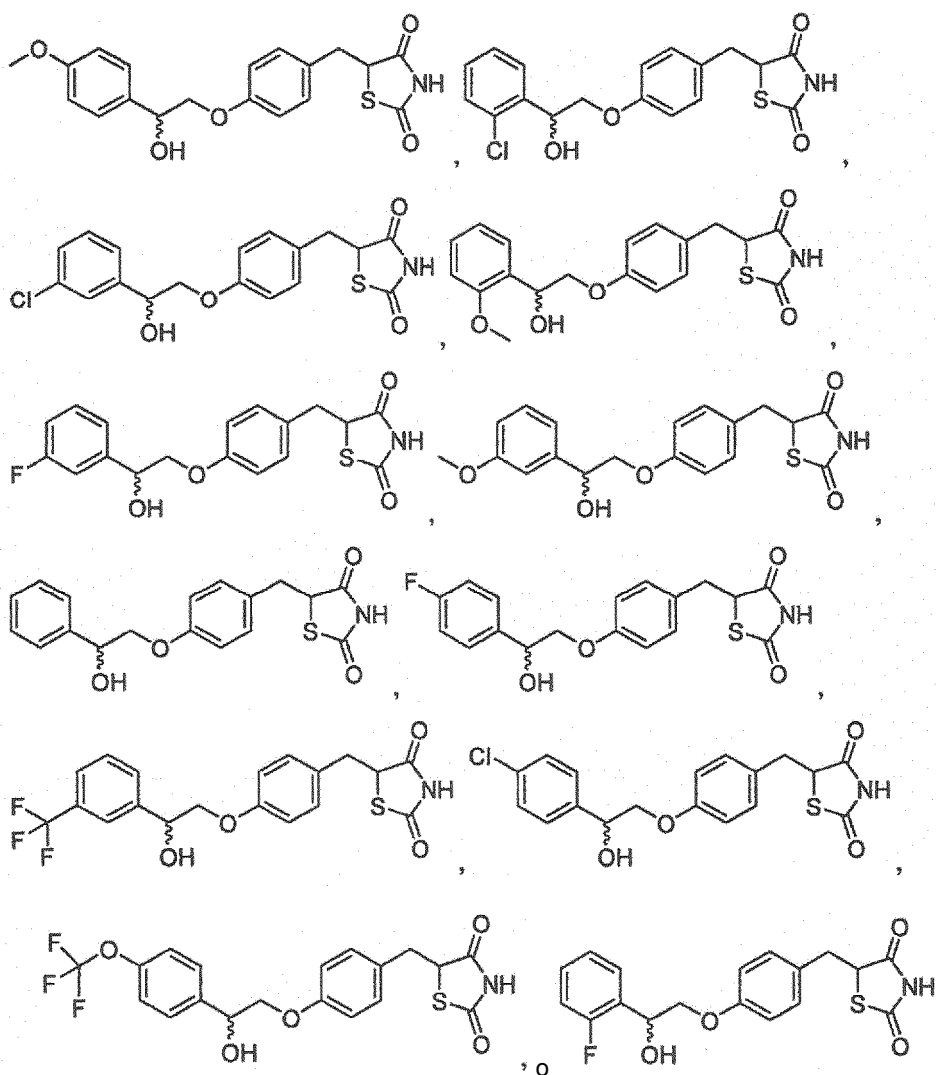
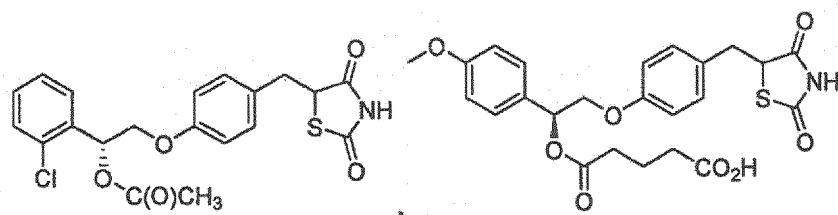
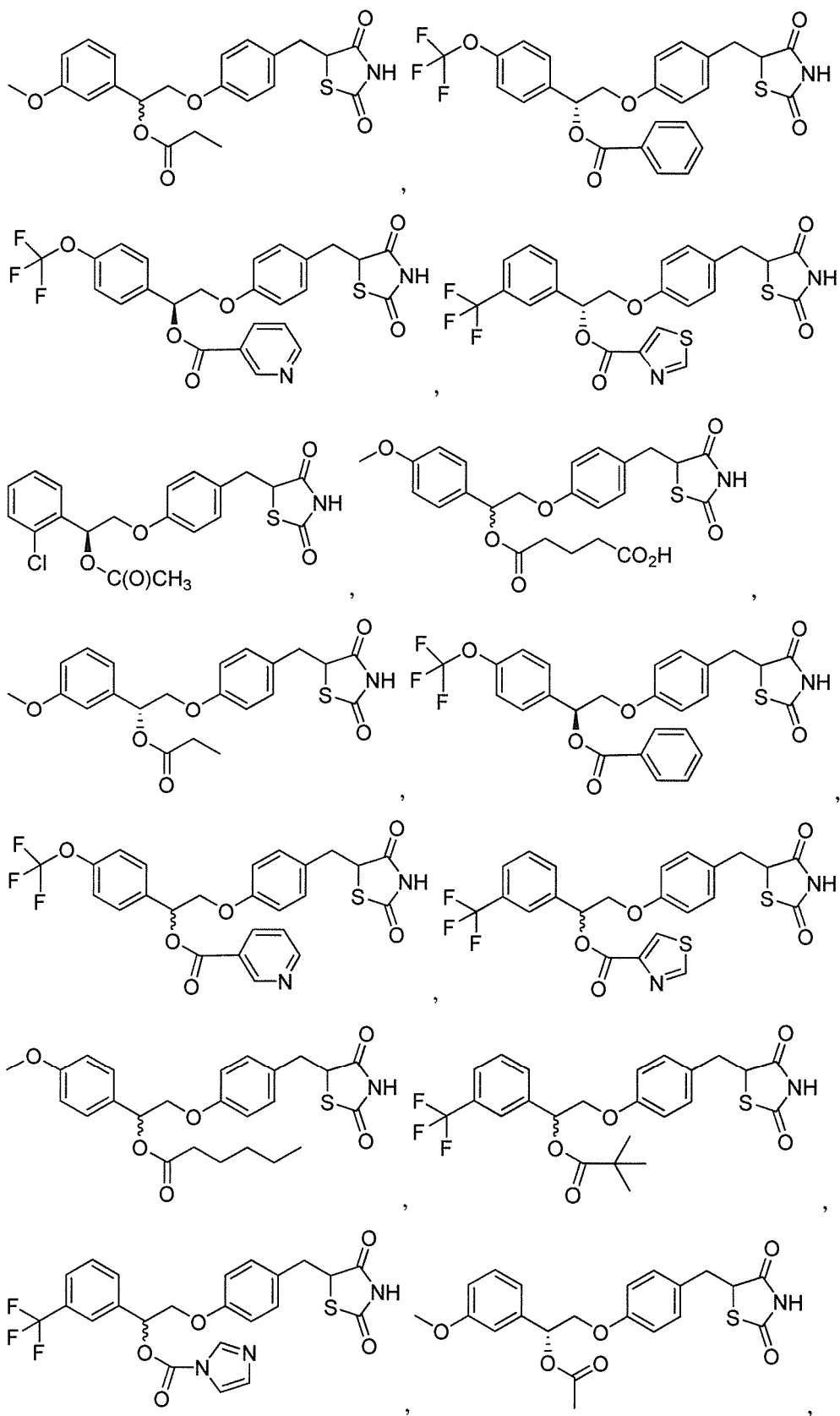


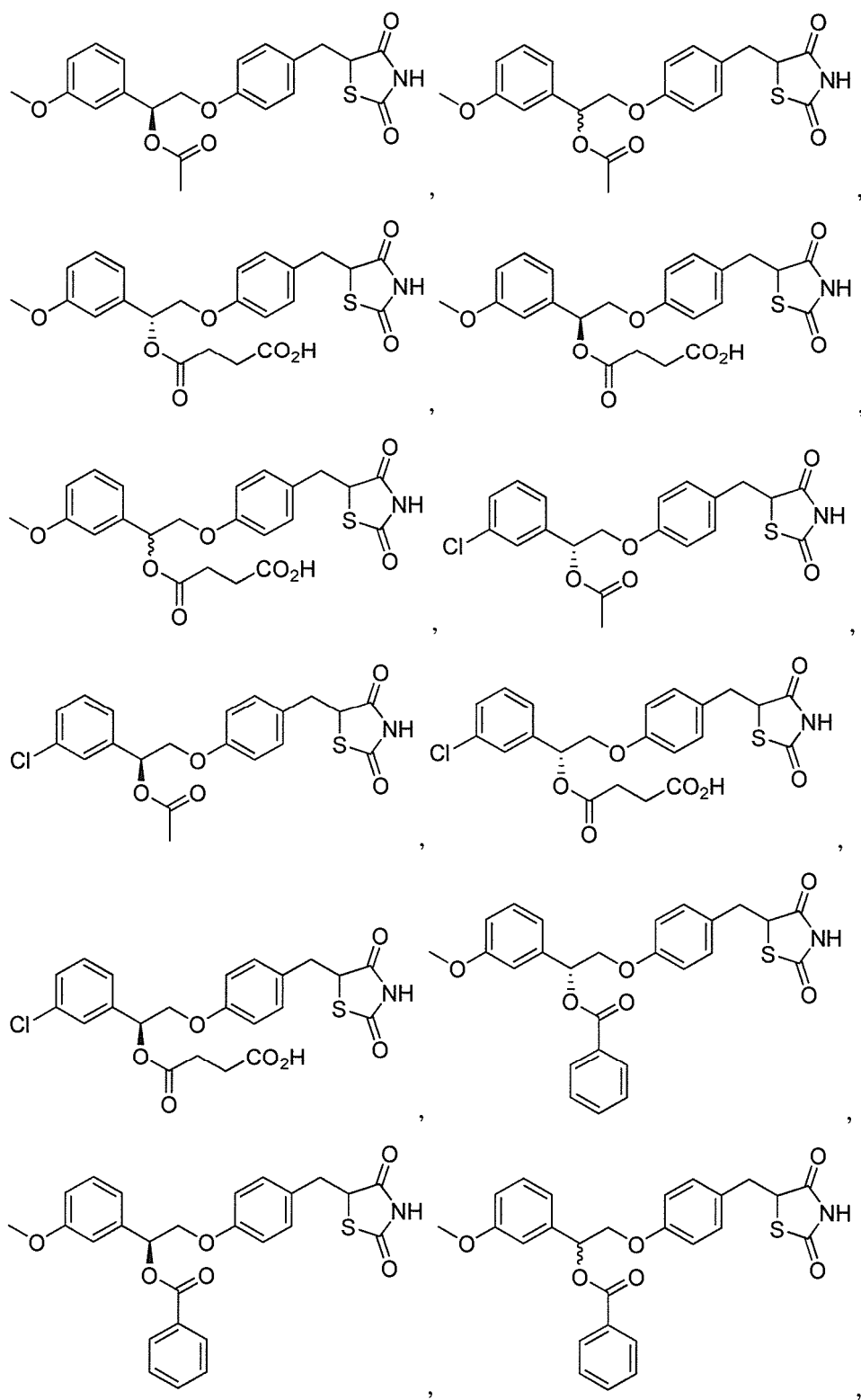
Tabla D: Ejemplos de referencia en los que R₂ es racémico -OH y R'₂ es H.

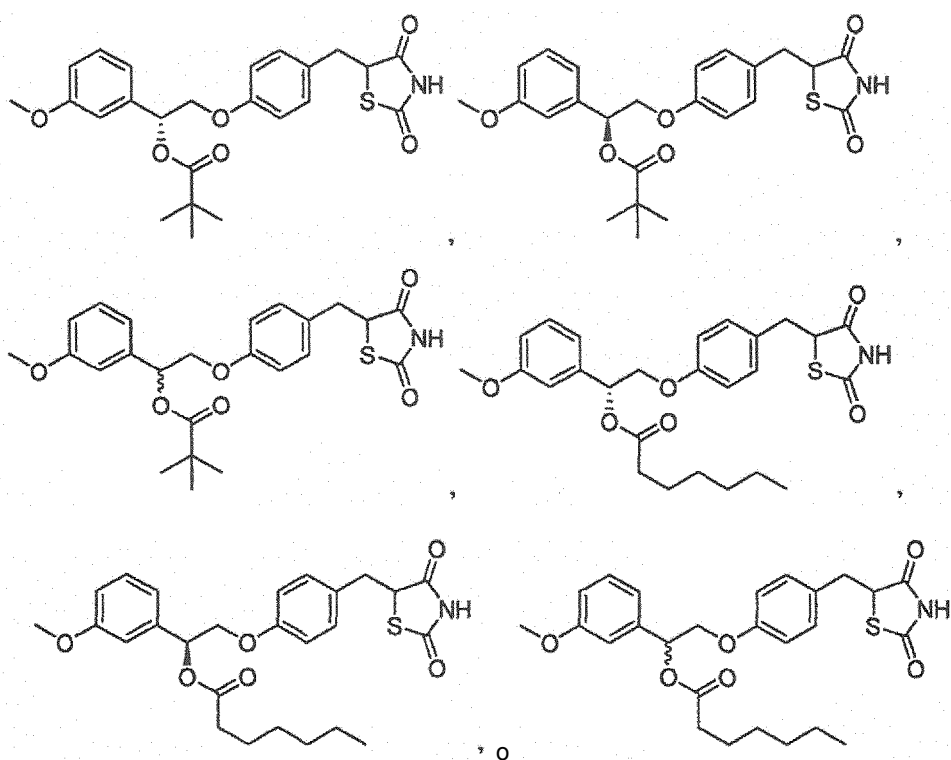
5

Tabla E: Ejemplos de referencia en los que R₂ es -O-Acilo, -O-Aroílo, u -O-heteroílo, y R'₂ es H.

10







5 Tabla F: Ejemplos de referencia, en los que R_2 es $-O-CH(R_m)-O-C(O)R_n$ y R'_2 es H.

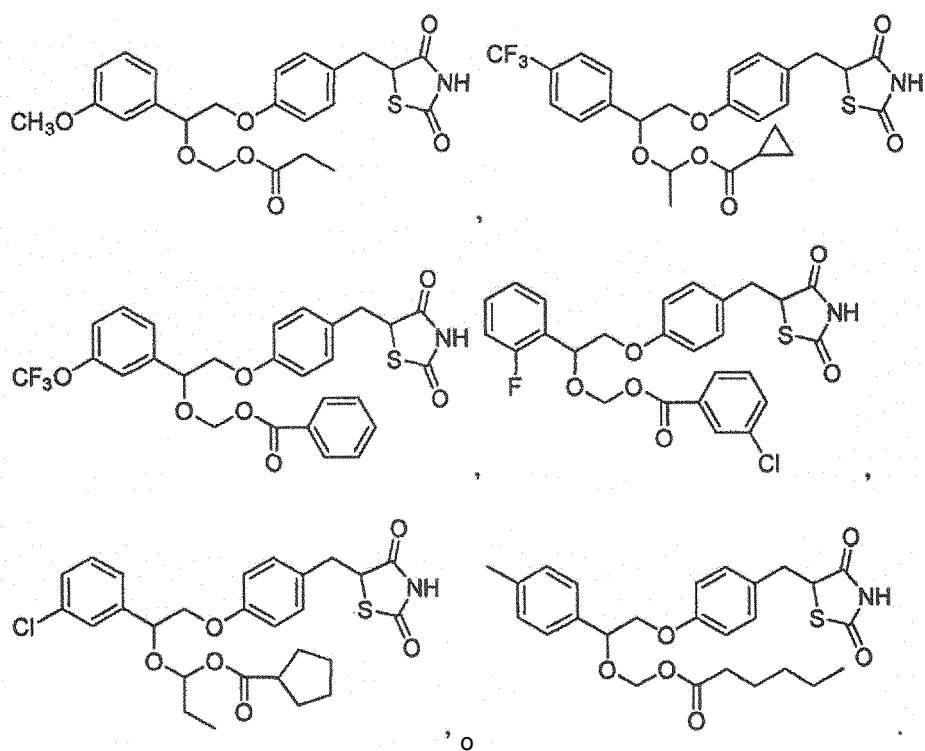
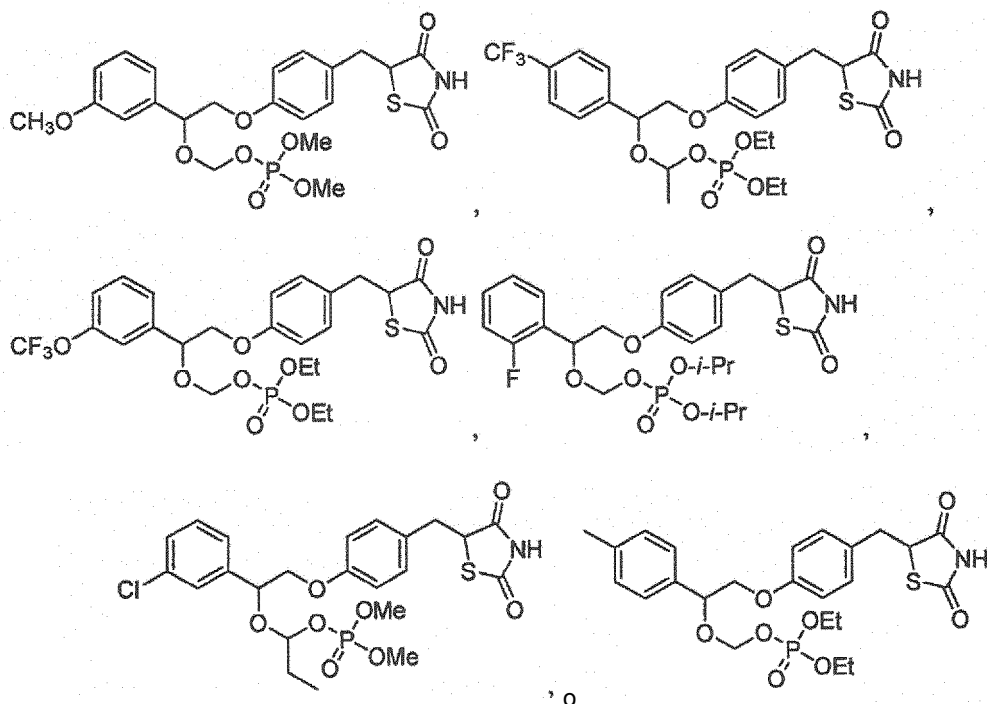
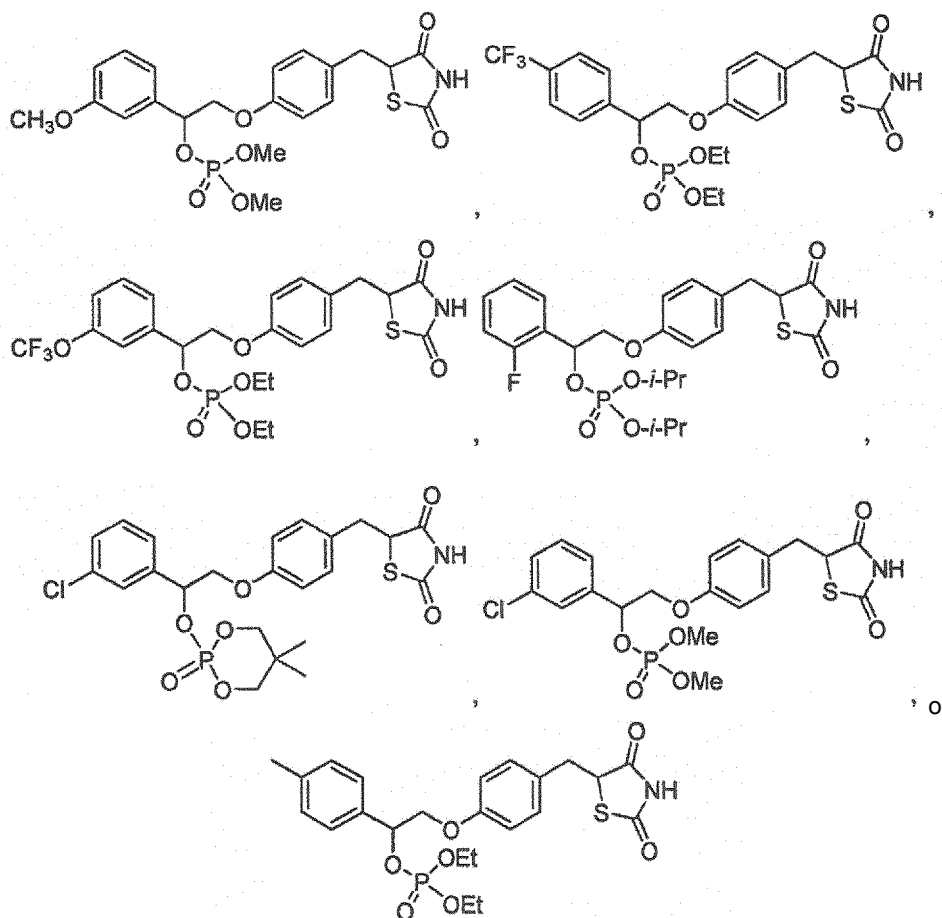


Tabla G: ... Ejemplos de referencia en los que R_2 es $-O-CH(R_m)OP(O)(OR_n)_2$ y R'_2 es H.



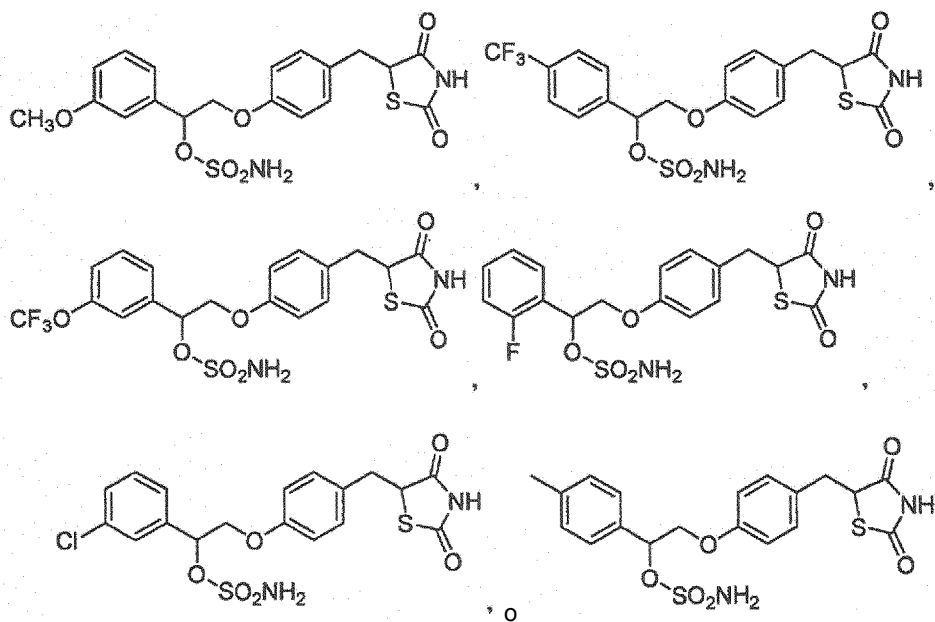
5

Tabla H: Ejemplos de referencia en los que R_2 es $-O-P(O)(OR_n)_2$ y R'_2 es H.



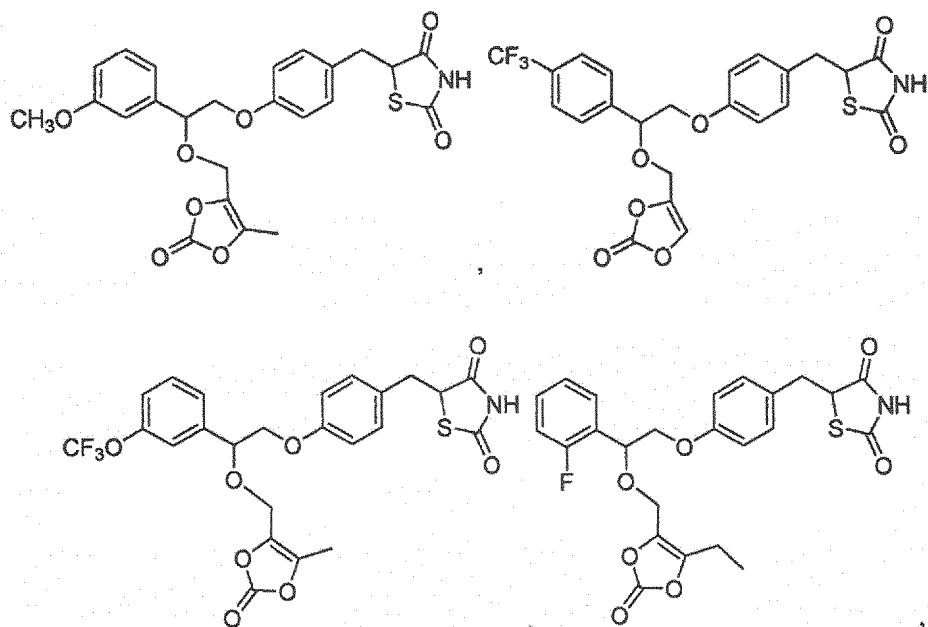
10

Tabla I: Ejemplos de referencia en los que R_2 es $-O-SO_2NH_2$ y R'_2 es H.



5

Tabla J: Ejemplos de referencia en los que R_2 es $-O-CH_2-C(=O)-O-R_n$ y R'_2 es H.



10

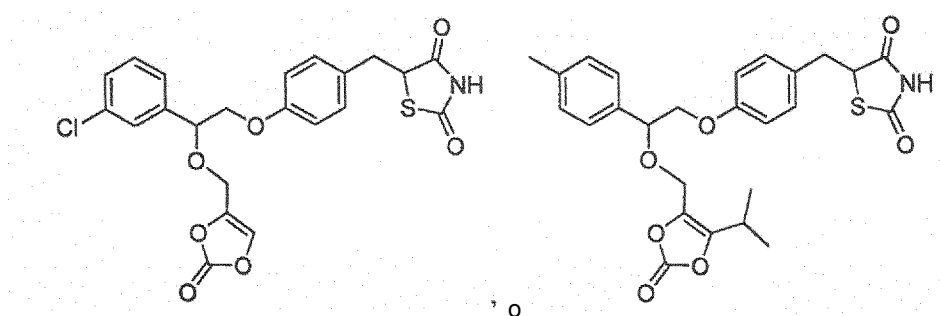
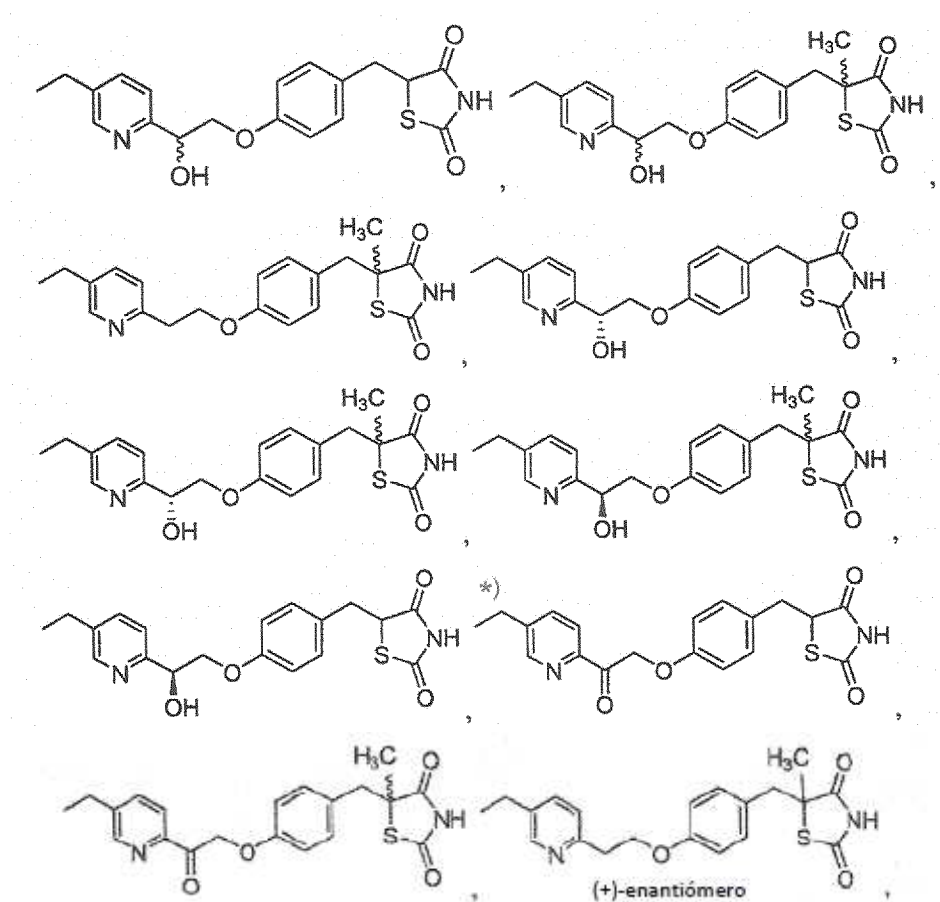


Tabla K: Compuestos de Piridin-2-y. (Ejemplos de referencia y realizaciones ilustrativas [*])).



*) el compuesto A

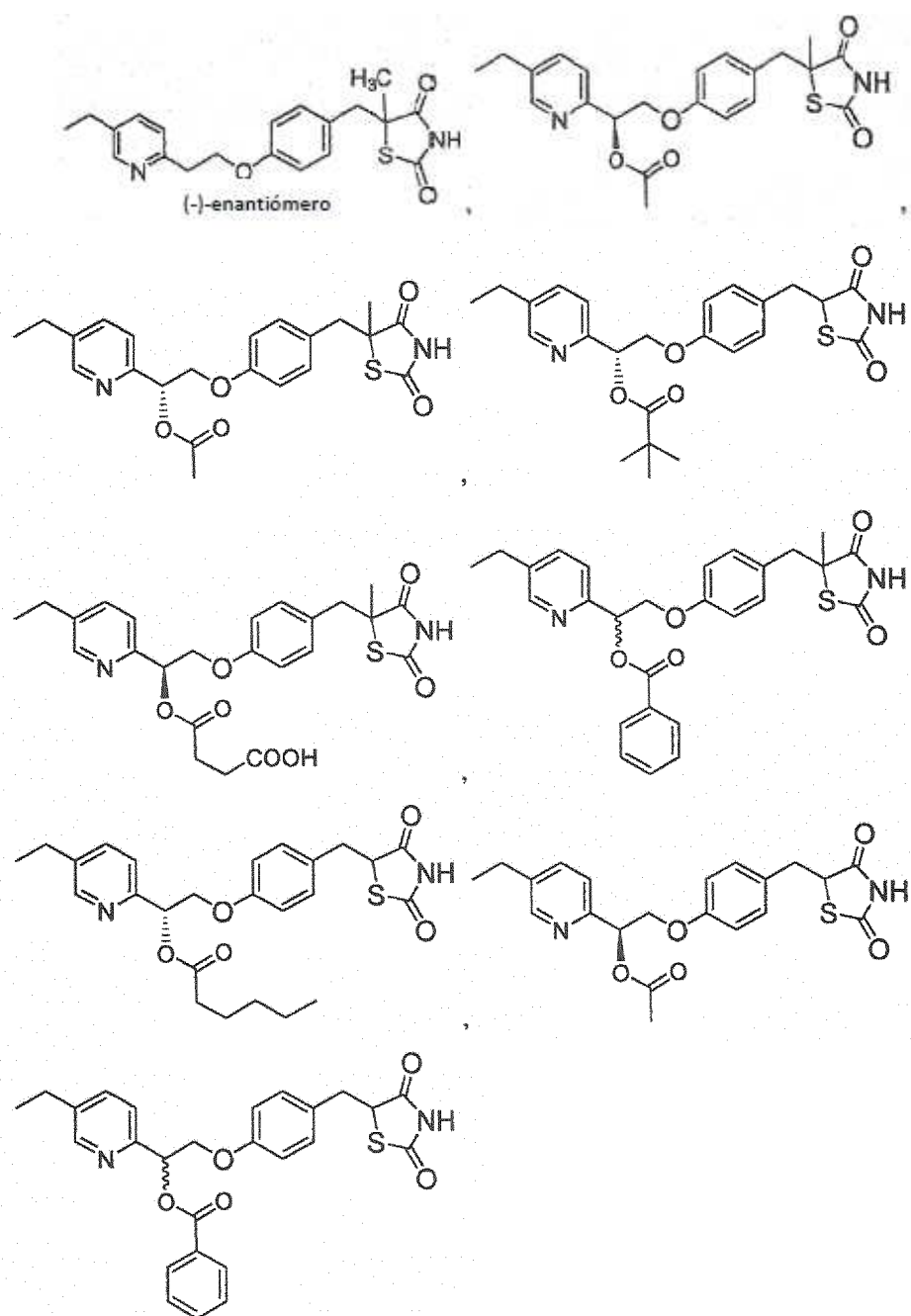
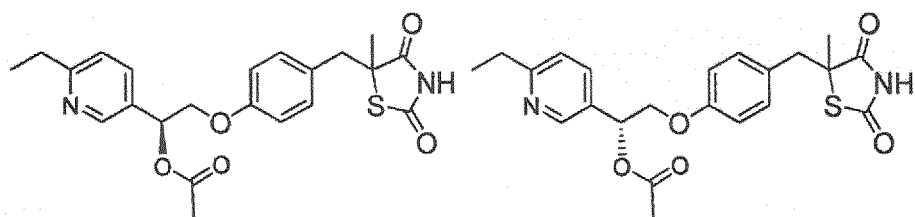
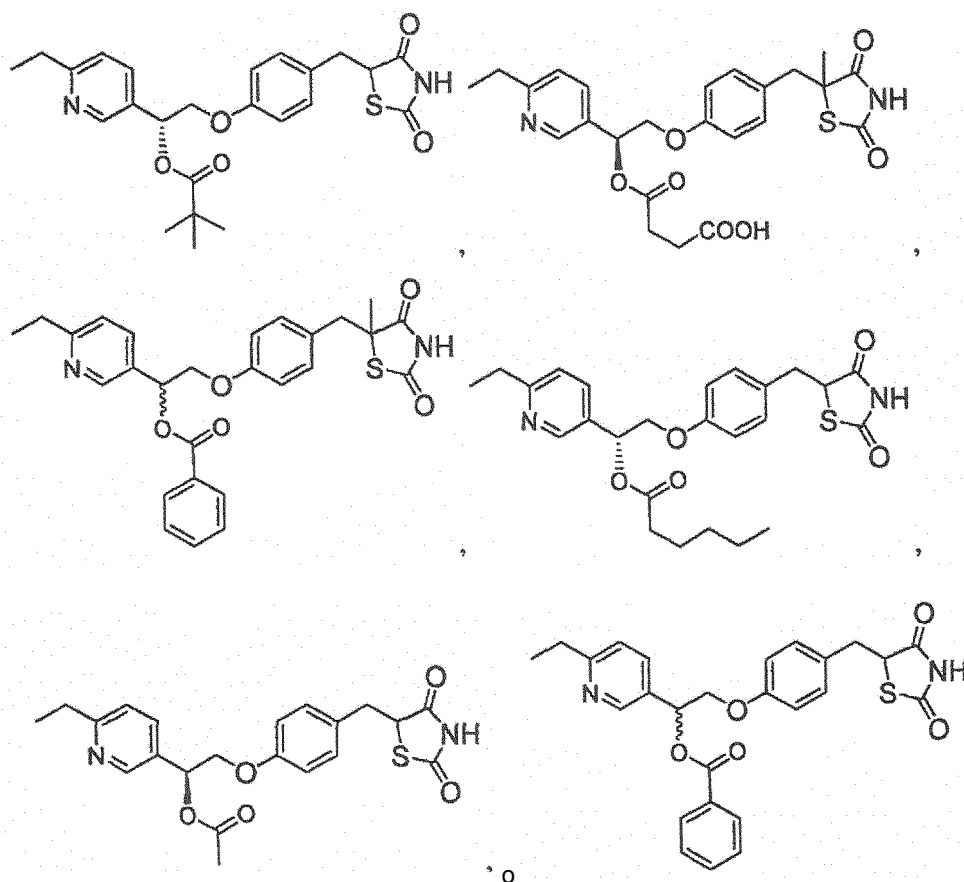


Tabla L: Compuestos de Piridin-3-ilo. (Ejemplos de referencia).





5 Se describe también en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una sal de ácido de un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA o IVB, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, cafeína). Por ejemplo, un cocrystal comprende una sal de HCl de un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA o IVB, y un inhibidor de la fosfodiesterasa. En otro ejemplo, un cocrystal comprende una sal de H₂SO₄ de un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA o IVB, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, cafeína).

10 Se describe también en el presente documento una sal que comprende un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA o IVB, y un inhibidor de la fosfodiesterasa, en el que el compuesto tiene una actividad PPAR γ del 50% o menos con respecto a la actividad de la rosiglitazona cuando se dosifica para producir niveles en circulación mayores de 3 μ M o que tiene una actividad PPAR γ 10 veces menor que la pioglitazona a la misma dosificación.

15 Se describe también en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una sal de un compuesto de Fórmula I, un inhibidor de la fosfodiesterasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 B. Inhibidores de la fosfodiesterasa

El inhibidor de la fosfodiesterasa puede ser un inhibidor selectivo o un inhibidor no selectivo.

25 Por ejemplo, el inhibidor de la fosfodiesterasa es un inhibidor no selectivo. En algunos casos, el inhibidor de la fosfodiesterasa no selectivo incluye cafeína (1,3,7-trimetilxantina), teobromo (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, o similares.

30 El inhibidor de la fosfodiesterasa puede ser 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 (ácido 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, o similares.

35 El inhibidor de la fosfodiesterasa puede estar presente en el cocrystal 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 el que la relación representa la cantidad de inhibidor de la fosfodiesterasa con respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula I, es decir, la cantidad de inhibidor de la fosfodiesterasa (en gramos): la cantidad de compuesto de Fórmula I (en gramos). El cocrystal puede comprender también artefactos del método tales como ácidos débiles que se usan para facilitar la

formación de cristales.

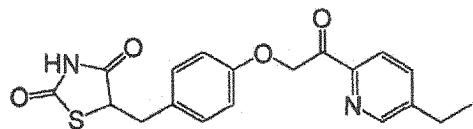
El cocrystal puede comprender cafeína y un compuesto de Fórmula I, en el que la cafeína está presente de acuerdo con una relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2,5 (por ejemplo, de aproximadamente 1:1,25 a aproximadamente 1:2), en el que la relación representa la cantidad (en gramos) de inhibidor de la fosfodiesterasa con respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula I. En un ejemplo, el cocrystal puede comprender cafeína y un compuesto de Fórmula I, en el que la cafeína está presente de acuerdo con la relación 1:1.5, es decir, aproximadamente 40 % en peso, con respecto al compuesto de Fórmula I. En otro ejemplo, el cocrystal puede comprender 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)bencil)-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) con respecto a 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)bencil)-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

Se describe también en el presente documento un cocrystal que comprende un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA o IVB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa.

C. Otras composiciones farmacéuticas

Otro aspecto descrito en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende una sal de un compuesto de Fórmula I y un agente que altera (por ejemplo, aumenta) los niveles de nucleótidos cíclicos celulares (por ejemplo, aumenta el AMPc) en un paciente. Los agentes que aumentan el AMPc en un paciente incluyen, sin limitación, agonistas β -adrenérgicos, hormonas (por ejemplo, GLP1), cualquier combinación de los mismo, o similares.

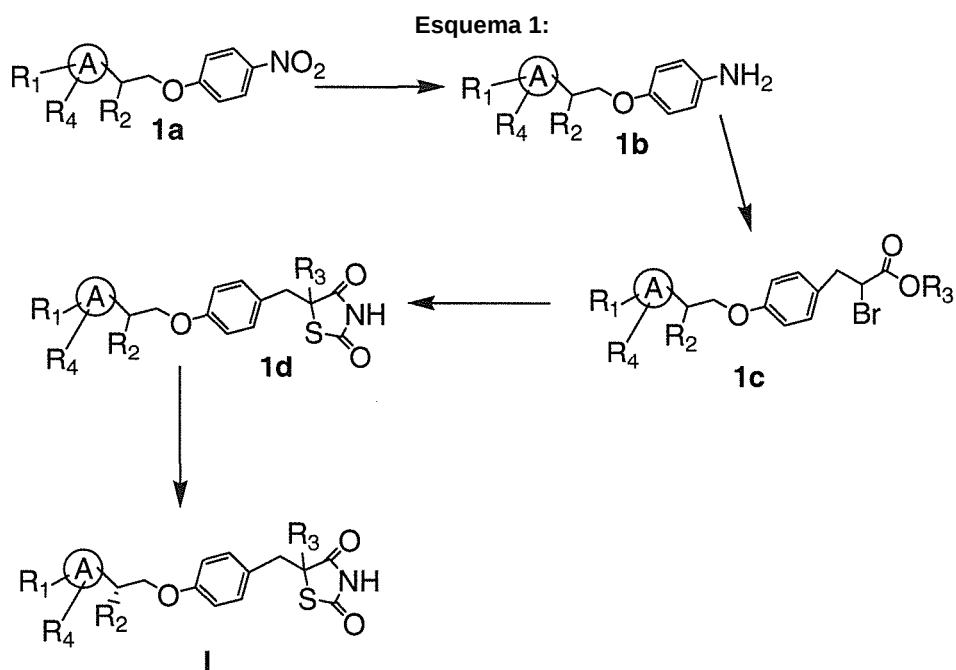
En un ejemplo concreto, la composición farmacéutica comprende una de un compuesto de Fórmula I y un agonista β -adrenérgico, en el que la sal comprende la sal de sodio del compuesto



Otro aspecto descrito en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende un cocrystal, un agonista beta-adrenérgico, y al menos un fármaco para la pérdida de peso adicional, en el que el cocrystal comprende una sal de un compuesto de Fórmula I, II, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA o IVB y un inhibidor de la fosfodiesterasa. Los ejemplos no limitantes de otros fármacos para la pérdida de peso incluyen supresores del apetito (por ejemplo, Meridia, o similares), inhibidores de la absorción de grasa (por ejemplo, Xenical, o similares), o compuestos que aumentan la actividad simpaticomimética tal como efedrina o sus diversas sales.

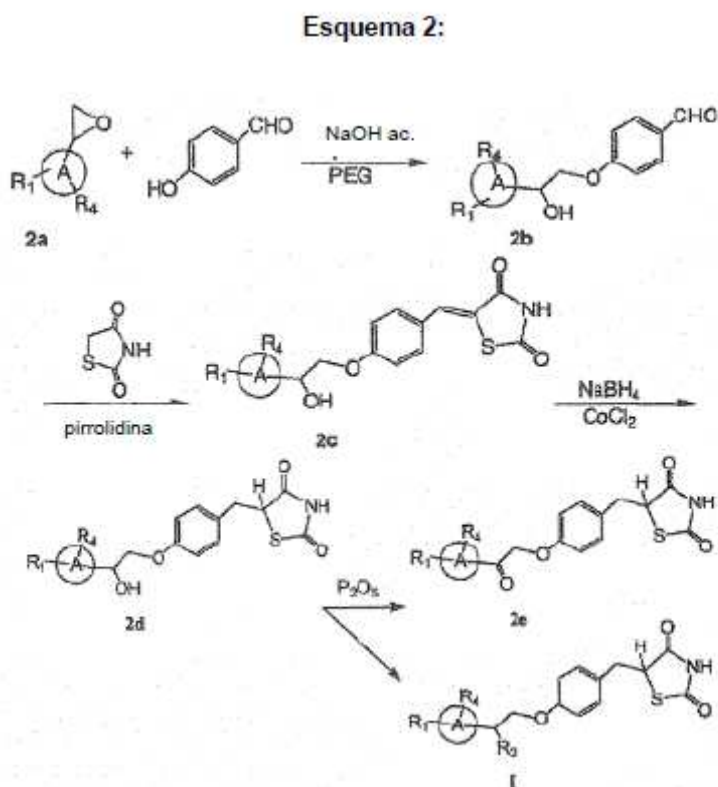
III. ESQUEMAS DE SÍNTESIS GENERALES

Los compuestos de Fórmula I y II pueden sintetizarse fácilmente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o conocidos mediante métodos conocidos. En el Esquema 1 siguiente se proporcionan las rutas de síntesis ilustrativas para producir compuestos de Fórmula I, II, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA o IVB.



Con respecto 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 el éster del alfa-bromo ácido **1c**. El éster del alfa-bromo ácido **1c** se cicla con tiourea para producir tiazolidinadiona racémica **1d**. Los compuestos de Fórmula II pueden separarse de la mezcla racémica utilizando cualquier proceso adecuado tal como HPLC.

En el Esquema 2 siguiente, R_2 y R'_2 forman un grupo oxo u -O-Q y R_3 es hidrógeno.



Con respecto al Esquema 2, el material de partida **2a** se hace reaccionar con 4-hidroxibenzaldehído en condiciones básicas (por ejemplo, solución acuosa de NaOH) para dar una mezcla de alcoholes regioisoméricos **2b** que se separaron mediante cromatografía. Los alcoholes regioisoméricos **2b** se hacen reaccionar con 2,4-tiazolidinadiona

usando pirrolidina como base para dar el compuesto **2c**. La reducción catalizada con cobalto con borohidruro sódico da como resultado el compuesto **2d**, que se oxida, por ejemplo, con pentóxido de fósforo en presencia de dimetilsulfóxido, para dar la cetona **2e**. Como alternativa, pueden prepararse compuestos de Fórmula I donde R₂ es -O-Q, a partir del hidroxid compuesto **2d** usando métodos conocidos de alquilación, acilación, sulfonación y fosforilación.

IV. USOS, FORMULACIONES, Y ADMINISTRACIÓN

Como se analiza anteriormente, se describen en el presente documento cocristales que son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes, y/o enfermedades neurodegenerativas.

Por consiguiente, se describen composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los cocristales descritos en el presente documento y comprenden opcionalmente un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que determinados compuestos de la presente pueden existir en forma libre para el uso en el tratamiento, o cuando sea adecuado, como un derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo. Un derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable incluye, aunque no de forma limitativa, las sales, ésteres, sales de dichos ésteres o cualquier otro aducto o derivado farmacéuticamente aceptable que tras su administración a un paciente que lo necesite sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto, como se describe en otra parte en el presente documento, o un metabolito o resto del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal tóxica o sal de un éster de un compuesto de la presente invención, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, tanto directa como indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito inhibidoramente activo o un resto del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidos a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables, de un grupo amino formadas 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 utilizando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, 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, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos, sales de amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos divulgados en el presente documento. Los productos solubles en agua o aceite o dispersables pueden obtenerse mediante dicha cuaternización. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento comprenden además un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, tal como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación concreta deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio transportador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o la interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla para ser descrito en el presente documento. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como

transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no de forma limitativa, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, lanolina, 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; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas 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 tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, según el juicio del experto en formulación.

Una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de las enfermedades cancerosas.

Las composiciones farmacéuticas, como se describe en el presente documento, pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de la obesidad y/o enfermedades relacionadas con la obesidad.

La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en este documento, se refiere a una unidad físicamente diferenciada de agente adecuada para el paciente que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención la decidirá el médico a cargo del tratamiento dentro del alcance de un buen criterio médico. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares conocidos en la práctica médica. El término "paciente", tal como se usa en el presente documento, significa un animal, por ejemplo, un mamífero, y más específicamente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, pomadas, o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. Como alternativa, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de entre 10 mg/kg y aproximadamente 120 mg/kg.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, aunque no de forma limitativa, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales 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, de semilla de algodón, de cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahydrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en

forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

- 5 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

10 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende, por tanto, 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 por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, puede controlarse la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando al compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

30 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas sólidas de dosificación, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o transportador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, a) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, 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 tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores 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, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes.

40 También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y envolturas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

50 Los principios activos pueden estar también en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha señalado anteriormente. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y envolturas, tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros adyuvantes para la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

65 Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se premezcla en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable y

cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares también se contemplan en el alcance de la presente invención. Adicionalmente, se pueden utilizar parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas farmacéuticas se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en un medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

Como se ha descrito de forma general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de las enfermedades cancerosas.

La actividad, o de forma más importante, la actividad PPAR γ reducida de un compuesto descrito en el presente documento en el tratamiento de la obesidad y/o en la reducción del peso corporal puede evaluarse de acuerdo con los métodos descritos generalmente en la técnica y en los ejemplos proporcionados en el presente documento.

También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden emplearse en tratamientos combinados, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más de los diferentes procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación concreta de tratamientos (o procedimientos terapéuticos) emplean un régimen combinado tendrá en cuenta la compatibilidad de los tratamientos y/o procedimientos terapéuticos y el efecto terapéutico deseado que se va a conseguir. También se apreciará que los tratamientos empleados pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, se puede administrar un compuesto inventivo de forma simultánea con otro agente utilizado en el tratamiento del mismo trastorno), o se pueden conseguir diferentes ejemplos (por ejemplo, el control de cualesquiera efectos adversos). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o evitar una enfermedad, o dolencia concreta, se conocen como "adecuados para la enfermedad o dolencia, que se está tratando".

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones descritas en el presente documento no serán más que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende el agente terapéutico como el único principio activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente un 50% a un 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden también incorporarse a las composiciones para el revestimiento de un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Por consiguiente, se describe en el presente documento en otro aspecto, una composición para el revestimiento de un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se describe de forma general anteriormente, y en la clases y subclases en el presente documento, y un transportador adecuado para el revestimiento de dicho dispositivo implantable. En otro aspecto adicional, se describe en el presente documento un dispositivo implantable revestido con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se describe de forma general anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un transportador adecuado para revestir dicho dispositivo implantable. Los revestimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables revestidos se describen en las patentes de Estados Unidos 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121, cada uno de los cuales se incorpora por referencia. Los revestimientos normalmente son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilvinilo y mezclas de los mismos. Los revestimientos opcionalmente pueden cubrirse adicionalmente por un acabado final adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición.

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

V. EJEMPLOS

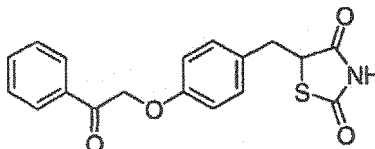
En la Tabla M siguiente se definen algunas de las siguientes abreviaturas utilizadas.

Tabla M: Definiciones de abreviaturas.

Categoría	Abreviaturas/Acrónimos	Nombre completo/Descripción
Técnicas analíticas	DSC	Calorimetría diferencial de barrido
	HSM	Microscopio de calefacción
	MO	Microscopio óptico
	TGA	Análisis termogravimétrico

	XRPD	difracción de rayos X en polvo
Métodos	FC	Enfriamiento rápido
	S/AS	Precipitación antidisolvente disolvente
	SC	Enfriamiento lento
	RE	Evaporación rotatoria
	aglom.	Aglomerados/aglomerado
Diversos	API	Principio farmacéutico activo
	BE	Birrefringencia y extinción
	BR	Birrefringencia
	E	Extinción
	Endo	Endoterma/Endotérmico
	Exo	Exoterma/Exotérmico
	LIMS	Sistema de gestión de la información de laboratorio
	máx.	Máximo
	RH	Humedad relativa
	TA	Temperatura ambiente
	UM	Morfología desconocida
Disolvente	w/	con
	DMF	Dimetilformamida
	EtOH	Etanol
	HFIPA	Hexafluoroisopropanol
	MTBE	Metil terc-butil éter
	TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
	THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1: 5-[4-(2-oxo-2-feniletoksi)bencil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Ejemplo de referencia).



5

Etapas 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 con agitación se calentó a 78 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite de color amarillo resultante se cromatografió en una columna de medio de gel de sílice eluyendo con 0-10% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían predominantemente la mancha R_f mayor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,85 g (14%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Las fracciones que contenían predominantemente la mancha R_f menor 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 cromatografiar eluyendo con 30% de EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían el material R_f mayor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 2,64 g más (20%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Las fracciones que contenían el material R_f menor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,82 g más del regioisómero como un aceite viscoso incoloro.

20

Etapas 2: Preparación de 5-[4-(2-hidroxi-2-feniletoksi)bencilideno]-1,3-tiazolidina-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-tiazolidinadiona (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 calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA. No se formó precipitado. El pH de la mezcla de reacción era de 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 cromatografió eluyendo con 30-40% de EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 3,18 g (86%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (ESI-) para C₁₈H₁₅NO₄S m/z 340,1 (M-H)⁻.

30

Etapas 3: Preparación de 5-[4-(2-hidroxi-2-feniletoksi)bencil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

A una mezcla de 5-[4-(2-hidroxi-2-feniletoksi)bencilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (1,50 g, 4,39 mmol) en THF (20 ml) se añadió H₂O (20 ml), NaOH 1M (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 tetrahidroborato de sodio (240 mg, 6,33 mmol) en NaOH 0,2M (3,6

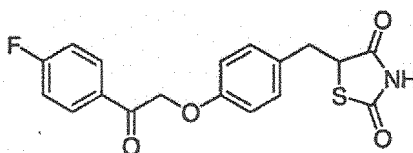
35

ml). La mezcla de reacción se volvió oscura inmediatamente pero muy pronto asumió una apariencia de color amarillo transparente. Se añadió ácido acético gota a gota hasta que la solución se volvió oscura (3 gotas). Después de aproximadamente una hora, la reacción se aligeró. Se añadieron más NaBH_4 , CoCl_2 y HOAc para producir un color púrpura azulado intenso. Cuando ese color se desvaneció, se añadió más NaBH_4 . Cuando el análisis de HPLC indicó que la reacción se había completado, esta se repartió entre H_2O y EtOAc , y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. Se cromatografió el sólido espumante resultante, eluyendo con 50% de EtOAc /hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,15 g (76%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI-) para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ m/z 342,1 (M-H)⁻.

Etapas 4: Preparación de 5-[4-(2-oxo-2-feniletoksi)bencil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

A una solución en agitación de 5-[4-(2-hidroxi-2-feniletoksi)bencil]-1,3-tiazolidina-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 a TA. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite de color amarillo resultante se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 25-35% de EtOAc /hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,40 g (40%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. La trituración con éter dio como resultado 245 mg de producto limpio. EM (ESI-) para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ m/z 340,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 2: Preparación de 5-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoksi]bencil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Ejemplo de referencia).



Etapas 1: Preparación de 4-[2-(fluorofenil)-2-hidroxietoksi]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 una noche. Después de enfriar a TA, la reacción se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite de color marrón claro resultante se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 30-40% de EtOAc /hexanos. Las fracciones que contenían la mancha R_f mayor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 2,38 g del regioisómero del producto en forma de un sólido de color blanco. Las fracciones que contenían la mancha R_f menor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,54 g (22%) del compuesto del título como un aceite viscoso incoloro.

Etapas 2: Preparación de 5-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietoksi]bencilideno]-1,3-tiazolidina-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-tiazolidinadiona (1,06 g, 9,07 mmol) y piperidina (0,45 ml, 4,50 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo. Después de mantener a reflujo durante una noche, la reacción se dejó enfriar a TA, y después se evaporó al vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió, eluyendo con 30-40% de EtOAc /hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,88 g (27%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (ESI-) para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}_4\text{S}$ m/z 358,1 (M-H)⁻.

Etapas 3: Preparación de 5-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietoksi]bencil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

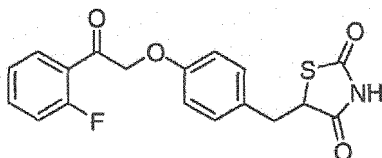
A una mezcla en agitación de 5-[4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietoksi]bencilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (0,87 g, 2,40 mmol) en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 20 ml) se añadió NaOH 1 M (2 ml), cloruro de cobalto (II) hexahidrato (0,30 g, 0,001 mmol), dimetilglioxima (8,4 mg, 0,073 mmol) y finalmente tetrahidrobórato de sodio (0,13 g, 3,53 mmol). La reacción se volvió de un color púrpura azulado intenso. Después de un tiempo corto, el color oscuro comenzó a desvanecerse y se añadió HOAc gota a gota para regenerar el color más oscuro. Cuando el color se desvaneció y la adición de HOAc fracasó en regenerarlo, se añadió NaBH_4 para regenerar el color más oscuro. La reacción se dejó en agitación a TA durante la noche. La reacción se repartió entre agua y EtOAc . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite de color marrón claro resultante se cromatografió, eluyendo con 35% de EtOAc /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 de color amarillo se disolvió en THF (8 ml) y H_2O (8 ml), y la solución resultante se trató con CoCl_2 (un cristal pequeño), y 2,2'-dipiridilo (5 mg). Finalmente, se añadió NaBH_4 en porciones pequeñas hasta que persistió el color azul intenso. La mezcla de reacción se repartió entre

EtOAc y H₂O, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite ligeramente coloreado resultante se cromatografió en una columna pequeña de gel de sílice eluyendo con 25-35% de EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar 527 mg (60%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI-) para C₁₈H₁₆FNO₄S m/z 360,1 (M-H)⁻.

Etapas 4: Preparación de 5-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

A una solución en agitación de 5-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-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) se añadió seguido de trietilamina (0,90 ml, 6,48 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a TA y después se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y H₂O, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido de color blanco resultante se cromatografió en una columna pequeña de gel de sílice eluyendo con 10% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,25 g (48%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI+) para C₁₈H₁₄FNO₄S m/z 359,9 (M+H)⁺. EM (ESI-) para C₁₈H₁₄FNO₄S m/z 358,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 3: Preparación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Ejemplo de referencia).



Etapas 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 H₂O (78 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (8,02 g, 45,0 mol) en tres porciones. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. Se añadió carbonato de sodio (8,68 g, 81,9 mmol) en porciones y a continuación se añadió NaOH 1 M (aprox. 10 ml) y la reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 5,31 g (94%) del compuesto del título como un aceite coloreado ligeramente que se usó sin purificación adicional. EM (ESI+) para C₈H₇FO m/z 138,1 (M+H)⁺.

Etapas 2: Preparación de 4-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxietoxi]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 TA y después se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite de color amarillo claro resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió, eluyendo con 30-40% de EtOAc/hexanos para dar 2 manchas mayores. Las fracciones que contenían la mancha R_f mayor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,10 g (11%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Las fracciones que contenían la mancha R_f menor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,67 g (7%) del regioisómero en forma de un aceite incoloro.

Etapas 3: Preparación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxietoxi]bencilideno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

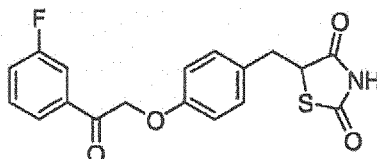
A una solución en agitación del aldehído (2,36 g, 10,8 mmol) en EtOH absoluto (40 ml) se añadió 2,4-tiazolidinadiona (0,495 g, 4,23 mmol) y piperidina (0,21 ml, 2,10 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo. Después de mantener a reflujo durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió a TA y después se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y esta solución se lavó con una solución acuosa diluida de HOAc, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El sólido de color amarillo resultante se lavó con DCM y acetona y el filtrado se evaporó al vacío. Este material se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió utilizando 10-25% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,51 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (ESI-) para C₁₈H₁₄FNO₄S m/z 358,0 (M-H)⁻.

Etapla 4: Preparación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxietoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

A una mezcla en agitación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxietoxi]bencilideno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (0,52 g, 1,40 mmol) en THF/H₂O (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 púrpura azulado intenso. Después de un tiempo corto, el color oscuro comenzó a desvanecerse y se añadió HOAc gota a gota para regenerar el color más oscuro. Cuando el color se desvaneció y la adición de HOAc fracasó en regenerarlo, se añadió NaBH₄ para regenerar el color más oscuro. Se añadieron porciones pequeñas de NaBH₄ y HOAc gota a gota hasta que persistió el color azul intenso. Después de repetir esto varias veces, La HPLC indicó que la reacción se completó a pesar del hecho que el color azul intenso han 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 (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite de color marrón claro resultante se cromatografió, eluyendo con 35% de EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,32 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI-) para C₁₈H₁₆FNO₄S m/z 360,1 (M-H).

Etapla 5: Preparación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

A una solución en agitación de 5-{4-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxietoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-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 a TA. Después de 3 horas, se añadió agua y las fases se separaron. 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 (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido de color blanco resultante se cromatografió en una columna pequeña de gel de sílice eluyendo con 10% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,19 g (66%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI-) para C₁₈H₁₄FNO₄S m/z 358,0 (M-H).

Ejemplo 4: Preparación de 5-{4-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Ejemplo de referencia).**Etapla 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 H₂O (78 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (8,02 g, 45,0 mmol) en tres porciones. La reacción se dejó calentar a TA. Después de 4 horas, se añadió NaOH 2N (60 ml) y la reacción se dejó en agitación a TA durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 6,30 g del compuesto del título como un aceite coloreado ligeramente que se usó sin purificación adicional.

Etapla 2: Preparación de 4-[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxietoxi]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 TA y después se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite de color marrón claro resultante se cromatografió eluyendo con 30-40% de EtOAc/hexanos para dar 2 manchas mayores. Las fracciones que contenían la mancha R_f mayor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,78 g (17%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Las fracciones que contenían la mancha R_f menor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,90 g (9%) del regioisómero como un aceite casi incoloro.

Etapla 3: Preparación de 5-{4-[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxietoxi]bencilideno}-1,3-tiazolidina-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-tiazolidinadiona (0,90 g, 7,69 mmol) y piperidina (0,76 ml, 7,7 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA. 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 (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El sólido de color amarillo resultante se disolvió en MeOH/DCM adsorbido sobre gel de sílice y se

cromatografió eluyendo con 30% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar 2,17 g (86%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (ESI-) para $C_{18}H_{14}FNO_4S$ m/z 358,1 (M-H)⁻.

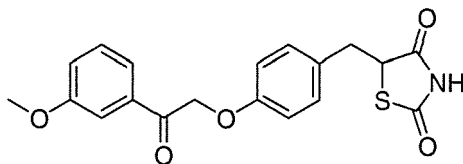
5 **Etapas 4: Preparación de 5-{4-[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxietoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona.**

5-4-[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxietoxi]bencilideno-1,3-tiazolidina-2,4-diona (1,00 g, 2,78 mmol) se suspendió en THF (15 ml) y H₂O (10 ml). A esta solución se añadió un cristal pequeño de cloruro de cobalto seguido de 2,2'-bipiridina (98 mg, 0,63 mmol). Se añadió NaBH₄ en porciones hasta que persistió el color azul. El color se desvaneció gradualmente y se regeneró repetidamente mediante adiciones pequeñas de borohidruro y HOAc. Cuando el análisis de HPLC indicó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Se añadió HOAc hasta que el pH de la fase acuosa fue aproximadamente 6. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se cromatografió en una columna pequeña de gel de sílice eluyendo con 20% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,72 g (72%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este material se volvió a cromatografiar en una columna pequeña de sílice eluyendo con 10-20% de EtOAc/DCM. EM (ESI-) para $C_{18}H_{16}FNO_4S$ m/z 360,1 (M-H)⁻.

20 **Etapas 5: Preparación de 5-{4-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona.**

A una solución en agitación de 5-{4-[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxietoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-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 a TA. Después de 2 horas, la HPLC muestra que se completó la reacción. Se añadió agua y se separaron las fases. El pH de la fase acuosa se ajustó a aproximadamente 7 con NaOH 2M y a continuación se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido de color blanco resultante se cromatografió en una columna pequeña de gel de sílice eluyendo con 10% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,25 g (40%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI-) para $C_{18}H_{14}FNO_4S$ m/z 358,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 5: Preparación de 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Compuesto B).



35 **Etapas 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 H₂O (78 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (7,30 g, 41,0 mmol) en tres porciones. La reacción se dejó calentar a TA y a continuación se añadió NaOH 2M (50 ml). La reacción se dejó en agitación a TA 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 (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 5,60 g (100%) del compuesto del título como un aceite coloreado ligeramente.

45 **Etapas 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 TA y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite de color marrón claro resultante se cromatografió, eluyendo con 30-40% de EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían la mancha R_f mayor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,86 g (18%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente. Las fracciones que contenían la mancha R_f menor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,90 g (9%) del regioisómero como un aceite casi incoloro.

55 **Etapas 3: 5-[4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]bencilideno]-1,3-tiazolidina-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-tiazolidinadiona (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 calentó a reflujo durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y esta solución se lavó con agua (el pH se ajustó a aproximadamente 5-6 con HOAc), salmuera,

se secó (Na_2SO_4), se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice. Después de la cromatografía con 20-30% de EtOAc/DCM, las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,38 g (58%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (ESI-) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ m/z 370,1 (M-H^-)

5

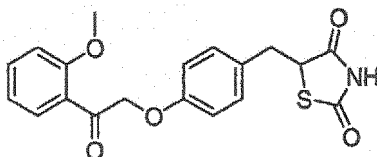
Etapas 4: 5-{4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxilbencil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

5-{4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxilbencilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (1,15 g, 3,10 mmol) se disolvió en THF (15 ml). Se añadió H_2O (15 ml) y THF suficiente para dar una solución transparente. Se añadió un cristal pequeño de cloruro de cobalto, seguido de 2,2'-bipiridina (109 mg, 0,70 mmol). Se añadió NaBH_4 en porciones hasta que persistió el color azul. El color se desvaneció gradualmente, pero se regeneró repetidamente mediante adiciones pequeñas de borohidruro y HOAc. Cuando la HPLC indicó que se había completado la reacción, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H_2O . Se añadió HOAc hasta que el pH de la fase acuosa fue de aproximadamente 6, y a continuación se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se cromatografió en una columna pequeña de gel de sílice eluyendo con 20% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,82 g (74%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI-) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ m/z 372,0 (M-H^-).

Etapas 5: Preparación de 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxilbencil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

A una solución en agitación de 5-{4-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxilbencil]-1,3-tiazolidina-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 a TA. Después de 2 horas se añadió agua y las fases se separaron. 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 (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido de color blanco resultante se cromatografió en una columna pequeña de gel de sílice eluyendo con 10% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,33 g (54%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI+) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ m/z 372,0 (M+H^+). EM (ESI-) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ m/z 370,1 (M-H^-).

Ejemplo 6: Preparación de 5-{4-[2-(2-metoxifenil)-2-oxoetoxilbencil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Ejemplo de referencia).



35

Etapas 1: Preparación de 2-(2-metoxifenil)oxirano.

A una solución de 2-vinil anisol (5,0 g, 0,037 mol) y ácido acético (2,1 ml, 37 mmol) en dioxano (33 ml) y H_2O (78 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (7,30 g, 40,1 mmol) en tres porciones. La reacción se dejó calentar a TA y después 1 hora, se añadió NaOH 2M (50 ml). La reacción se dejó en agitación a TA durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 7,56 g de un aceite coloreado ligeramente. Este se disolvió en dioxano, se añadió NaOH 2N y la reacción se agitó a TA durante una noche. El tratamiento acuoso repetido proporcionó 5,60 g del compuesto del título como un aceite casi incoloro.

45

Etapas 2: Preparación de 4-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etoxil] 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 TA y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite claro resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió eluyendo con 30-40% de EtOAc/hexano para dar 2 manchas mayores. Las fracciones que contenían la mancha R_f mayor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,71 g (17%) del regioisómero en forma de un aceite de color marrón. Las fracciones que contenían la mancha R_f menor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 2,05 g (20%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

55

Etapas 3: Preparación de (5Z)-5-{4-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etoxil] bencilideno]-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

60

A una solución en agitación de 4-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etoxil]benzaldehído (1,71 g, 6,28 mmol) en EtOH absoluto

(50 ml) se añadió 2,4-tiazolidinadiona (0,81 g, 6,91 mmol) y piperidina (0,68 ml, 6,9 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo. La reacción se calentó a reflujo durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y esta solución se lavó con una solución acuosa de HOAc (pH 5-6) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 20-40% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,87 g (80%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (ESI-) para C₁₉H₁₇NO₅S m/z 370,1 (M-H)⁻.

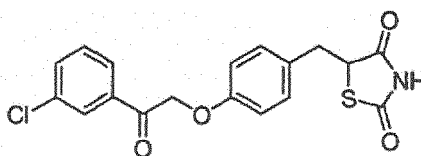
Etapas 4: 5-{4-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

(5Z)-5-{4-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etoxi]bencilideno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (1,00 g, 2,69 mmol) se disolvió en THF (20 ml). Se añadió agua (20 ml) y a continuación se añadió suficiente THF adicional para dar una solución transparente. Se añadió un cristal pequeño 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 NaBH₄ en porciones hasta que persistió el color azul. El color se desvaneció gradualmente y se regeneró repetidamente mediante adiciones pequeñas de borohidruro y HOAc. Cuando la HPLC indicó que se había completado la reacción, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. 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 (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se cromatografió en una columna pequeña de gel de sílice eluyendo con 20% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,63 g (63%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI-) para C₁₉H₁₉NO₅S m/z 372,1 (M-H)⁻.

Etapas 5: Preparación de 5-{4-[2-(2-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-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-tiazolidina-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). Tras 45 minutos, la mezcla de reacción se coló en una solución saturada fría de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice pequeña eluyendo con 0-10% EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 175 mg (88%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (ESI-) para C₁₉H₁₇NO₅S m/z 370,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 7: Preparación de 5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Ejemplo de referencia).



Etapas 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 H₂O (78 ml) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (8,02 g, 45,0 mmol) en tres porciones. La reacción se dejó calentar a TA. Después de 4 horas, se añadió NaOH 2N (60 ml) y la reacción se dejó en agitación a TA durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 6,20 g de un aceite coloreado ligeramente que se usó sin purificación adicional.

Etapas 2: 4-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxietoxi]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 TA y después se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite marrón claro resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió eluyendo con 25-40% de EtOAc/hexanos. Hay 2 manchas mayores. Las fracciones que contenían la mancha R_f mayor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,08 g (10%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro. Las fracciones que contenían la mancha R_f menor se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 0,95 g (8%) del regioisómero en forma de un aceite incoloro, 44B. Se recuperó también algo del epóxido de partida (2,85 g).

Etapla 3: 5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencilideno}-1,3-tiazolidina-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-tiazolidinadiona (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 solución acuosa de HOAc (pH 5-6) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió eluyendo con 10-20% de EtOAc/DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 1,31 g (89%) del producto en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (ESI⁺) para C₁₈H₁₄ClNO₄S m/z 375,0 (M+H)⁺. EM (ESI⁻) para C₁₈H₁₄ClNO₄S m/z 374,1 (M-H)⁻.

Etapla 4: 5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencilideno}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (0,74 g, 2,00 mmol) se disolvió en THF (20 ml). Se añadió agua (20 ml) y a continuación se añadió más THF hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió un cristal pequeño 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 NaBH₄ en porciones hasta que persistió el color azul. El color se desvaneció gradualmente y se regeneró repetidamente mediante adiciones pequeñas de borohidruro y HOAc. Cuando la HPLC indicó que se había completado la reacción, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. Se añadió HOAc hasta que el pH de la fase acuosa fue de aproximadamente 6, y a continuación se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice pequeña eluyendo con 0-10% EtOAc/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. EM (ESI⁻) para C₁₈H₁₆ClNO₄S m/z 376,1 (M-H)⁻.

Etapla 5: Preparación de 5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-oxo-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

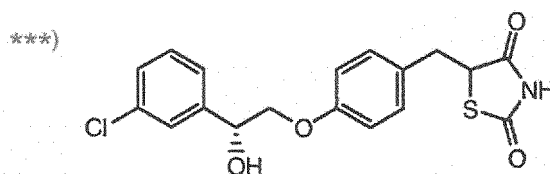
A una solución en agitación de pentóxido de fósforo (0,38 g, 1,30 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C se añadió una solución de 5-{4-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (0,25 g, 0,66 mmol) en DCM (8 ml) seguido de dimetilsulfóxido (0,23 ml, 3,30 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,34 ml, 2,00 mmol). Después de 45 minutos, la reacción se vertió en una solución saturada fría de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice pequeña eluyendo con 0-15% EtOAc/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. EM (ESI⁻) para C₁₈H₁₄ClNO₄S m/z 374,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 8: Preparación de 5-{4-[2-(2-clorofenil)-2-oxo-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Ejemplo de referencia).

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

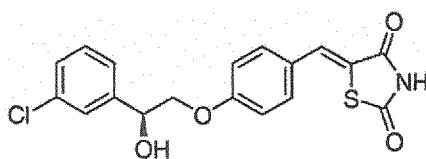
Ejemplo 9: Preparación de 5-{4-[2-(4-metoxifenil)-2-oxo-etoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 5 y 6 utilizando materiales de partida adecuados, tales como 2-(4-metoxifenil)oxirano. EM (ESI⁻) para C₁₉H₁₇NO₅S 370,2 m/z (M-1).

Ejemplo 10: Datos físicos para los Ejemplos de referencia [*] y los compuestos representativos.****Datos de RMN ¹H (400MHz)**

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,00 (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).

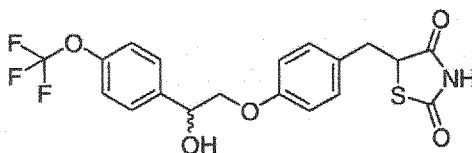
***)



RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 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).

5

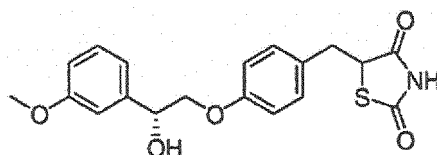
***)



RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 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).

10

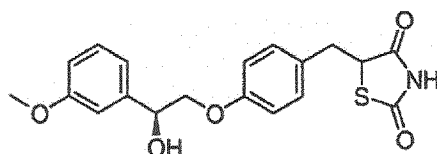
***)



RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 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).

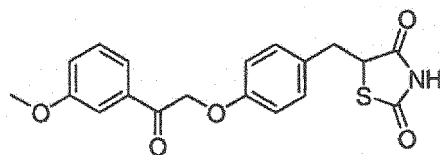
15

***)



RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 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).

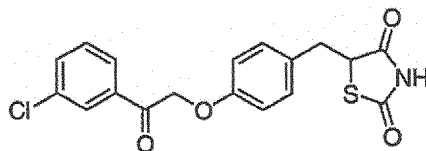
20



RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 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).

25

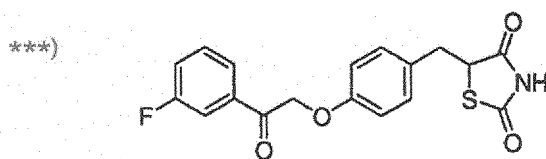
***)



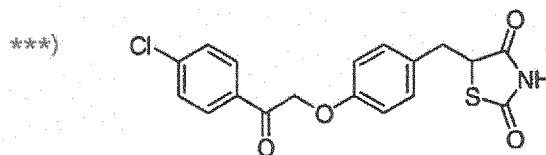
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,02 (s.a., 1H), 8,05 (t, J = 1,66 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,71 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,71 Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,88 (dd, J = 9,12, 4,35 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 14,20, 9,23 Hz, 1H).

30

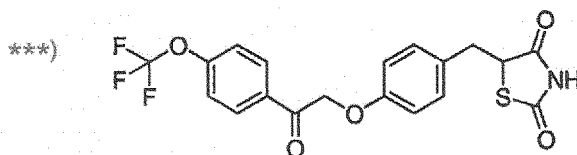
35



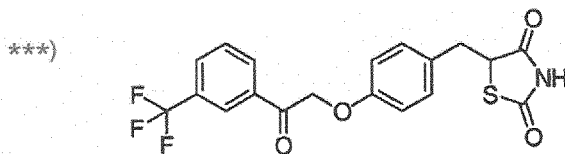
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,02 (s.a., 1H), 7,83 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,88 (dd, $J = 9,12, 4,35$ Hz, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,06 (dd, $J = 14,10, 9,12$ Hz, 1H).



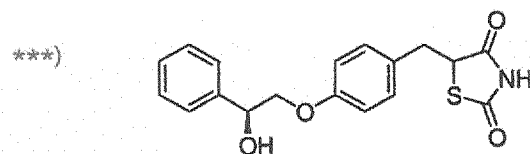
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,02 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,50$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,50$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,88 (dd, $J = 9,12, 4,35$ Hz, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,05 (dd, $J = 14,10, 9,12$ Hz, 1H).



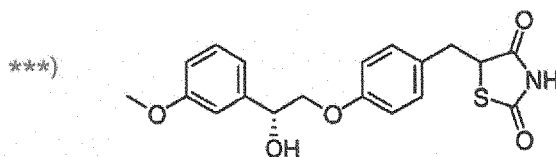
RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 8,08 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8,09$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,51 (dd, $J = 9,43, 3,84$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 14,10, 3,94$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 14,20, 9,43$ Hz, 1H), 1,60 (s.a., 1H).



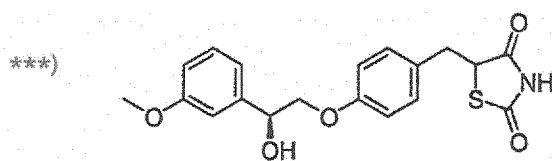
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,20 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,07 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 7,88$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,88 (dd, $J = 9,33, 4,35$ Hz, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,06 (dd, $J = 14,10, 9,12$ Hz, 1H).



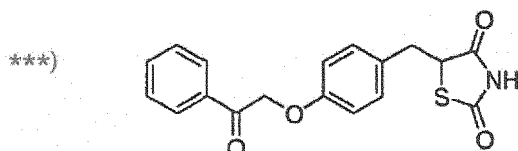
RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 8,42 (s.a., 1H), 7,38 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 8,50$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,50$ Hz, 2H), 5,14 (dd, $J = 8,81, 3,01$ Hz, 1H), 4,50 (dd, $J = 9,33, 3,94$ Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,01 (t, $J = 9,23$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J = 14,20, 3,84$ Hz, 1H), 3,12 (dd, $J = 14,20, 9,43$ Hz, 1H),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



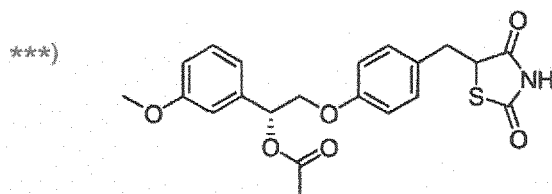
RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 8,35 (s.a., 1H), 7,23 (t, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,81 (m, 3H), 5,03 (dd, $J = 8,60, 2,80$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 9,33, 3,94$ Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (t, $J = 9,23$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,36 (dd, $J = 14,20, 3,84$ Hz, 1H), 3,04 (dd,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



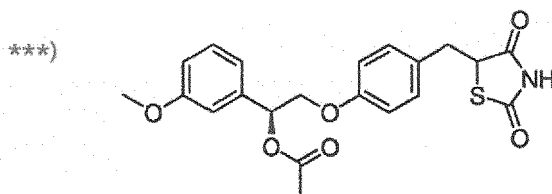
5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,42 (s.a., 1H), 7,23 (t, $J = 7,98$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,82-6,78 (m, 3H), 5,03 (dd, $J = 8,71$, 2,90 Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 9,33$, 3,94 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (t, $J = 9,12$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,36 (dd, $J = 14,10$, 3,94 Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 14,31$, 9,33 Hz, 1H), 2,77 (s.a., 1H).



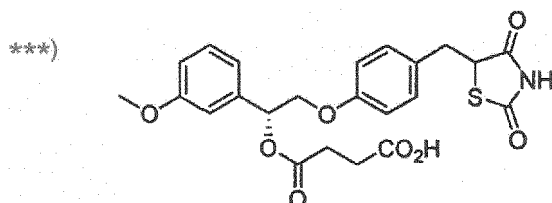
10 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 12,03 (s.a., 1H), 8,02 (m, 2H), 7,69 (t, $J = 7,36$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,67$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,50$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,50$ Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,88 (dd, $J = 9,23$, 4,25 Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,05 (dd, $J = 14,02$, 9,23 Hz, 1H).



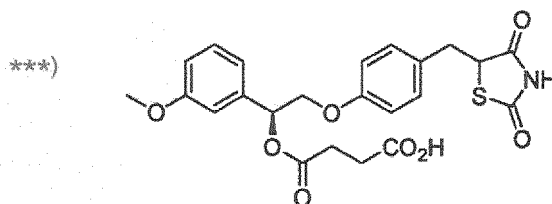
15 RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,57$ (s.a., 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 6,12(dd, $J = 7,8$, 3,6Hz, 1H), 4,49(dd, $J = 9,3$, 3,9Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13(dd, $J = 10,5$, 3,6Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,45(dd, $J = 14,2$, 3,8Hz, 1H), 3,10(dd, $J = 14,0$, 9,6Hz, 1H), 2,14(s, 3H).



20 RMN ^1H (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, $J = 7,8$, 3,4Hz, 1H), 4,50(dd, $J = 9,4$, 3,8Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13(dd, $J = 10,4$, 3,7Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,45(dd, $J = 14,2$, 3,8Hz, 1H), 3,11(dd, $J = 14,1$, 9,3 Hz, 1H), 2,14(s, 3H).

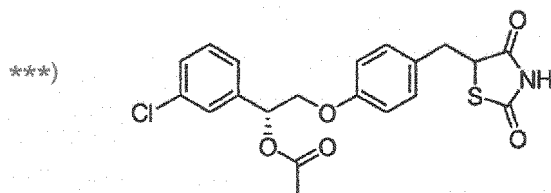


25 RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,65$ (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,86 (m, 3H), 6,13 (m, 1H), 4,49(dd, $J = 9,1$, 3,9Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,12(dd, $J = 14,2$, 9,0Hz, 1H), 2,69 (m, 4H).



30

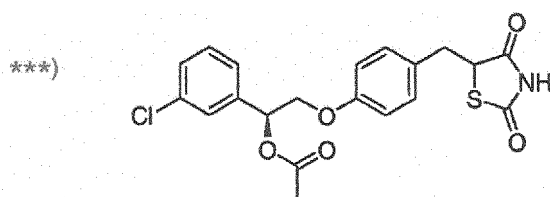
RMN ^1H (CDCl_3): δ = 8,78 (s a, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,85 (m, 3H), 6,12 (m, 1H), 4,47(dd, J = 8,8, 3,8Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,68 (m, 4H).



5

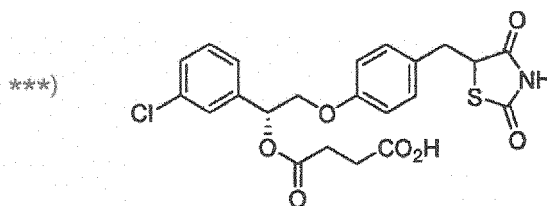
RMN ^1H (CDCl_3): δ = 8,74(s.a., 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,10 ((dd, J = 7,4, 4,0Hz, 1H), 4,50(dd, J = 9,3, 3,9Hz, 1H), 4,24 (M, 1H), 4,13(dd, J = 10,4, 4,2Hz, 1H), 3,45(dd, J = 14,1, 3,7Hz, 1H), 3,10(dd, J = 14,4, 9,4Hz, 1H), 2,15(s, 3H).

10



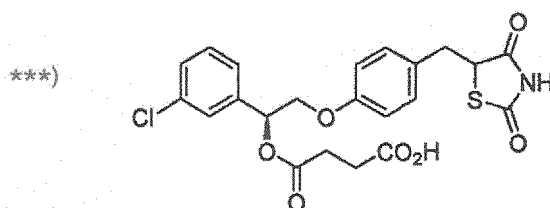
RMN ^1H (CDCl_3): δ = 8,67(s.a., 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,2Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,10(dd, J = 7,4, 4,0Hz, 1H), 4,50(dd, J = 9,3, 3,9Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,13(dd, J = 10,4, 4,2Hz, 1H), 3,45(dd, J = 14,2, 3,8Hz, 1H), 3,11(dd, J = 14,2, 9,4Hz, 1H), 2,15(s, 3H).

15



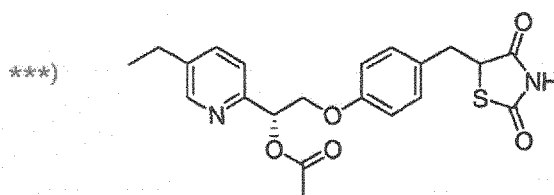
RMN ^1H (CDCl_3): δ = 8,94,(d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,11 (m, 1H), 4,49(dd, J = 9,0, 3,8Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,40(dd, J = 14,1, 3,5Hz, 1H), 3,13(dd, J = 14,1, 9,1Hz, 1H), 2,71 (m, 4H).

20



RMN ^1H (CDCl_3): δ = 8,88 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,84 (d, J = 7,7Hz, 2H), 6,11 (m, 1H), 4,49(dd, J = 9,1, 3,9Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,40(dd, J = 14,3, 3,7Hz, 1H), 3,13(dd, J = 14,2, 9,0Hz, 1H), 2,70 (m, 4H).

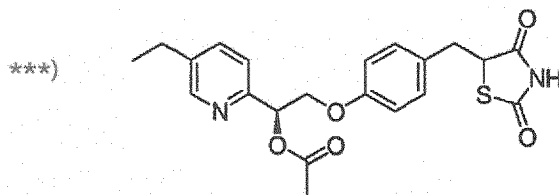
25



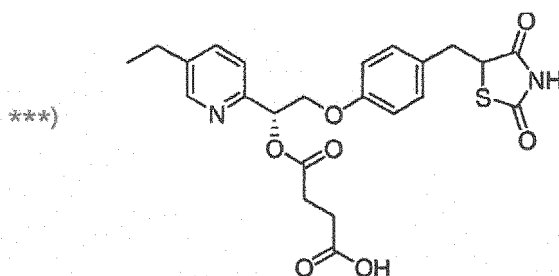
RMN ^1H (CDCl_3): δ = 9,34(s.a., 1H), 8,46, s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 2,0Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0, 1H), 7,13 (d, J = 7,1Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 8,6, 1,8Hz, 2H), 6,18 (dd, J = 6,4, 4,1Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,67 (q,

30

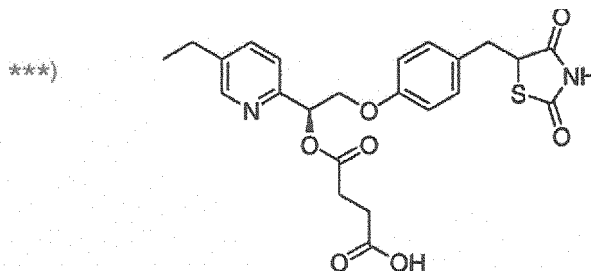
J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).



- 5 RMN ^1H (CDCl_3): δ = 8,85(s.a., 1H), 8,46 (d, J = 1,7Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 2,0Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,1Hz, 2H), 6,19 (dd, J = 6,4, 4,2Hz, 1H), 4,49(dd, J = 9,1, 3,5Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,67(q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).



- 10 RMN ^1H (CDCl_3): δ = 8,63(s.a., 1H), 8,45 (s, 1H), 7,77 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,9, 1,9Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,19 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 9,0, 3,8Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 14,2, 3,8Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 14,2, 9,2Hz, 1H), 2,68 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

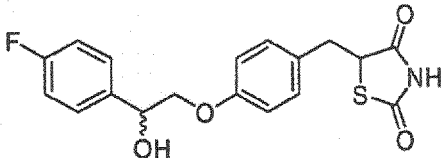
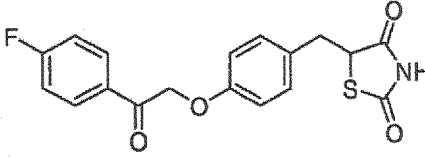
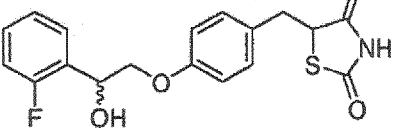
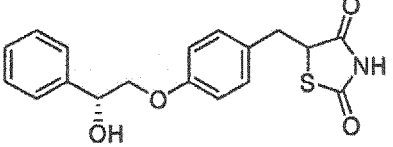
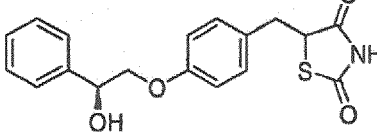
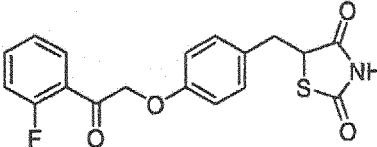
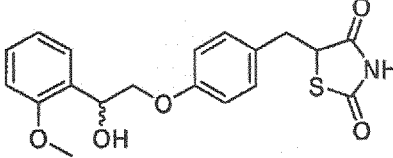
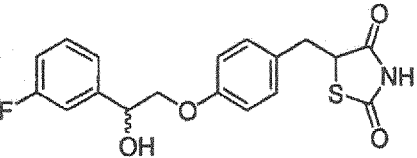


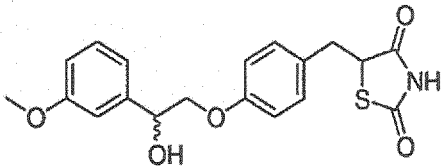
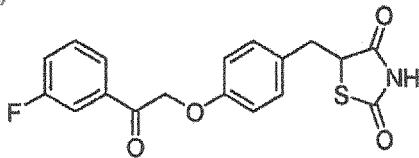
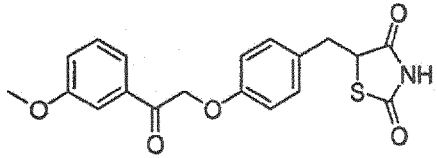
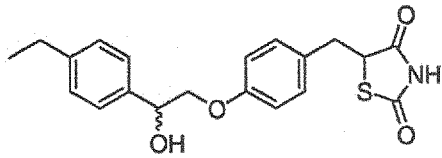
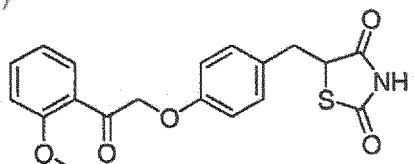
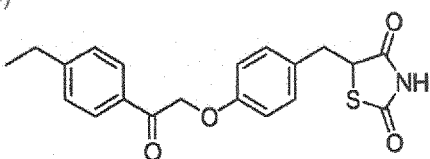
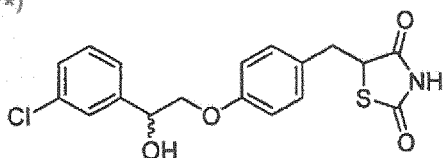
- 15 RMN ^1H (CDCl_3): δ = 9,20 (s a, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,7Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,7, 2,7Hz, 2H), 6,20 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 8,3, 4,2Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,71 (m, 6H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

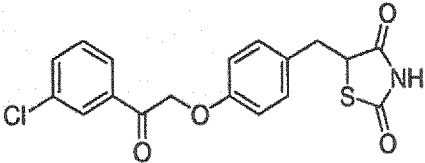
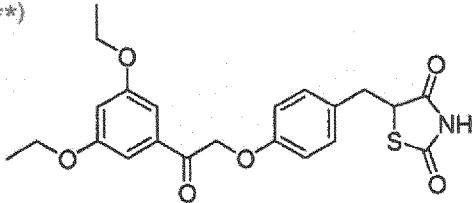
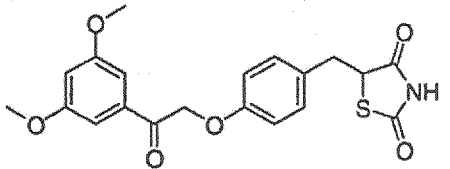
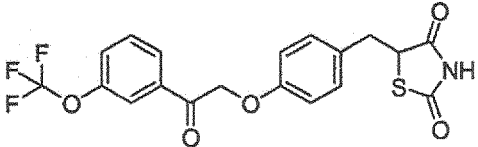
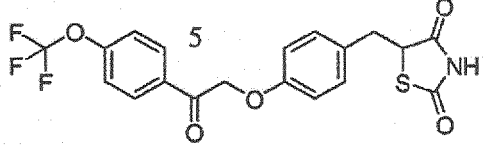
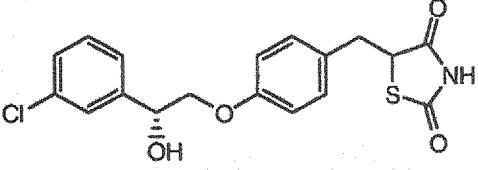
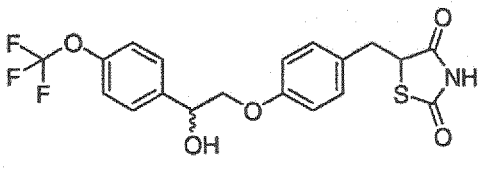
20

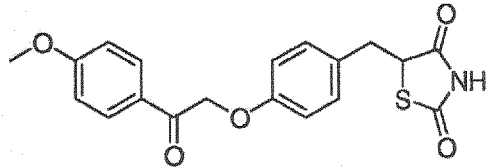
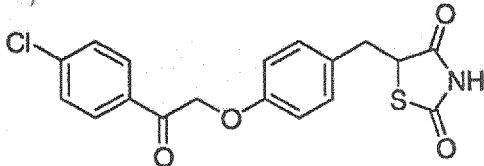
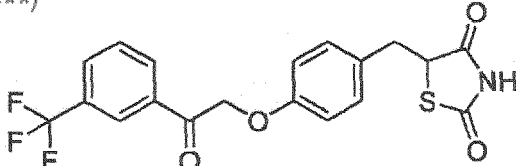
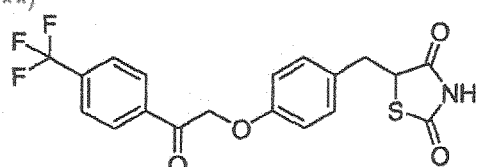
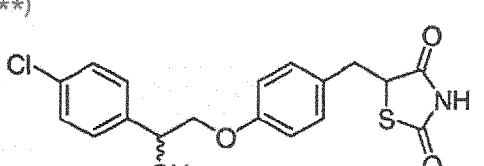
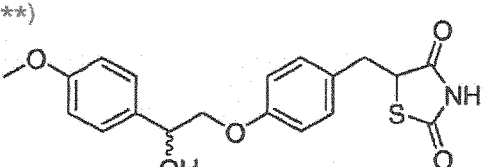
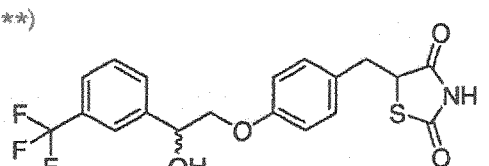
Espectros de masas (Los Ejemplos de referencia se denotan por ***)

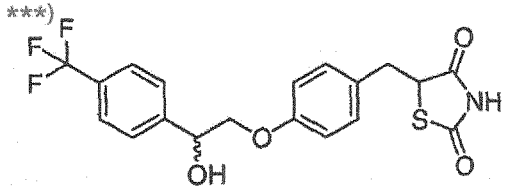
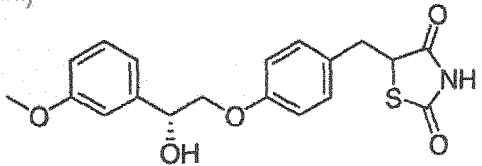
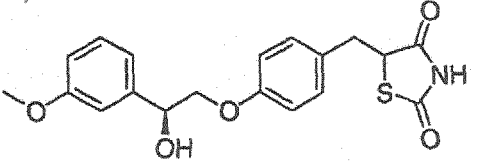
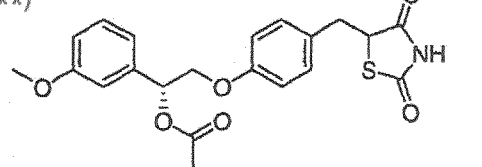
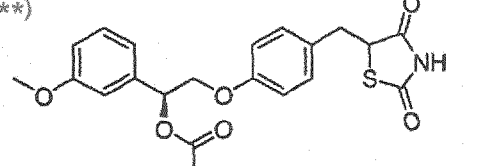
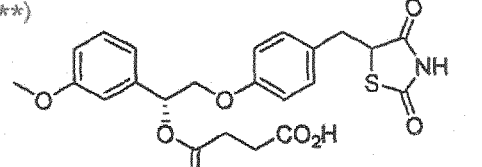
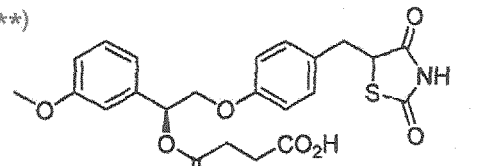
Estructura	Calc. PM	PM encontrado
***)	343,4	ES+ 366,0 (M+Na) ES- 342,1 (M-1)
***)	341,38	ES+ 363,9 (M+Na) ES- 340,0 (M-1)

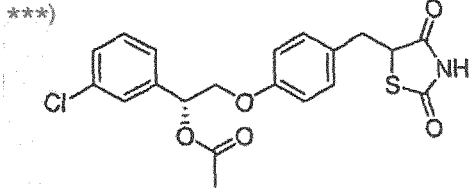
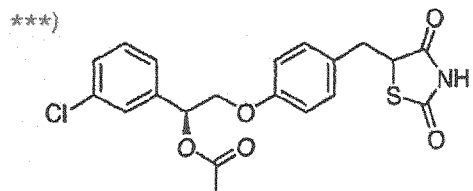
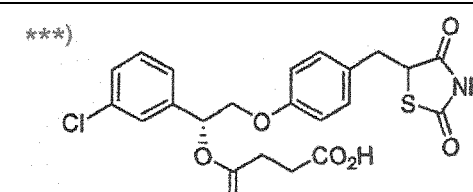
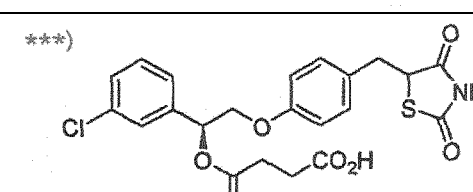
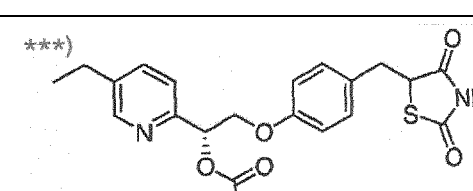
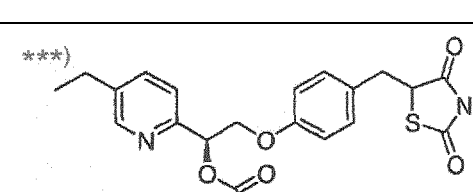
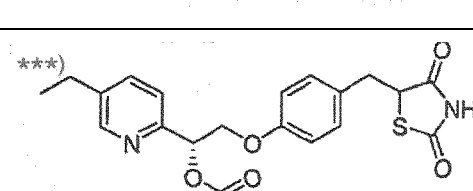
***) 	361,39	ES- 360,1 (M-1)
***) 	359,37	ES+ 360,2 (M+1) ES- 358,2 (M-1)
***) 	361,39	ES- 360,1 (M-1)
***) 	343,4	ES- 342,2 (M-1)
***) 	343,4	ES- 342,1 (M-1)
***) 	359,37	ES- 358,0 (M-1)
***) 	373,42	ES-372,1 (M-1)
***) 	361,39	ES+ 384,0 (M+Na) ES- 360,1 (M-1)

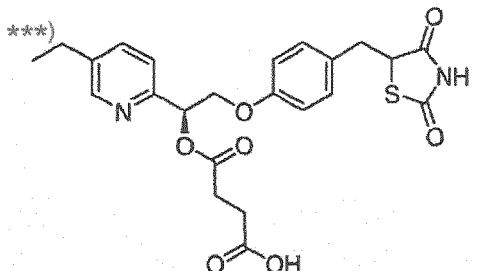
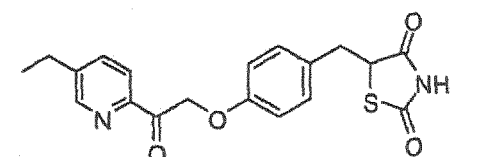
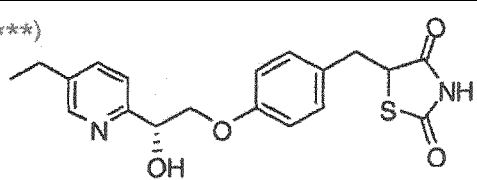
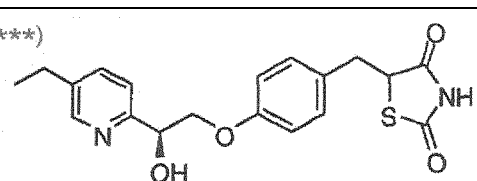
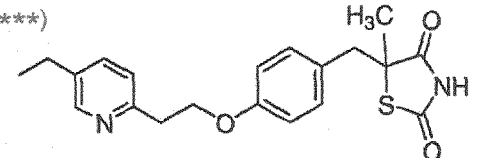
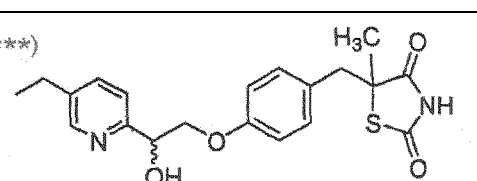
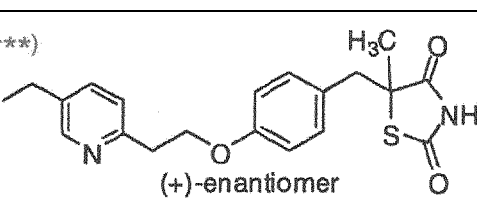
*** 	373,42	ES- 372,0 (M-1)
*** 	359,37	ES- 358,2 (M-1)
	371,41	ES+ 372,0 (M+1) ES-370,1(M-1)
*** 	371,45	ES- 370,2 (M-1)
*** 	371,41	ES- 370,1 (M-1)
*** 	369,43	ES+ 370,0 (M+1) ES- 368,1 (M-1)
*** 	377,84	ES- 376,0 (M-1)

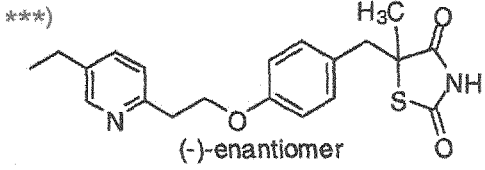
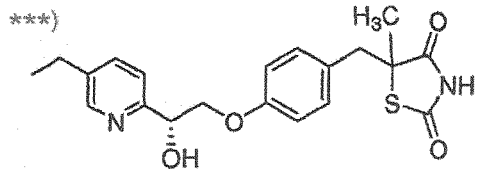
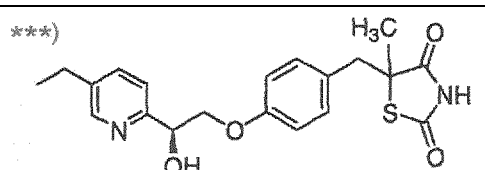
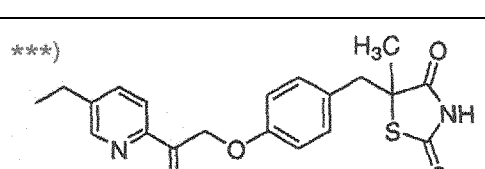
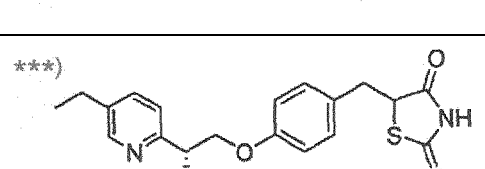
***) 	375,83	ES- 374,0 (M-1)
***) 	429,49	ES+ 430,1 (M+1) ES- 428,2 (M-1)
***) 	401,43	ES+ 402,1 (M+1) ES- 400,2 (M-1)
***) 	425,38	ES+ 426,0 (M+1) ES- 424,1 (M-1)
***) 	425,38	ES+ 425,9 (M+1) ES- 424,2 (M-1)
***) 	377,84	ES- 376,2 (M+1)
***) 	427,39	ES- 426,3 (M+)

***) 	371,41	ES- 370,2 (M-1)
***) 	375,83	ES+ 376,2 (M+1)
***) 	409,38	ES- 408,3 (M-1)
***) 	409,38	ES- 408,1 (M-1)
***) 	377,84	ES-376,1 (M-1)
***) 	373,42	ES- 372,1 (M-1)
***) 	411,39	ES- 410,2 (M-1)

***) 	411,39	ES- 410,2 (M-1)
***) 	373,42	ES- 372,1 (M-1)
***) 	373,42	ES- 372,1 (M-1)
***) 	415,46	ES- 414,10 (M-1)
***) 	415,46	ES- 414,1 m/z (M-1)
***) 	473,5	ES- 472,0 m/z (M-1)
***) 	473,5	ES- 472,0 m/z (M-1)

***) 	419,88	ES- 418,0 m/z (M-1)
***) 	419,88	ES- 418 m/z (M-1)
***) 	477,19	ES- 476,0 m/z (M-1)
***) 	477,19	ES- 476,0 m/z (M-1)
***) 	414,47	ES+ 415,0 m/z (M+1); ES- 413,0 m/z (M-1)
***) 	414,47	ES+ 415,0 m/z (M-1); ES- 413,0 m/z (M-1)
***) 	472,51	ES+ 473,0 m/z (M+1); ES- 471,0 m/z (M-1)

***) 	472,51	ES+ 472,9 m/z (M+1) ES- 471,0 m/z (M-1)
	370,42	ES +371,1 m/z (M+1) ES - 369,1 (M-1)
***) 	372,11	ES +373,1 m/z (M+1) ES - 371,1 (M-1)
***) 	372,11	ES +373,0 m/z (M+1) ES - 371,1 (M-1)
***) 	370,47	ES+ 371,2 m/z (M+1) ES- 369,2 (M-1)
***) 	386,46	ES +387,3 m/z (M+1) ES - 385,3 (M-1)
***)  (+)-enantiomer	370,47	ES +371,2 m/z (M+1) ES - 369,2 (M-1)

	370,47	ES +371,2 m/z (M+1) ES - 369,2 (M-1)
	386,46	ES +387,3 m/z (M+1) ES - 385,3 (M-1)
	386,46	ES +387,2 m/z (M+1) ES - 385,2 (M-1)
	384,45	ES +385,1 m/z (M+1) ES - 383,1 (M-1)
	386,46	ES+ 373,2 (M+1) ES-371,2 (M-1)

Ejemplo 10A: Preparación de sales de ácido de compuestos de Fórmula I (Ejemplo de referencia).

Un compuesto de Fórmula I puede convertirse en una sal disolviendo el compuesto en un disolvente en que la sal de ácido del compuesto orgánico insoluble o es solo escasamente soluble; añadiendo uno o más equivalentes molares de un ácido, tal como HCl, HBr, ácido acético, ácido trifluoroacético, o H₂SO₄, ácido metanosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, o similares, al disolvente que contiene el compuesto disuelto de Fórmula I para formar un precipitado de la sal del compuesto orgánico; y recoger el precipitado utilizando filtración, decantando o algún método similar para producir la sal del compuesto orgánico en una forma pura.

Ejemplo 10A1: clorhidrato de 5-[4-[2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi]bencil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Ejemplo de referencia).

Se preparó una solución 1M de HCl en EtOH se preparó diluyendo 0,70 ml de cloruro de acetilo (10 mmol) hasta 10 ml con EtOH anhidro. Se suspendió 5-((4-(2-(5-etil-2-piridil)-1-oxoetoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona (Compuesto A) (100 mg, 0,27 mmol) en EtOH anhidro (5 ml) y se calentó con una pistola térmica hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadieron 0,27 ml de la solución 1M de HCl en EtOH. Se agitó durante 2 horas a TA. Se evaporó al vacío (aprox. 50 °C) durante 2 horas para dar un sólido de color amarillo, (110 mg).

Calculado analíticamente para C₁₉H₁₉ClN₂O₄S más 5,25% de H₂O: C, 53,14; H, 5,05; N, 6,52; Cl, 8,26. Encontrado: C, 53,48; H, 4,98; N, 6,26; Cl, 8,62.

Ejemplo 10A2: Sulfato de 5-{4-[2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Ejemplo de referencia).

Se suspendió 5-{4-[2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Compuesto A) (100 mg, 0,27 mmol) en abs anhidro. EtOH (3 ml) y la mezcla se calentó con una pistola térmica hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió una solución acuosa de H₂SO₄ 1M (0,27 ml, solución madre comercial). Se agitó durante 1 hora a TA. Se evaporó al vacío y se secó a alto vacío. (aprox. 50 °C) durante 2 horas para dar un aceite de color amarillo (130 mg).

Calculado analíticamente para C₁₉H₁₈N₂O₄S más 5,12% de H₂O y 25,07% de H₂O₄S: C, 43,21; H, 4,49; N, 5,30; S, 14,27. Encontrado: C, 43,30; H, 4,46; N, 4,96; S, 14,16.

Ejemplo 10B: Preparación de sales de metales alcalinotérreos de compuestos de Fórmula I.

Un compuesto de Fórmula I puede convertirse en una sal disolviendo el compuesto en un disolvente en que la sal de metal alcalinotérreo del compuesto orgánico es insoluble o es solo escasamente soluble; añadiendo uno o más equivalentes molares de una base, tal como NaOH, KOH, o similares, al disolvente que contiene el compuesto disuelto de Fórmula I para formar un precipitado de la sal del compuesto orgánico; y recoger el precipitado utilizando filtración, decantando o algún método similar para producir la sal del compuesto orgánico en una forma pura.

Como alternativa, un compuesto de Fórmula I puede convertirse en una sal disolviendo el compuesto en un disolvente en el que la sal del compuesto orgánico es también soluble; añadiendo uno o más equivalentes molares con un punto de ebullición relativamente bajo, tal como NaOH, KOH, o similares, al disolvente que contiene el compuesto disuelto de Fórmula I; y a continuación evaporando el disolvente y cualquier exceso de base contenido en la solución para producir la sal del compuesto orgánico en una forma pura.

Ejemplo 10B1: 5-{4-[2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi]bencil}-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-ida de sodio.

5-{4-[2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (100 mg, 0,27 mmol) se suspendió en abs anhidro. EtOH (3 ml) y la mezcla se calentó con una pistola térmica hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió etóxido sódico (18 mg, 0,27 mmol). Se agitó durante 1 hora. Se evaporó al vacío y se secó a alto vacío. (aprox. 50 °C) durante 2 horas para dar un sólido de color blanco (110 mg, 100%).

Calculado analíticamente para C₁₉H₁₇N₂NaO₄S más 2,38% de H₂O: C, 56,77; H, 4,53; N, 6,97. Encontrado: C, 57,08; H, 4,33; N, 6,85.

Ejemplo 10B2: 5-{4-[2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi]bencil}-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-ida de potasio (Ejemplo de referencia).

A 5-{4-[2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (100 mg, 0,27 mmol) en THF (3 ml) se añadió una solución 1 M de terc-butóxido de potasio en THF (0,27 ml, 0,27 mmol). Se agitó a TA durante 2 horas. Se evaporó al vacío. Se secó a alto vacío. (aprox. 50 °C) durante 2 horas para dar un sólido coloreado de salmón (110 mg, 100%).

Calculado analíticamente para C₁₉H₁₇KN₂O₄S más 2,88% de H₂O y 7,95% de KOH: C, 49,74; H, 4,21; N, 6,11. Encontrado: C, 49,98; H, 3,79; N, 5,90.

Ejemplo 10B3: 5-{4-[2-(3-Metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-ida de sodio (Ejemplo de referencia).

5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (100 mg, 0,27 mmol) se suspendió en THF (3 ml) y la mezcla se calentó con una pistola térmica hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió terc-butóxido de sodio (26 mg, 0,27 mmol). Se agitó a TA durante 2 horas. Se evaporó al vacío. Se secó a alto vacío. (aprox. 50 °C) durante 2 horas para dar un sólido de color blanquecino (110 mg, 100%).

Calculado analíticamente para C₁₉H₁₆NNaO₅S más 1,60% de H₂O: C, 57,08; H, 4,21; N, 3,50. Encontrado: C, 56,91; H, 4,01; N, 3,30.

Ejemplo 10B4: 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-ida de potasio.

Una suspensión en agitación de 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona en THF (3 ml) se calentó con una pistola térmica hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió una solución 1 M de terc-butóxido de potasio en THF (0,27 ml, 0,27 mmol). Se agitó durante 2 horas a TA. Se evaporó al vacío. Se secó a alto vacío (aprox. 50 °C) durante 2 horas para dar un sólido coloreado de salmón (110 mg, 100%).

Calculado analíticamente para C₁₉H₁₆KN₁O₅S más 2,50% H₂O y 7,96% de KOH: C, 49,84; H, 3,96; N, 3,06.

Encontrado: C, 49,65; H, 3,58; N, 3,07.

Ejemplo 10B5: 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-ida de potasio.

- 5 Una mezcla de metanol (1,0 l) y escamas de hidróxido de potasio (85% p/p) (35,5 g, 0,539 mol) se agita para obtener una solución transparente a 25-30°C. A esta solución se añadió 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (200 g, 0,539 mol) en un único lote con agitación junto con metanol (200 ml). Se formó una solución transparente y comenzó a formarse el precipitado en 10-15 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 6 h. Se filtró el sólido obtenido y se lavó con metanol (200 ml) y se secó en un horno a 50-55°C para dar como resultado la sal de potasio de 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (185 g).

Ejemplo 10C: Caracterización de sales metálicas de compuestos de Fórmula I (Ejemplo de referencia).

- 15 Se caracterizaron las sales metálicas de los compuestos de Fórmula I utilizando los análisis de XRPD, DSC, termogravimetría, y de sorción de la humedad. Señalar que los modelos de XRPD descritos a continuación, y proporcionados en las Figuras 1 y 5 se obtuvieron utilizando un Difractómetro de rayos X Modelo D8 de Bruker. Se llevaron a cabo los análisis termogravimétricos, los análisis de DSC, y los análisis de sorción de la humedad utilizando un instrumentó Universal V4.4A de TA Instruments.

20 **Ejemplo 10C1: Caracterización de una sal de sodio de 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Ejemplo de referencia).**

- La Figura 1 proporciona el modelo XRPD de una muestra de una sal de sodio del Compuesto B que hace referencia a las Figuras 2-4, se llevaron a cabo los análisis termogravimétricos, de DSC, y de sorción de la humedad sobre una sal de sodio del Compuesto B. Se llevó a cabo el análisis termogravimétrico utilizando 7,5450 mg de la sal de sodio y una configuración del instrumento de 10 °C/min. El análisis de DSC se realizó utilizando una muestra de 2,00 mg de la sal de sodio y una configuración del instrumento de 10 °C/min. El análisis de sorción de la humedad se realizó sobre 14,07 mg de sal de sodio con un intervalo de humedad relativa del 5% al 95% a 25 °C con un tiempo de equilibrio máximo de 180 minutos y un muestreo de datos cada 2 minutos.

- 30 Se señaló que la sal de sodio se produjo como un único polimorfo.

Ejemplo 10B6a: Caracterización de una sal de potasio de 5-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]bencil}-1,3-tiazolidina-2,4-diona.

- 35 La Figura 5 proporciona el modelo XRPD de una muestra de una sal de potasio de Compuesto B que hace referencia a las Figuras 6-8. Se llevaron a cabo los análisis termogravimétricos, de DSC, y de sorción de la humedad sobre una sal de potasio del Compuesto B. se realizó el análisis termogravimétrico utilizando 15,9290 mg de la sal de potasio y una configuración del instrumento de 10 °C/min. El análisis de DSC se realizó utilizando una muestra de 4,66 mg de la sal de sodio y una configuración del instrumento de 10 °C/min. El análisis de sorción de la humedad se realizó sobre 12,934 mg de sal de sodio con un intervalo de humedad relativa del 5% al 95% a 25 °C con un tiempo de equilibrio máximo de 180 minutos y un muestreo de datos cada 2 minutos.

- 45 Los datos para las sales de sodio y potasio del Compuesto B son consistentes con los materiales cristalinos que muestran una significativa higroscopicidad. La sal de sodio presentó una captación progresiva de la humedad de -10.0% en peso entre -6% y -95% de HR. Se observó una captación de agua del -21,1 % agua para la sal de potasio tras aumentar la humedad relativa desde -5% a -95% de HR.

Ejemplo 11: Propiedades biológicas de las sales de los compuestos.

- 50 **Ejemplo 11A: Biodisponibilidad de la sal de sodio del Compuesto A.**

- En referencia a la Figura 9, se evaluó la biodisponibilidad de la sal de sodio del Compuesto A mediante diseño cruzado en 4 macacos machos que tenían pesos que variaban desde 4,52 a 5,12 kg. Los monos ayunaron durante una noche y se les dosificó mediante sonda oral regada con 10 ml de agua corriente. Se tomaron muestras de sangre a las 0,25, 0,5, 1, 2, 3,4, 6, 9, 12, 24, y 48 horas después que se administrara una única dosis y se evaluaron para los materiales relacionados con el fármaco con un ensayo de CLEM utilizando un patrón interno. Se colocaron 90 mg de fármaco en cápsulas de gelatina 00 que contenían 90 mg de equivalentes de base libre. Esto se comparó con una inyección iv de 2 ml/kg y 45 mg de solución de base libre en 50% de hidroxipropil b-ciclodextrano. Se determinó la disponibilidad absoluta frente a una inyección iv de ambos compuestos precursores y un metabolito mayor. Se señaló que la sal de sodio del Compuesto A, para el metabolito y el compuesto precursor, tenía una biodisponibilidad significativamente mayor que sus bases libres homólogas.

Ejemplo 11B: Biodisponibilidad de sales de potasio y sodio del Compuesto B.

- 65 En referencia a la Figura 10, el área bajo la curva (ABC) de los materiales relacionados con el compuesto se

comparó siguiendo la dosificación de 250 mg de Compuesto B como polvo en cápsulas de ácido libre (PIC), los comprimidos formulados de ácido libre micronizado, o los comprimidos formulados de la sal de Na o K del Compuesto B se proporcionan en los mismos equivalentes de ácido libre. (N=4. macaco). Los comprimidos formulados, comprimidos contenían también en cada caso aproximadamente 40,5% de lactosa, 16,8% de celulosa microcristalina, 1,9% de croscarmelosa de sodio, 0,5% de dióxido de silicio coloidal, y 0,9% de estearato de magnesio. Se señala que las sales de sodio y potasio del Compuesto B tenían una biodisponibilidad significativamente mayor que sus ácidos libres homólogos. Asimismo, las sales del ácido a granel mostraron una mayor ventaja sobre el comprimido fabricado por compresión con ácido libre micronizado.

10 Ejemplo 11C: Actividad farmacológica de la sal de sodio del Compuesto A.

En referencia a la Figura 11, la sal de Na del Compuesto A demostró una excelente respuesta a la dosis para disminuir la glucosa en sangre en ratones KKAY diabéticos. En estos experimentos, se proporcionó una sal de base libre o de sodio a ratones KKAY diabéticos (N=6) y se midió la glucosa en sangre después de 4 días de tratamiento diario a las dosis indicadas. Se administraron a ratones KKAY, de 8-12 semanas de edad, las dosis de los compuestos de acuerdo con las dosificaciones en el eje de las X de la Figura 11. Se administraron los compuestos mediante alimentación forzada una vez al día a 10 mg/kg. En el quinto día (después de 4 dosis diarias a los niveles que se muestran) se tomó una muestra de sangre para medir la glucosa en plasma.

20 Ejemplo 12A: Propiedad biológica ilustrativa de los cocristales.

Se demostró la eficacia de los cocristales de las sales del compuesto en sistemas de células diseñados para evaluar su eficacia en la diferenciación del tejido adiposo marrón (BAT) en un cultivo celular. Los cocristales formulados con las sales del compuesto que muestran eficacia en los sistemas de células serán también eficaces y evitarán la ganancia de peso in vivo y la preservación de las células b pancreáticas, cuya pérdida conduce al desarrollo de la diabetes.

Ejemplo 12B: Preparación de cocristales.

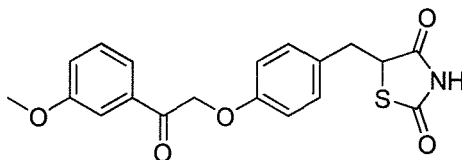
30 Cocrystal A:

A cafeína (0,194 g, 1 mmol) y 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)bencil)-1,3-tiazolidina-2,4-diona (0,370 g, 1 mmol) se añadió acetonitrilo (20 ml). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 75 °C hasta que se disolvieron los sólidos. Se continuó el calentamiento durante aproximadamente 109 minutos, a continuación, la solución se filtró y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se dejó evaporar el disolvente hasta que se completó la cristalización. El sólido cocrystalino se aisló mediante filtración y se secó al vacío. Se midió que el punto de ebullición del material cristalino resultante era de aproximadamente 123 °C a aproximadamente 131 °C. Señalar que se notificó que el punto de ebullición para la cafeína pura era de aproximadamente 234 °C a aproximadamente 236 °C, y se midió que el punto de ebullición para la 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)bencil)-1,3-tiazolidina-2,4-diona pura era de aproximadamente 140 °C a aproximadamente 142 °C.

Los espectros de RMN ¹H de 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)bencil)-1,3-tiazolidina-2,4-diona, cafeína, y el cocrystal, se proporcionan en las Figuras 15-17. Estos espectros se obtuvieron usando un espectrómetro de RMN a 400 MHz de Bruker, en el que el analito se disolvió en D₆-DMSO.

45 Cocrystal B:

A cafeína (0,194 g, 1 mmol) y 5-(4-(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi)bencil)tiazolidina-2,4-diona que tenía la estructura:



(0,371 g, 1 mmol) se añadió acetonitrilo (20 ml). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 75 °C hasta que se disolvieron los sólidos. El calentamiento continúa durante aproximadamente 109 minutos, a continuación, la solución se filtró y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta que se completó la cristalización. Los sólidos cocrystalinos se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío.

Ejemplo 13: Ensayos.

Ensayos para medir la activación del receptor PPAR γ reducido

Mientras que se cree generalmente que la activación del receptor de PPAR γ receptor es un criterio de selección para

seleccionar las moléculas que pueden tener farmacología antidiabética y sensibilizante a la insulina, la presente activación encuentra que la activación de este receptor debería ser un criterio de selección negativo. Las moléculas se seleccionarán entre este espacio químico debido a que tienen una activación de PPAR γ reducida, no solamente selectiva. Los compuestos óptimos tienen al menos una potencia 10 veces reducida en comparación a pioglitazona y menos de un 50% de la activación completa producida por rosiglitazona en ensayos llevados a cabo in vitro para la transactivación del receptor PPAR γ . Los ensayos se llevaron a cabo mediante una primera evaluación de las interacciones directas de las moléculas con el dominio de unión al ligando de PPAR γ . Esto se puede llevar a cabo con un kit de interacción comercial que mide la interacción directa por fluorescencia utilizando rosiglitazona como un control positivo.

La unión a PPAR γ se mide mediante un ensayo de unión a TR-FRET competitivo utilizando el Ensayo de unión a TR-FRET PPAR γ LanthaScreen™ de Invitrogen (Invitrogen n.º 4894). Este ensayo utiliza un anticuerpo marcado con terbio dirigido contra GST para marcar el dominio de unión a ligando humano etiquetado con GST (LBD). Un ligando pan-PPAR trazador de una molécula pequeña fluorescente se une al LBD dando lugar a la transferencia de energía del anticuerpo al ligando dando como resultado una relación TR-FRET elevada. La unión mediante competición por los ligandos de PPAR γ desplaza el trazador del LBD dando lugar a una señal FRET más baja entre el anticuerpo y el trazador. La relación TR-FRET se determina leyendo la emisión de la fluorescencia a 490 y 520nm utilizando un lector de placas Synergy2 (BioTek). Se midió también la capacidad de algunos compuestos de la presente invención de unirse a PPAR γ utilizando un ensayo de unión comercial (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) que mide la capacidad de los compuestos de ensayo de unirse al complejo PPAR-LBD/Fluormone PPAR Green. Estos ensayos se llevaron a cabo en tres ocasiones con cada ensayo utilizando cuatro pocillos separados (cuadruplicado) a cada concentración de compuesto ensayado. Los datos son el promedio y la SEM de los valores obtenidos de los tres experimentos. Rosiglitazona se utilizó como el control positivo en cada experimento. Los compuestos se añadieron a las concentraciones que se muestran, que varió desde 0,1-100 micromolar.

La activación de PPAR γ en células intactas puede medirse mediante un ensayo indicador celular utilizando el GeneBLazer PPAR γ Assay de Invitrogen (Invitrogen n.º 1419). Este ensayo indicador utiliza el dominio de unión a ligando de PPAR γ humano (LBD) fusionado con el dominio de unión a GAL4DNA (DBD) transfectado de manera estable en células HEK 293H que contienen un gen indicador de la beta-lactamasa expresado de manera estable bajo el control de una secuencia activadora en la dirección 5'. Cuando un agonista de PPAR γ se une al LBD de la proteína de fusión GAL4/PPAR, la proteína se une a la secuencia activadora en la dirección 5' activando la expresión de la beta-lactamasa. Tras una incubación de 16 horas con los agonistas, las células se cargaron con un sustrato FRET durante 2 horas y se obtuvieron relaciones FRET de emisión de fluorescencia a 460 y 530 nm en un lector de placas Synergy2 (BioTek).

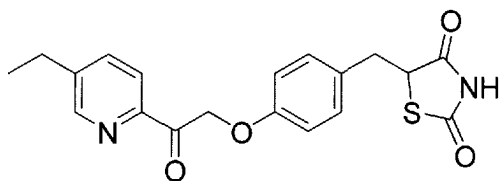
Además para mostrar la activación reducida del receptor de PPAR γ in vitro, los compuestos no producirán la activación significativa del receptor en animales. Los compuestos dosificados a pleno efecto para acciones de sensibilización a la insulina in vivo (véase a continuación) no aumentarán la activación de PPAR γ en el hígado según se midió mediante la expresión de 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 no aumentan la expresión de P2 en estas condiciones.

Ensayo de reticulación de la unión competitiva a membrana mitocondrial

Se sintetizó un reticulador de la fotoafinidad acoplado un análogo de ácido carboxílico de pioglitazona con p-azidobencilo que contiene etilamina como en Amer. J. Physiol 256:E252-E260. El reticulador era un transportador yodado libre que utiliza una modificación del procedimiento del Yodógeno (Pierce) y se purificó utilizando una columna de cromatografía abierta (PerkinElmer). La reticulación específica se define como el etiquetado que se evita por la presencia de un fármaco de la competencia. Se llevaron a cabo los ensayos de unión competitivos en Tris 50 mM, pH 8,0. Todas las reacciones de reticulación se llevaron a cabo por triplicado utilizando 8 concentraciones de competidor que variaban desde 0-25 μ M. Cada tubo de reacción de reticulación contiene 20 μ g de membranas de hígado de rata enriquecidas con mitocondrias brutas, 0,1 μ Ci de 125I-MSDC-1101, y +/- fármaco competidor con una concentración final de DMSO al 1%. La reacción de ensayo de la unión se sometió a nutación a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 minutos y se detuvo mediante exposición a 180,000 μ Joules. Tras la reticulación, las membranas se aglomeraron a 20.000 x g durante 5 minutos, el aglomerado se volvió a suspender en un tampón de muestra de Laemmli que contenía BME 1% y se analizó en geles de Tricina al 10-20%. Tras la electroforesis, los geles se secaron al vacío y se expusieron a película Kodak BioMax MS a -80 °C. Se cuantificó la densidad de las bandas de autorradiografía marcadas específicamente resultantes utilizando el software ImageJ (NIH) y los valores de la CI_{50} determinados mediante análisis no lineal utilizando GraphPad Prism™. Los compuestos seleccionados en este ensayo demostraron una CI_{50} de menos de 20 μ M, menos de 5 μ M o menos de 1 μ M. La reticulación de esta banda de proteína es emblemática de la capacidad de los compuestos ahorradores de PPAR de unirse a la mitocondria, el orgánulo clave responsable de la eficacia de estos compuestos para esta utilidad.

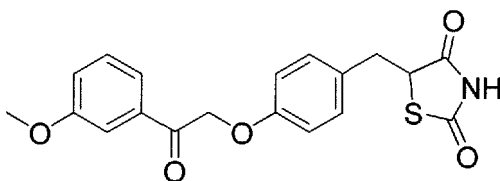
REIVINDICACIONES

1. Una sal del compuesto A

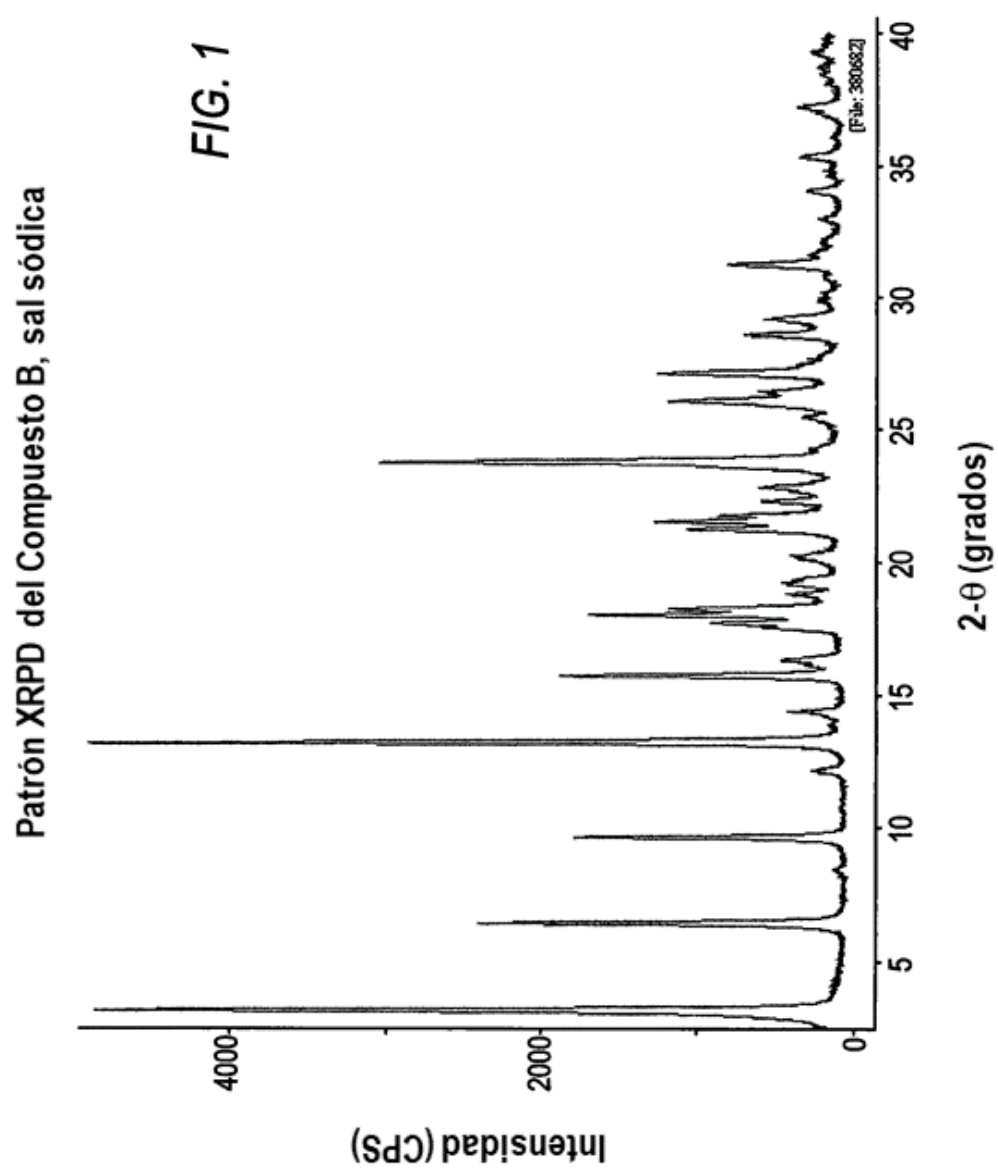


Compuesto A.

2. Una sal de potasio del compuesto B



Compuesto B.



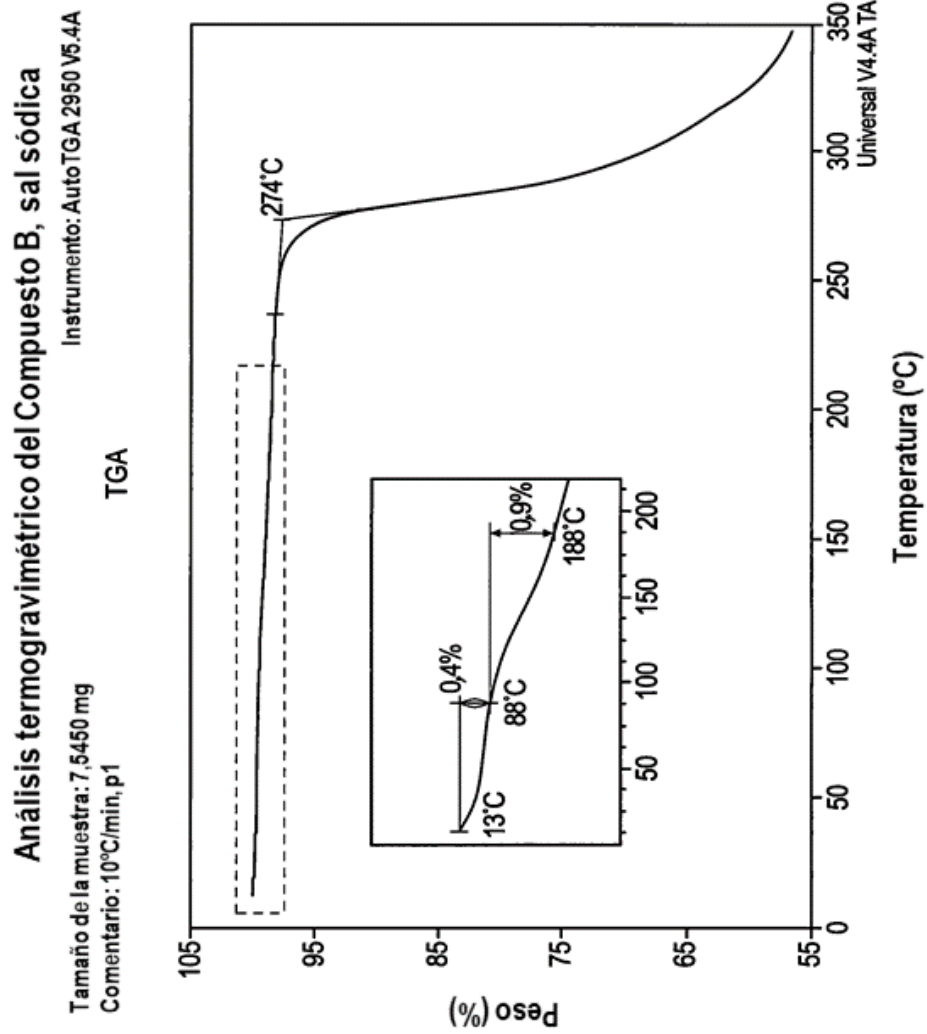


FIG. 2

Análisis por calorimetría de barrido diferencial del Compuesto B, sal sódica

Tamaño de la muestra: 2,0000 mg
Comentario: 10°C/min, C,R1P1

Instrumento: DSC Q2000 V23.10 Versión 79

DSC

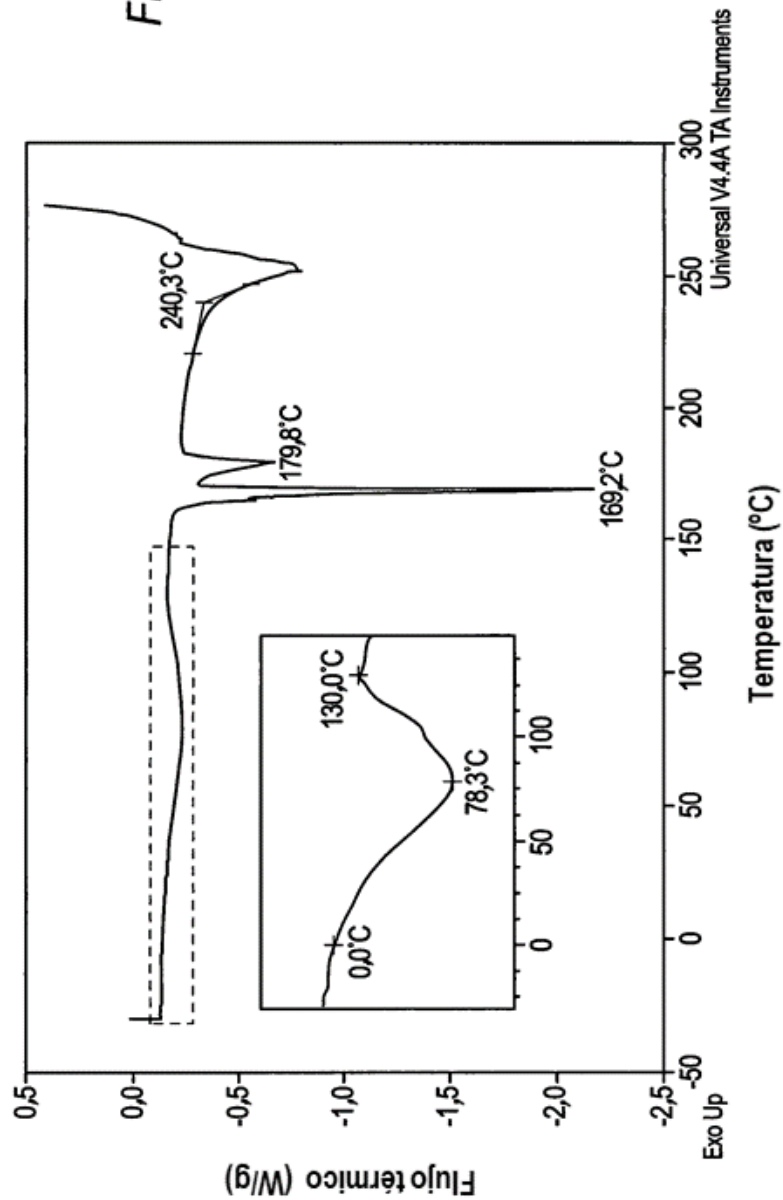
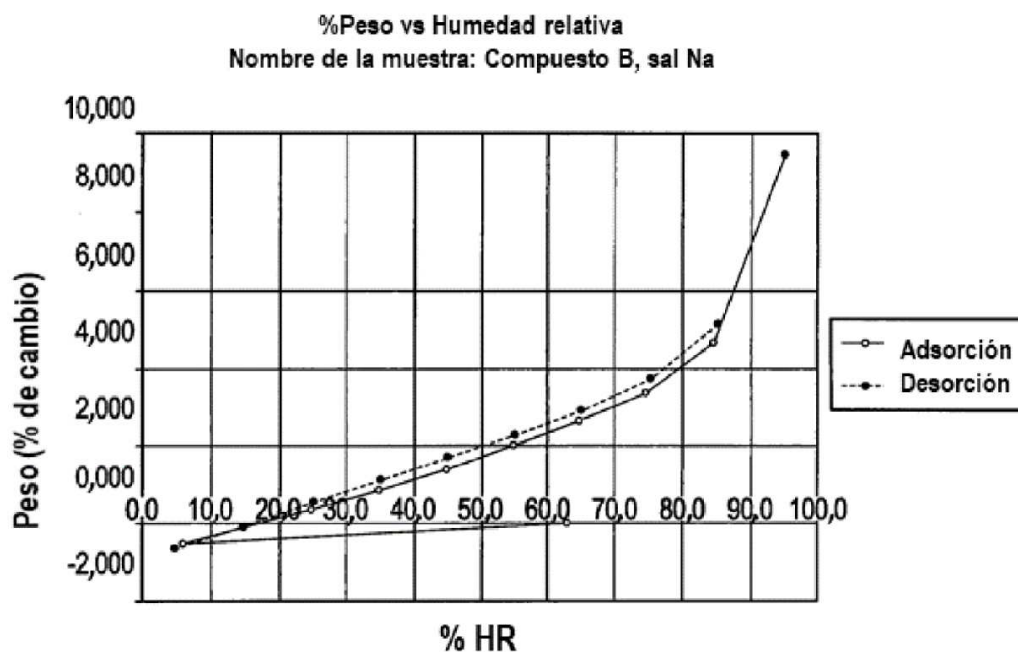


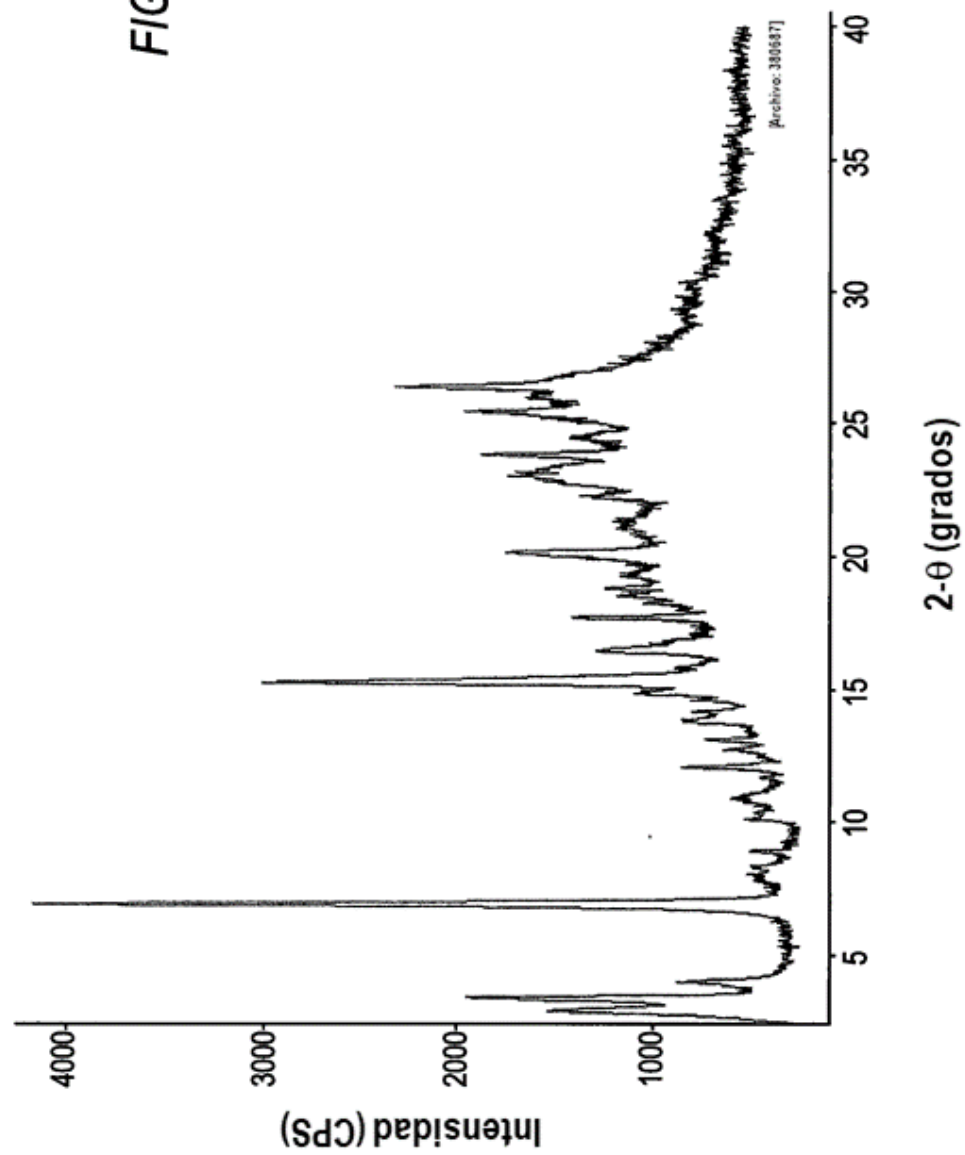
FIG. 3

Análisis de sorción de humedad del Compuesto B, sal sódica



Experimento	Temp-HR
Notas	Intervalo 5% a 95%
	25° C en incrementos del 10%
Secado	APAGADO
Tiempo máx. equil.	180 min
Crit. Equil.	0,0100% en peso en 5,00 min
	25,5;25,15;25,25;25,35;25,45;25,55;25,65;25,75;25,85;
	25,95;25,85;25,75;25,65;25,55;25,45;25,35;25,25;25,
Etapas-HR	15;25,5
Intervalo de registro de datos	2,00 min o 0,0100% en peso
Inicio exportación	28/1/2010
Análisis iniciado	5:21:49

Patrón XRPD del Compuesto B, sal potásica



Análisis termogravimétrico del Compuesto B, sal potásica

Tamaño de la muestra: 15,9290 mg
Comentario: 10°C/min, p4
Instrumento: AutoTGA 2950 V5.4A

TGA

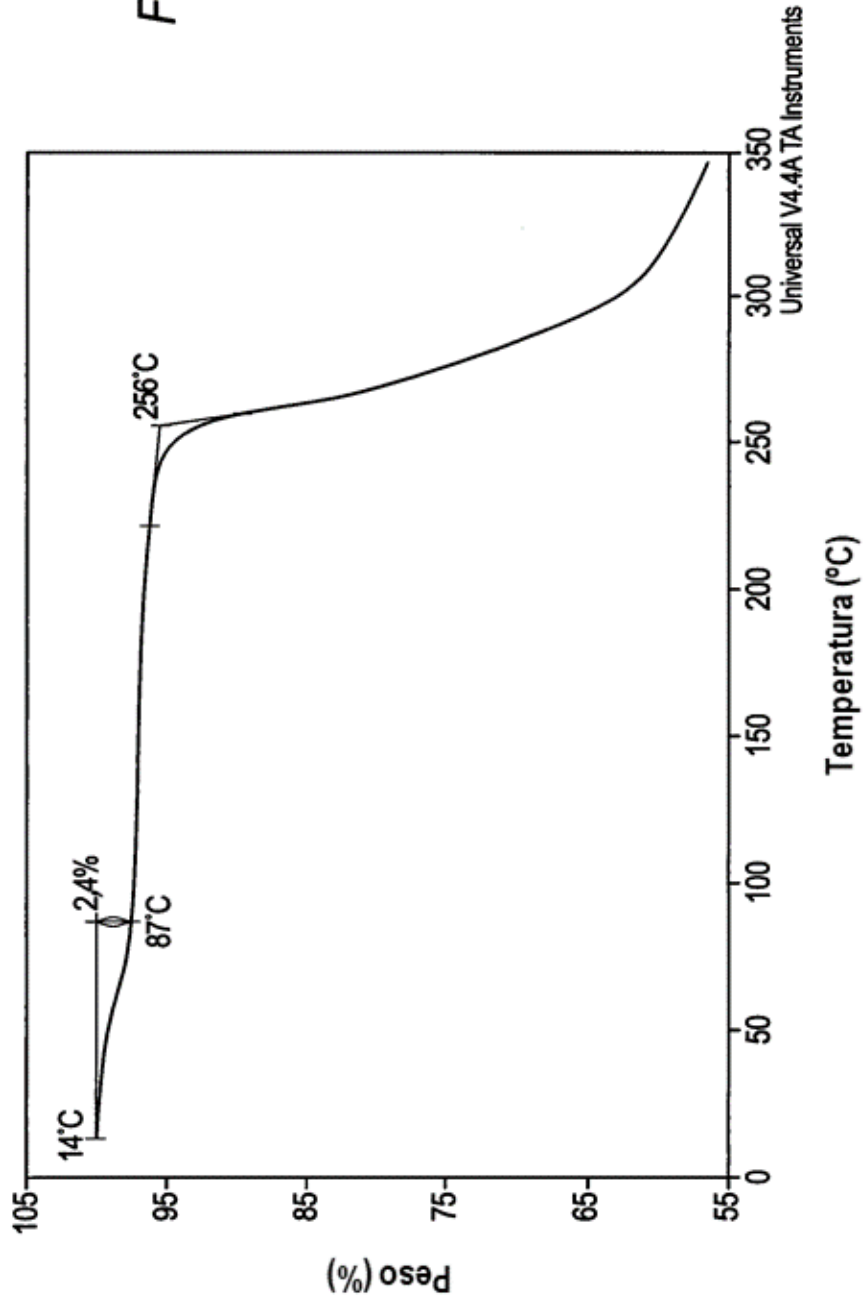


FIG. 6

Análisis por calorimetría de barrido diferencial del Compuesto B, sal potásica

Tamaño de la muestra: 4,6600 mg
Comentario: 10°C/min, C,R1P3

Instrumento: DSC Q2000 V23.10 Versión 79

DSC

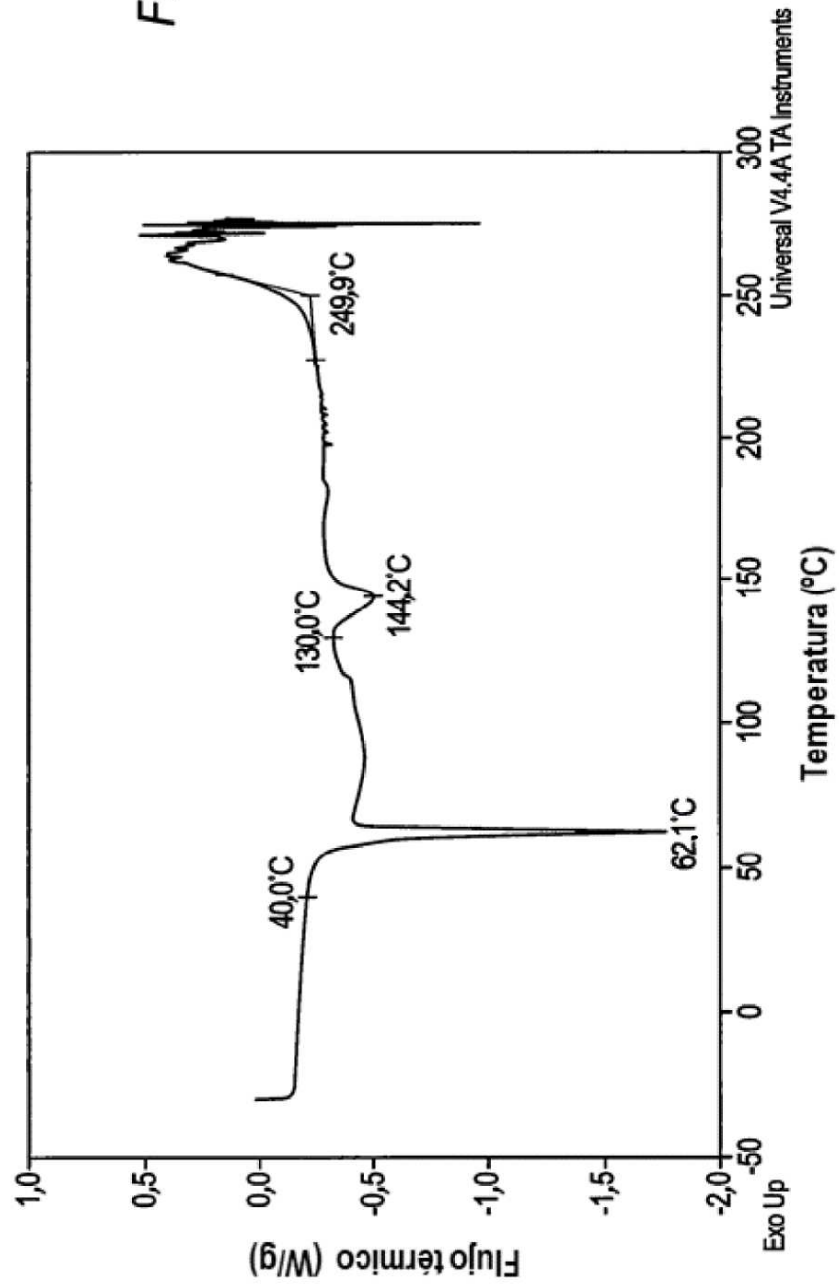
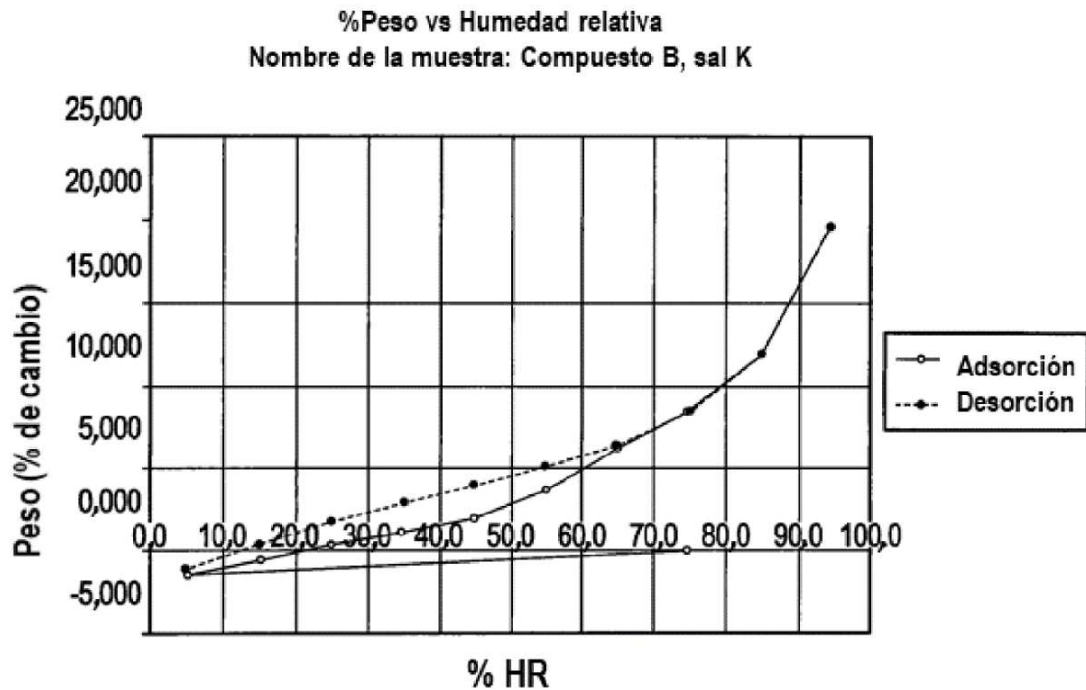
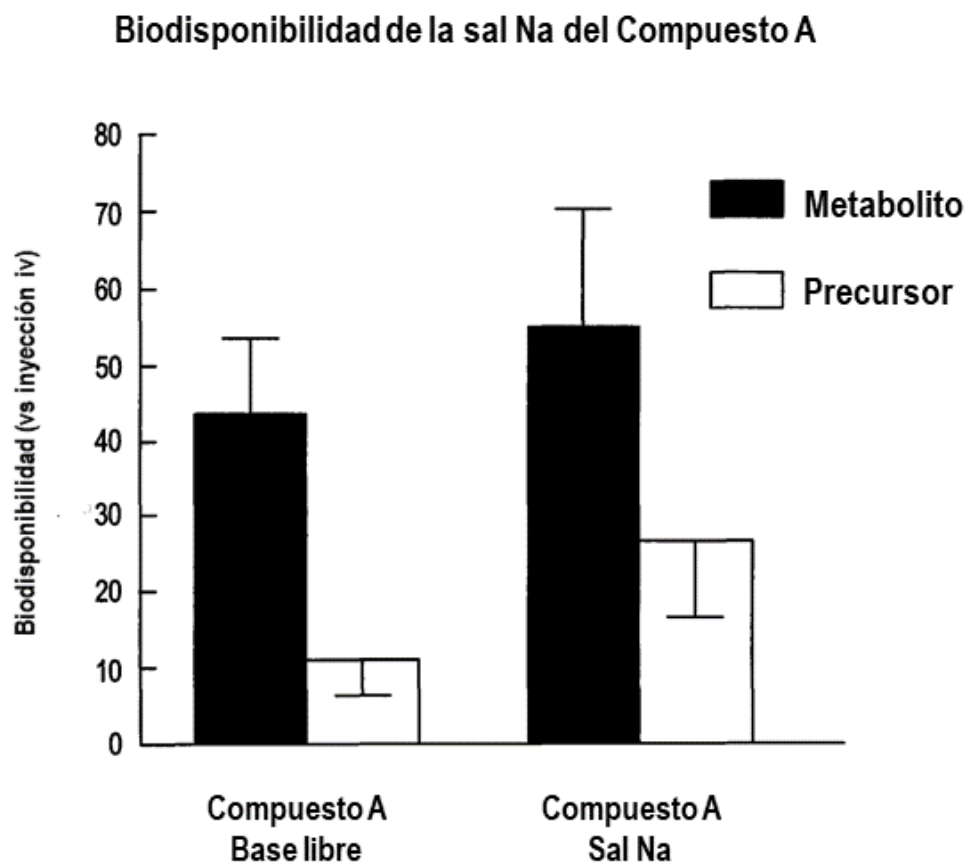


FIG. 7

Análisis de sorción de humedad del Compuesto B, sal potásica



Experimento	Temp-HR
Notas	Intervalo 5% a 95%
	25° C en incrementos del 10%
Secado	APAGADO
Tiempo máx. equil.	180 min
Crit. Equil.	0,0100% en peso en 5,00 min
	25,5;25,15;25,25;25,35;25,45;25,55;25,65; 25,75;25,85;25,95;25,85;25,75;25,65;25,55;
Etapas-HR	15;25,5
Intervalo de registro de datos	2,00 min o 0,0100% en peso
Inicio exportación	29/1/2010
Análisis iniciado	9:54:19

*FIG. 9*

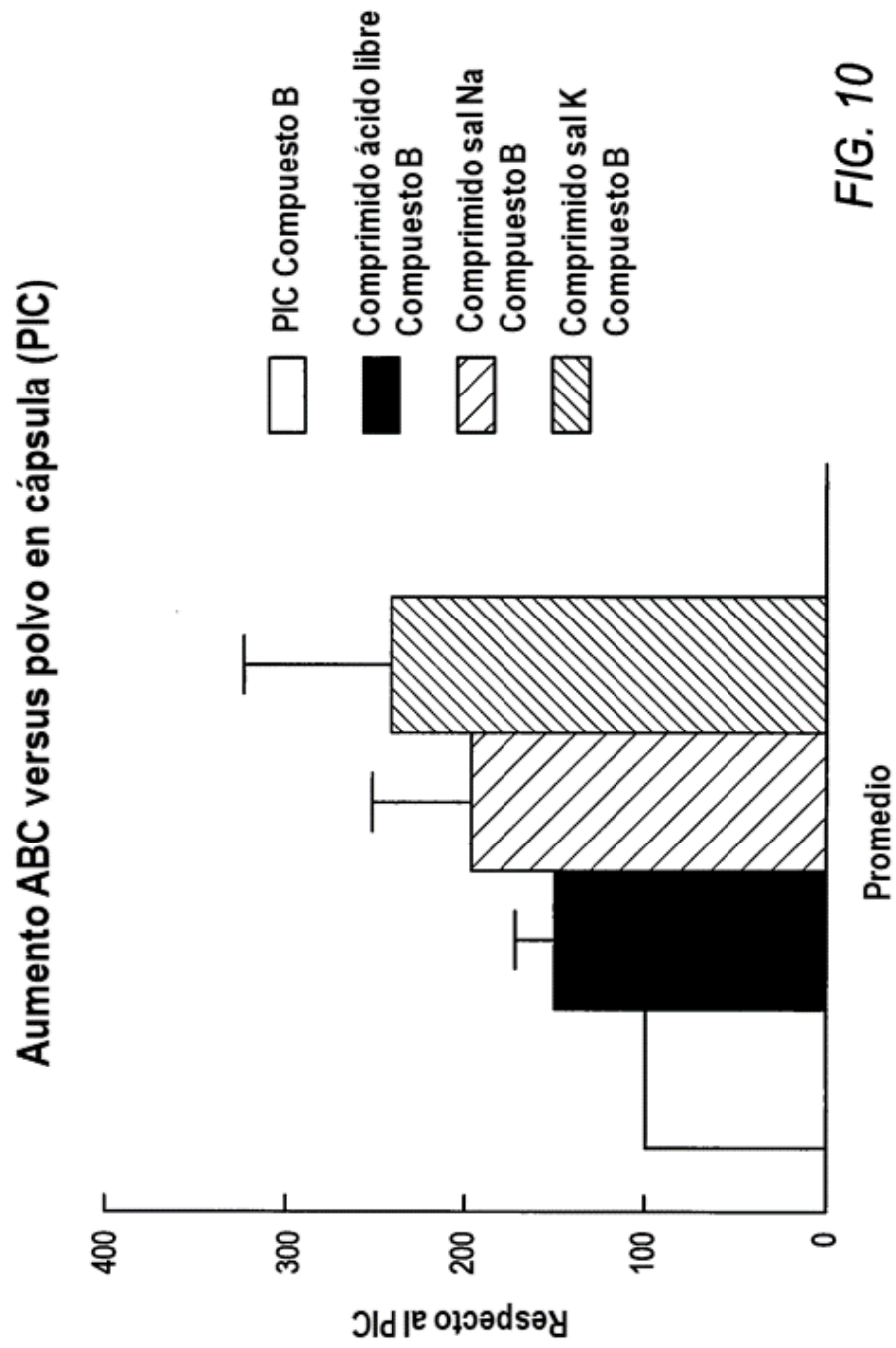


FIG. 10

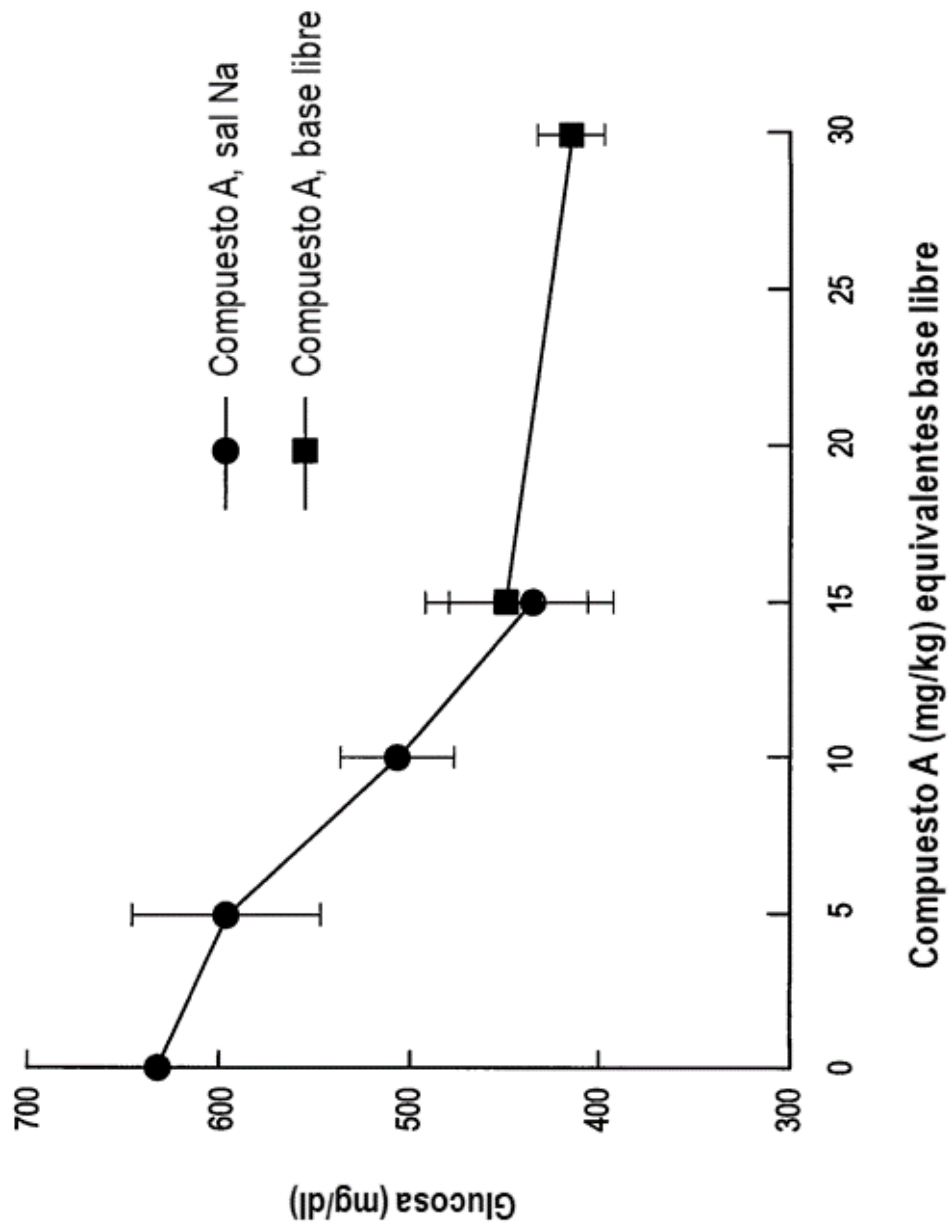


FIG. 11

