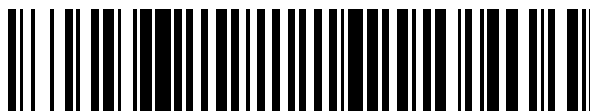


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 026**

51 Int. Cl.:

C07F 9/53 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2015 PCT/US2015/066594**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16100778**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2015 E 15820800 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 3233870**

54 Título: **Derivados de fumagilol**

30 Prioridad:
19.12.2014 US 201462094823 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2019

73 Titular/es:
**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:
**CHERUVALLATH, ZACHARIA;
LAWSON, JOHN DAVID y
MCBRIDE, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 702 026 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

Derivados de fumagilol

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a derivados de fumagilol y, más específicamente, a derivados de óxido de fosfina y fosfonato de fumagilol, que son inhibidores de la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2), a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para tratar enfermedades, trastornos, y afecciones asociadas con la MetAP2, incluso la obesidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las metionina aminopeptidasas son enzimas que se unen a iones de cobalto y magnesio. Las metaloenzimas se encuentran ampliamente en las células procariontas y eucariotas y existen en tres formas: MetAP1A, MetAP1D y MetAP2. Véase M. Leszczyniecka et al., *Oncogene* 25:3471-78 (2006). Son responsables de la eliminación del residuo de metionina N-terminal de las proteínas nacientes, un paso importante en la maduración de proteínas y probablemente esencial para la adecuada regulación funcional, la orientación intracelular y el recambio proteico. Véase S.M. Arfin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:7714-18 (1995). Los inhibidores (irreversibles) de la MetAP2
15 conocidos incluyen el producto natural denominado fumagilina y su análogo semisintético más potente TNP-470 (AGM-1470). Véase D. Ingber et al., *Nature* 348:555-57 (1990); véase también E.C. Griffith et al., *Chemistry & Biology* 4(6):461-471 (1997). Ambos compuestos inhiben la angiogénesis, y se ha evaluado el TNP-470 en el tratamiento para el cáncer en numerosos ensayos clínicos. Véase, por ejemplo, R.S. Herbst et al., *J. Clin. Oncology* 20(22):4440-47 (2002) (cáncer de pulmón de células no pequeñas); C.J. Logothetis et al., *Clin. Cancer Res.* 7:1198-1203 (2001) (cáncer de próstata andrógenodependiente progresivo); W.M. Stadler et al., *J. Clin. Oncology* 17(8):2541-45 (1999) (carcinoma renal metastásico); A.P. Kudelka et al., *N. Engl. J. Med.* 338:991-92 (1998) (cáncer uterino metastásico); A.P. Kudelka et al., *Clin. Cancer Res.* 3:1501-05 (1997) (cáncer de células escamosas del cuello uterino); and P. Bhargava et al., *Clin. Cancer Res.* 5:1989-95 (1999) (sarcoma, cáncer colorectal y melanoma).

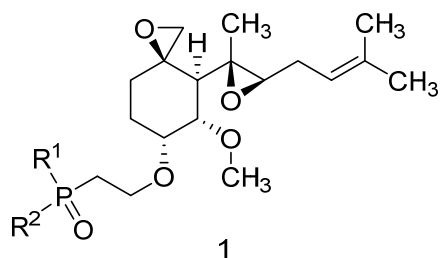
25 Numerosos estudios también sugieren que los inhibidores de la MetAP2 se pueden usar para tratar la obesidad. Por ejemplo, el TNP-470 se probó en varios modelos de ratones obesos y mostró una reducción de peso reversible dependiente de la dosis y la pérdida de tejido adiposo. Véase M.A. Rupnick et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(16):10730-35 (2002). También se ha comprobado que el TNP-470 previene la obesidad inducida por la dieta en ratones. Véase E. Bråkenhielm, et al., *Circulation Research* 94(12):1579-88 (2004). Se ha demostrado que el tratamiento con fumagilina produce efectos sobre la obesidad inducida por la dieta en ratones, como se evidencia por la hipotrofia de los adipocitos, pero sin afectar significativamente la angiogénesis del tejido adiposo. Véase H.R. Lijnen et al., *Obesity* 18(12):2241-46 (2010). Además, se descubrió que un inhibidor de la MetAP2, el CKD-732, disminuye la ingesta de alimentos, el peso corporal, la masa grasa y el tamaño de los adipocitos en ratones con obesidad genética e inducida por la dieta. Véase Y.M. Kim, et al., *J. Mol. Endocrinology*, 38:455-65 (2007). Recientemente, el CKD-732 ha sido objeto de ensayos clínicos de fase temprana (hemioxalato beloranib) en
35 pacientes adultos con obesidad (por ejemplo, $30 \leq \text{IMC} \leq 45 \text{ kg/m}^2$).

Algunos inhibidores de la MetAP2 se describen en WO 2012/130906 A1, WO 2012/122264 A1, US 2012/004162 A1, WO 2010/065877 A2, WO 2010/065883 A2, WO 2009/117902 A1, WO 2009/073445 A2, WO 2003/027104 A1, WO 2002/042295 A2, US 2002/0151493 A1, US 6949584 B2, WO 99/59987 A1, WO 99/59986 A1, WO 98/56372 A1, EP 0359036 A1 y EP 0354787 A1.

40 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona derivados de fumagilol y sales farmacéuticamente aceptables de estos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, que contienen los derivados de fumagilol y se refiere a su uso para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con la inhibición MetAP2, incluso la obesidad.

45 Un aspecto de la invención proporciona compuestos de Fórmula 1:



un estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, donde:

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de fenilo, heteroarilo C₃₋₅, -OR⁴, y -N(R⁴)R⁵, donde cada fenilo y heteroarilo C₃₋₅ está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a, y cada heteroarilo C₃₋₅ tiene átomos de 5 o 6 anillos de los cuales 1 o 2 son heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O, y S;

cada R^a se selecciona independientemente de halo, -CN, R³, y R⁴;

- 5 cada R³ se selecciona independientemente de -OR⁴, -N(R⁴)R⁵, -NR⁴C(O)R⁶, -NR⁴C(O)OR⁵, -C(O)OR⁴, -C(O)N(R⁴)R⁵, -C(O)N(R⁴)OR⁵, -C(O)N(R⁴)S(O)2R⁶, -N(R⁴)S(O)2R⁶, -SR⁴, -S(O)R⁶, -S(O)2R⁶, y -S(O)2N(R⁴)R⁵;

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de

(a) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆, cada uno sustituido con entre 0 y 3 R^b, y

- 10 (b) cicloalquilo C₃₋₈-(CH₂)_{m-}, heterociclo C₂₋₆-(CH₂)_{m-}, arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_{m-}, y heteroarilo C₁₋₉-(CH₂)_{m-}, cada uno sustituido con entre 0 y 3 R^c;

cada R⁶ se selecciona independientemente de

(a) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b, y

(b) cicloalquilo C₃₋₈-(CH₂)_{m-}, heterociclo C₂₋₆-(CH₂)_{m-}, arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_{m-}, y heteroarilo C₁₋₉-(CH₂)_{m-}, cada uno sustituido con entre 0 y 3 R^d;

- 15 cada R^b se selecciona independientemente de halo, -CN, y R⁷;

cada R^c se selecciona independientemente de

(a) halo, -CN, y R⁷, y

(b) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆, cada uno sustituido con entre 0 y 3 R^b;

cada R^d se selecciona independientemente de

- 20 (a) halo, -CN, y R⁷, y

(b) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b;

cada R⁷ se selecciona independientemente de -OR⁸, -N(R⁸)R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NR⁸C(O)OR⁹, -C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁸)R⁹, -C(O)N(R⁸)OR⁹, -C(O)N(R⁸)S(O)2R⁹, -N(R⁸)S(O)2R⁹, -SR⁸, -S(O)R⁹, -S(O)2R⁹, y -S(O)2N(R⁸)R⁹;

- 25 cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈-(CH₂)_{m-}, y heterociclo C₂₋₆-(CH₂)_{m-}, cada uno sustituido con entre 0 y 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo y -CN; y

cada m se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, y 4;

donde cada resto heteroarilo que se enumera en R⁴, R⁵, y R⁶ tiene independientemente de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O, y S, y cada resto heterociclo que se enumera en R⁴, R⁵, R⁶, y R⁸ tiene independientemente de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O, y S.

- 30 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto que se selecciona de los siguientes compuestos:

óxido de (2-(((3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-((2R,3R)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)difenilfosfina;

óxido de (2-(((3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-((2R,3R)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)di-p-tolilfosfina;

- 35 óxido de (2-(((3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-((2R,3R)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfina;

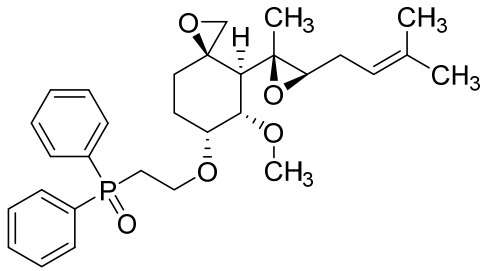
(2-(((3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-((2R,3R)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)fosfonato de dimetilo;

- 40 (2-(((3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-((2R,3R)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)fosfonato de dietilo;

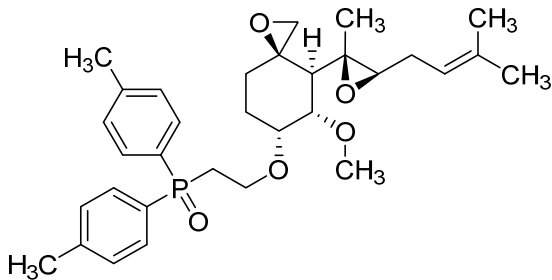
un estereoisómero de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente; y

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente o estereoisómeros

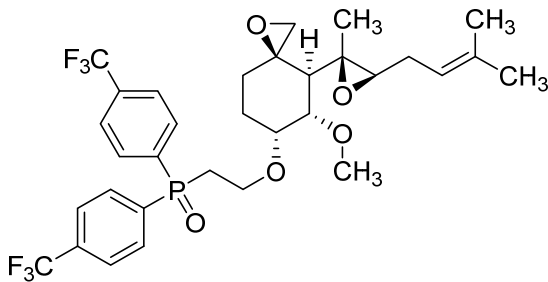
Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto que se representa mediante la estructura:



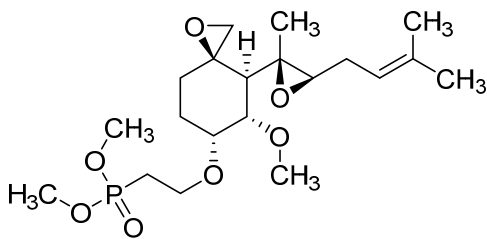
Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto que se representa mediante la estructura:



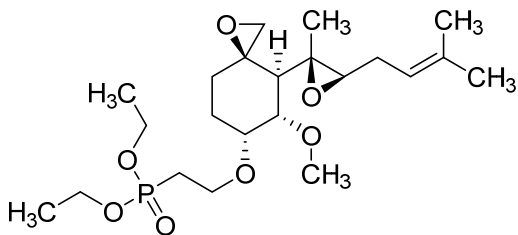
5 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto que se representa mediante la estructura:



Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto que se representa mediante la estructura:



Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto que se representa mediante la estructura:



10

Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica, que incluye un compuesto de Fórmula 1, un estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el estereoisómero o cualquiera de los compuestos, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables definidos en los párrafos anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1, un estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el estereoisómero o cualquiera de los compuestos, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables definidos en los párrafos anteriores para su uso como medicamento.

- 5 Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1, un estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, o cualquiera de los compuestos, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables definidos en los párrafos anteriores, para uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección seleccionada entre hiperglucemia, diabetes, dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X, intolerancia a la glucosa, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades cardiovasculares, esteatosis hepática no alcohólica, aterosclerosis, y síndrome de Prader-Willi.
- 10 Otro aspecto de la invención proporciona una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula 1, un estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el estereoisómero o cualquiera de los compuestos, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables definidos en los párrafos anteriores y, al menos, un principio farmacológicamente activo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

- 15 A menos que se indique lo contrario, esta divulgación utiliza las definiciones que se incluyen a continuación.

"Sustituido", cuando se usa en conexión con un sustituyente o resto químico (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6}), significa que uno o más átomos de hidrógeno del sustituyente o resto han sido sustituidos con uno o más átomos o grupos distintos de hidrógeno, siempre que se cumplan los requisitos de valencia y que de la sustitución resulte un compuesto químicamente estable.

- 20 "Alrededor" o "aproximadamente", cuando se usa en relación con una variable numérica medible, se refiere al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que se encuentran dentro del error experimental del valor indicado o dentro de ± 10 por ciento del valor indicado, el que sea mayor.

- 25 "Alquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen generalmente una cantidad específica de átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_{1-4} se refiere a un grupo alquilo, que tiene de 1 a 4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono, alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2,2-trimetilet-1-ilo, n-hexilo y similares.

- 30 "Alcanodiilo" se refiere a los grupos alquilo divalentes, donde alquilo se definió anteriormente, que tienen generalmente una cantidad específica de átomos de carbono (por ejemplo, alcanodiilo C_{1-4} se refiere a un grupo alcanodiilo, que tiene de 1 a 4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono, alcanodiilo C_{1-6} se refiere a un grupo alcanodiilo, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente). Los ejemplos de grupos alcanodiilo incluyen metileno, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, propano-1,1-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, butano-1,1-diilo, isobutano-1,3-diilo, isobutano 1,1-diilo, isobutano-1,2-diilo y similares.
- 35

- "Alquenilo" se refiere a los grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más enlaces doble carbono-carbono y, en general, una cantidad específica de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-ilo, 2-propen-1-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, 2-metil-2-propen-1-ilo, 1,3-butadien-1-ilo, 1,3-butadien-2-ilo y similares.
- 40

"Alquinilo" se refiere a los grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más enlaces triple carbono-carbono y, en general, una cantidad específica de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 3-butin-2-ilo, 2-butin-1-ilo y similares.

"Halo" y "halógeno" se pueden usar indistintamente y se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

- 45 "Haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalquinilo" se refieren, respectivamente, a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno, donde alquilo, alquenilo, y alquinilo se definieron anteriormente, que tienen generalmente una cantidad específica de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 1-cloro-1-metiletilo y similares.

- 50 "Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados monocíclicos y bicíclicos, que generalmente tienen una cantidad específica de átomos de carbono que comprenden el o los anillos (por ejemplo cicloalquilo C_{3-8} se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono como miembros del anillo) Los grupos hidrocarburo bicíclicos pueden incluir anillos aislados (dos anillos, que no comparten átomos de carbono), anillos espiro (dos anillos, que comparten un átomo de carbono), anillos fusionados (dos anillos que comparten dos átomos de carbono y el enlace entre los dos átomos de carbono comunes), y anillos en puente (dos anillos, que comparten dos átomos
- 55

de carbono, pero no un vínculo común). El grupo cicloalquilo puede estar unido a través de cualquier átomo del anillo, a menos que dicha unión no cumpla con los requisitos de valencia y, cuando se indique, puede incluir opcionalmente uno o más sustituyentes que no son hidrógeno, salvo que dicha sustitución no cumpla los requisitos de valencia.

5 Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloexilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos fusionados incluyen biciclo[2.1.0]pentanilo (es decir, biciclo[2.1.0]pentan-1-ilo), biciclo[2.1.0]pentan-2-ilo y biciclo[2.1.0]pentan-5-ilo), biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo 3.2.0]heptanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.3.0]octanilo, biciclo[4.2.0]octanilo, biciclo[4.3.0]nonanilo, biciclo[4.4. 0]decanilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo de puente incluyen biciclo[2.1.1]hexanilo ,
10 biciclo[2.2.2]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[4.1.1]octanilo, biciclo[3.3.1]nonanilo, biciclo [4.2.1]nonanilo, biciclo[3.3.2]decanilo, biciclo[4.2.2]decanilo, biciclo[4.3.1]decanilo, biciclo[3.3.3]undecanilo, biciclo[4.3.2]undecanilo, biciclo[4.3.3]dodecanilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo espiro incluyen espiro[3.3]heptanilo, espiro[2.4]heptanilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos aislados incluyen los derivados de
15 bi(ciclobutano), ciclobutanociclopentano, bi(ciclopentano), ciclobutanociclohexano, ciclopentanociclohexano, bi(ciclohexano), etc.

"Cicloalquilideno" se refiere a grupos cicloalquilo monocíclicos divalentes, donde cicloalquilo está definido anteriormente, que se unen a través de un solo átomo de carbono del grupo, y que generalmente tienen una
20 cantidad específica de átomos de carbono, que forman el anillo (por ejemplo, C₃₋₆cicloalquilideno se refiere a un grupo cicloalquilideno, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono como miembros del anillo). Los ejemplos incluyen ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno y ciclohexilideno.

"Cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos y bicíclicos parcialmente insaturados, que generalmente tienen una cantidad específica de átomos de carbono que comprenden el o los anillos. Como en el
25 caso de los grupos cicloalquilo, los grupos cicloalquenilo bicíclicos pueden incluir anillos aislados, espiro, fusionados o de puente. Del mismo modo, el grupo cicloalquenilo puede estar unido a través de cualquier átomo del anillo y, cuando se indique, puede incluir opcionalmente uno o más sustituyentes que no son hidrógeno, a menos que dicha unión o sustitución no cumpla los requisitos de valencia. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen los análogos parcialmente insaturados de los grupos cicloalquilo descritos anteriormente, como ciclobutenilo (es decir, ciclobuten-1-ilo y ciclobuten-3-ilo), ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y similares.

30 "Arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos totalmente insaturados y a hidrocarburos policíclicos, que tienen al menos un anillo aromático. Ambos grupos arilo monocíclicos y policíclicos generalmente tienen una cantidad específica de átomos de carbono que comprenden los miembros del anillo (por ejemplo, arilo C₆₋₁₄ se refiere a un grupo arilo, que tiene de 6 a 14 átomos de carbono como miembros del anillo). El grupo puede estar unido a través de cualquier átomo del anillo y, cuando se indique, puede incluir opcionalmente uno o más
35 sustituyentes que no son hidrógeno, a menos que dicha unión o sustitución no cumpla los requisitos de valencia. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, bifenilo, ciclobutabenzenilo, indenilo, naftalenilo, benzocicloheptanilo, bifenilenilo, fluorenilo, grupos derivados de catión cicloheptatrieno y similares.

"Arileno" se refiere a grupos arilo divalentes, donde arilo se define anteriormente. Los ejemplos de grupos arileno incluyen fenileno (es decir, benzeno-1,2-diilo).

40 "Heterociclo" y "heterociclilo" pueden usarse indistintamente y se refieren a grupos monocíclicos o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados, que tienen átomos de anillo compuestos por átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En general, tanto los grupos monocíclicos como los grupos bicíclicos tienen una cantidad específica de átomos de carbono en su o sus anillos (por ejemplo, heterocicliclo C₂₋₆ se refiere a un grupo heterociclilo, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo). Como en el caso de los grupos cicloalquilo bicíclicos, los grupos
45 heterociclilo bicíclicos pueden incluir anillos aislados, espiro, fusionados y de puente. El grupo heterocicliclo puede estar unido a través de un átomo del anillo y, donde se indica, puede incluir opcionalmente uno o más sustituyentes que no son hidrógeno, a menos que dicha unión o sustitución no cumpla con los requisitos de valencia o resulte en un compuesto químicamente inestable. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen oxiranilo, tiiranilo, aziridinilo (por ejemplo, aziridin-1-ilo y aziridin-2-ilo), oxetanilo, tietanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofeneilo, piperolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatiano, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azathanilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo, 1,4-diazepanilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,6-dihidropirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo y 1,2-dihidropirazolo [1,5-d][1,2,4]triazinilo.

"Heterociclo-diilo" se refiere a grupos heterocicliclo, que están unidos a través de dos átomos del anillo del grupo, donde heterociclilo se definió anteriormente. En general, tienen una cantidad específica de átomos de carbono en su o sus anillos (por ejemplo, heterociclo-diilo C₂₋₆ se refiere a un grupo heterociclo-diilo, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo). Los ejemplos de grupos heterociclo-diilo incluyen los
60 análogos multivalentes de los grupos heterociclo descritos anteriormente, como morfolina-3,4-diilo, piperolidina-1,2-

diilo, 1-pirrolidinilo-2-ilideno, 1-piridinil-2-ilideno, 1-(4H)-pirazolil-5-ilideno, 1-(3H) imidazolil-2-ilideno, 3-oxazolil-2-ilideno, 1-piperidinil-2-ilideno, 1-piperazinil-6-ilideno y similares.

"Heteroaromático" y "heteroarilo" pueden usarse indistintamente y se refieren a grupos aromáticos monocíclicos insaturados y a grupos policíclicos que tienen al menos un anillo aromático; cada uno de los grupos tienen átomos de anillo compuestos por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Tanto los grupos monocíclicos como policíclicos tienen generalmente una cantidad especificada de átomos de carbono como miembros del anillo (por ejemplo, heteroarilo C₁₋₉ se refiere a un grupo heteroarilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo) y pueden incluir cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los heterociclos monocíclicos mencionados anteriormente están fusionados en un anillo de benceno. El grupo heteroarilo puede estar unido a través de cualquier átomo del anillo (o átomos del anillo para los anillos fusionados) y, donde se indica, puede incluir opcionalmente uno o más sustituyentes que no son hidrógeno a menos que dicha unión o sustitución no cumpla con los requisitos de valencia o resulte en un compuesto químicamente inestable. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos monocíclicos, como pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo), furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo también incluyen grupos bicíclicos, como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, benzo[*c*]tiofenilo, 1H-indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, 1H-isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, 2H-indazolilo, benzotriazolilo, 1H-pirrolo [2,3-*b*] piridinilo, 1H-pirrolo [2,3-*c*] piridinilo, 1H-pirrolo [3,2-*c*] piridinilo, 1H-pirrolo [3,2-*b*] piridinilo, 3H-imidazo [4,5-*b*] piridinilo, 3H-imidazo [4,5-*c*] piridinilo, 1H-pirazolo [4,3-*b*] piridinilo, 1H-pirazolo [4,3-*c*] piridinilo, 1H-pirazolo [3,4-*c*] piridinilo, 1H-pirazolo [3,4-*b*] piridinilo, 7H-purinilo, indolizino, imidazo [1,2-*a*] piridinilo, imidazo [1,5-*a*] piridinilo, pirazolo [1,5-*a*] piridinilo, pirrolo [1,2-*b*] piridazinilo, imidazo [1,2-*c*] pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido [3,2-*d*] pirimidinilo, pirido [4,3-*d*] pirimidinilo, pirido [3,4-*d*] pirimidinilo, pirido [2,3-*d*] pirimidinilo, pirido [2,3-*b*] pirazinilo, pirido [3,4-*b*] pirazinilo, pirimido [5,4-*d*] pirimidinilo, pirazino [2,3-*b*] pirazinilo, pirimido [4,5-*d*] pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido [2,3-*b*] pirazinilo, 2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-*b*] [1,4] oxazinilo, 2,3-dihidro-1H-benzo [d] imidazolilo, benzo[*d*]tiazolilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-*b*] piridinilo, [1,2,4] triazolilo [1,5-*a*] piridinilo, 2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5-*b*] piridinilo, tetrazolo [1,5-*a*] piridinilo, 7H-pirrolo [2,3-*d*] pirimidinilo, pirazolo [1,5-*a*] pirimidinilo, imidazo [1,2-*a*] pirimidinilo, 4,5-dihidro-1H-pirazolo [3,4-*d*] pirimidinilo, 2,3,6,7-tetrahidro-1H-purinilo, 5H-pirrolo [2,3-*b*] pirazinilo, imidazo [1,2-*a*] pirazinilo, imidazo [1,2-*b*] piridazinilo y 4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-*a*] pirazinilo.

"Heteroarileno" se refiere a grupos heteroarilo que están unidos a través de dos átomos del anillo del grupo, y heteroarilo se definió anteriormente. En general, tienen una cantidad específica de átomos de carbono en su o sus anillos (por ejemplo, C₃₋₅ heteroarileno se refiere a un grupo heteroarileno que tiene 3 a 5 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo). Los ejemplos de grupos heteroarileno incluyen los análogos multivalentes de los grupos heteroarilo descritos anteriormente, como piridina-2,3-diilo, piridina-3,4-diilo, pirazol-4,5-diilo, pirazol-3,4-diilo y similares.

"Oxo" se refiere a un oxígeno con doble enlace (=O).

"Grupo saliente" se refiere a cualquier grupo que deja una molécula durante un proceso de fragmentación, lo que incluye reacciones de sustitución, reacciones de eliminación y reacciones de adición-eliminación. Los grupos salientes pueden ser nucleófilos, cuando el grupo sale con un par de electrones que anteriormente funcionaban como enlace entre el grupo saliente y la molécula, o pueden ser electrófilos, cuando el grupo sale sin el par de electrones. La capacidad de un grupo saliente nucleófilo de salir depende de su fuerza de base y las bases más fuertes son los grupos salientes más pobres. Los grupos salientes nucleófilos comunes incluyen nitrógeno (por ejemplo, de sales de diazonio); sulfonatos, incluidas alquilsulfonatos (por ejemplo, mesilato), fluoroalquilsulfonatos (por ejemplo, triflato, hexaflato, nonaflato y tresilato), y arilsulfonatos, por ejemplo, tosilato, brosilato, closilato y nosilato). Otros incluyen carbonatos, iones haluro, aniones carboxilato, iones fenolato y alcóxidos. Algunas bases más fuertes, como NH₂ y OH, pueden hacer grupos salientes mejores mediante el tratamiento con un ácido. Los grupos salientes electrófilos comunes incluyen protones, CO₂ y metales.

"Enantiómero opuesto" se refiere a una molécula que es una imagen especular no superponible de una molécula de referencia, que puede obtenerse mediante la inversión de todos los centros estereogénicos de la molécula de referencia. Por ejemplo, si la molécula de referencia tiene una configuración estereoquímica absoluta *S*, entonces el enantiómero opuesto tiene configuración estereoquímica absoluta *R*. Asimismo, si la molécula de referencia tiene una configuración estereoquímica absoluta *S,S*, entonces el enantiómero opuesto tiene configuración estereoquímica absoluta *R,R* y así sucesivamente.

"Estereoisómero" y "estereoisómeros" de un compuesto con la configuración estereoquímica dada se refiere al enantiómero opuesto del compuesto y a cualquier diastereoisómero, incluidos los isómeros geométricos (*Z/E*) del compuesto. Por ejemplo, si un compuesto tiene configuración estereoquímica *S,R,Z*, sus estereoisómeros incluirían su enantiómero opuesto que tiene configuración *R,S,Z*, y sus diastereómeros que tienen configuración *S,S,Z*,

configuración *R,R,Z*, configuración *S,R,E*, configuración *R,S,E*, configuración *S,S,E* y configuración *R,R,E*. Si no se especifica la configuración estereoquímica de un compuesto, el "estereoisómero" se refiere a cualquiera de las posibles configuraciones estereoquímicas del compuesto.

5 "Estereoisómero sustancialmente puro" y sus variantes se refieren a una muestra que contiene un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente 95% de la muestra.

"Estereoisómero puro" y sus variantes se refieren a una muestra que contiene un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente 99.5% de la muestra.

"Individuo" se refiere a un mamífero, incluido un ser humano.

10 Sustancias "farmacéuticamente aceptable" se refieren a aquellas sustancias que son adecuadas para su administración a individuos.

"Tratar" se refiere a revertir, aliviar, inhibir el avance o prevenir una enfermedad, desorden o trastorno al que ese término se aplica, o a revertir, aliviar, inhibir el avance o prevenir uno o más síntomas de esa enfermedad, trastorno o condición.

"Tratamiento" se refiere al acto de "tratar", como se acaba de definir.

15 "Fármaco", "sustancia farmacológica", "principio farmacéutico activo" y similares, se refieren a un compuesto (por ejemplo, los compuestos de Fórmula 1, incluidos los compuestos y compuestos subgenéricos específicamente nombrados en la especificación) que se pueden usar para tratar un individuo que necesita un tratamiento.

20 "Cantidad efectiva" de un fármaco, "cantidad terapéuticamente efectiva" de un fármaco y similares se refieren a la cantidad de fármaco que puede utilizarse para tratar a un individuo y puede depender del peso y edad del individuo y la vía de administración, entre otras.

"Excipiente" se refiere a cualquier diluyente o vehículo para un fármaco.

"Composición farmacéutica" se refiere a la combinación de una o más sustancias farmacológicas y uno o más excipientes.

25 "Producto farmacológico", "forma de dosificación farmacéutica", "forma de dosificación", "forma de dosificación final" y similares se refieren a una composición farmacéutica adecuada para tratar a un individuo que necesita un tratamiento y, en general, puede estar en la forma de comprimidos, cápsulas, bolsitas que contienen polvo o gránulos, soluciones o suspensiones líquidas, parches, películas y similares.

"Trastorno asociado con MetAP2" y frases similares se refieren a una enfermedad, desorden o trastorno en un individuo respecto del cual la inhibición de MetAP2 puede proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico.

30 Las siguientes abreviaturas se pueden usar en la memoria descriptiva: Ac (acetil); ACN (acetonitrilo); AIBN (azo-bis-isobutironitrilo); API (principio farmacéutico activo); aq (acuoso); Boc (terc-butoxicarbonilo); Cbz (carbobenciloxi); dba (dibencilidenacetona); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida); DCE (1,1-dicloroetano); DCM (diclorometano); DIPEA (N, N-diisopropiletilamina, Base de Hünig); DMA (N, N-dimetilacetamida); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMARD (fármacos antiartríticos modificadores de la enfermedad); DME (1,2-dimetoxietano); DMF (N, N-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); dppf (1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno); DTT (ditiotreitil); EC₅₀ (concentración efectiva media en respuesta máxima); EDA alcohol dodecilo etoxilado, Brj@35); EDC (N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida); EDTA (ácido etilendiaminotetraacético); ee (exceso enantiomérico); eq (equivalentes); Et (etilo); Et₃N (trietilamina); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); HATU (2-(3H-[1,2,3] triazol[4,5-b] piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (V)); HEPES (4-(2-hidroxietilo) piperazina-1-ácido etanosulfónico); AcOH (ácido acético); HOBt (1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-1-ol); IC₅₀ (concentración de inhibición al 50%); IPA (isopropanol); IPAc (acetato de isopropilo); IPE (isopropílico); LDA (diisopropilamida de litio); LiHMDS (bis litio (trimetilsilil) amida); mCPBA (ácido m-cloroperoxibenzóico); Me (metilo); MeOH (metanol); MTBE (metil terc-butil éter); mp (punto de fusión); NaOt-Bu (butóxido terciario de sodio); NMM (N-metilmorfolina); OTf (triflato); PE (éter de petróleo); Ph (fenilo); pIC₅₀ (-log₁₀(IC₅₀), donde IC₅₀ se da en unidades molares (M)); Pr (propilo); i-Pr (isopropilo); PTFE (politetrafluoroetileno); RT (temperatura ambiente, aproximadamente 20°C a 25°C); TCEP (tris (2-carboxietilo) fosfina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (2,2,2-anhídrido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); TMS (trimetilsililo); y tampón Tris (tampón 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol).

50 Como se describe a continuación, la presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. Esta divulgación también se refiere a materiales y métodos para preparar compuestos de Fórmula 1, a composiciones farmacéuticas que los contienen y el uso de compuestos de Fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables (opcionalmente, en combinación con otros principios farmacológicamente activos) para el tratamiento de la obesidad y otras enfermedades, desórdenes o trastornos asociados con MetAP2.

Además de los compuestos específicos en los Ejemplos, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (i) R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de fenilo y heteroarilo C₃₋₅, y cada fenilo y heteroarilo C₃₋₅ está

- independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a; (ii) cada R¹ y R² se seleccionan independientemente de fenilo y heteroarilo C₃₋₅, cada heteroarilo C₃₋₅ tiene átomos de 5 anillos, donde cada fenilo y heteroarilo C₃₋₅ está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a; (iii) cada R¹ y R² se seleccionan independientemente de fenilo y heteroarilo C₃₋₅, cada heteroarilo C₃₋₅ tiene átomos de 6 anillos, donde cada fenilo y heteroarilo C₃₋₅ está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a; o (iv) cada R¹ y R² se seleccionan independientemente de fenilo y heteroarilo C₃₋₅, cada heteroarilo C₃₋₅ es piridinilo, y cada fenilo y heteroarilo C₃₋₅ está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a.
- Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los cuales (v) cada R¹ y R² se seleccionan independientemente de fenilo y heteroarilo C₃₋₅, y cada heteroarilo C₃₋₅ se selecciona independientemente de pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo, donde cada fenilo y heteroarilo C₃₋₅ está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a.
- Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (i) a (v) en los párrafos precedentes, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (vi) R¹ y R² son ambos heteroarilo C₃₋₅, y cada heteroarilo C₃₋₅ está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a.
- Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los cuales (vii) R¹ y R² son ambos fenilo, y cada fenilo está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a.
- Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (i) a (vii) en los párrafos precedentes, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (viii):
- cada R^a se selecciona independientemente de halo, -CN, R³, y R⁴;
- cada R³ se selecciona independientemente de -OR⁴, -N(R⁴)R⁵, -NR⁴C(O)R⁶, y -C(O)N(R⁴)R⁵;
- cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de
- (a) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b, y
- (b) arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_m-, que está sustituido con entre 0 y 3 R^c;
- cada R⁶ se selecciona independientemente de
- (a) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b, y
- (b) arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_m-, que está sustituido con entre 0 y 3 R^d;
- cada R^b se selecciona independientemente de halo, -CN, y R⁷;
- cada R^c y R^d se selecciona independientemente de
- (a) halo, -CN, y R⁷, y
- (b) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b;
- cada R⁷ se selecciona independientemente de -OR⁸, -N(R⁸)R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, y -C(O)N(R⁸)R⁹; y
- cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈-(CH₂)_m-, cada uno sustituido con entre 0 y 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo y -CN.
- Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (i) a (vii) en los párrafos precedentes, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (ix):
- cada R^a se selecciona independientemente de halo, -CN, R³, y R⁴;
- cada R³ se selecciona independientemente de -OR⁴ y -N(R⁴)R⁵;
- cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de
- (a) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b, y
- (b) arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_m-, donde el resto arilo C₆₋₁₄ es fenilo sustituido con entre 0 y 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^b y alquilo C₁₋₆, y cada alquilo C₁₋₆ está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^b;
- cada R^b se selecciona independientemente de halo, -CN, y R⁷;
- cada R^c se selecciona independientemente de
- (a) halo, -CN, y R⁷, y

- (b) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b;
- cada R⁷ se selecciona independientemente de -OR⁸ y -N(R⁸)R⁹; y
- cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y cicloalquil C₃₋₈-(CH₂)_{m-}, cada uno sustituido con entre 0 y 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo y -CN.
- 5 Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (i) a (vii) en los párrafos precedentes, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (x):
- cada R^a se selecciona independientemente de halo, -CN, R³, y R⁴;
- cada R³ se selecciona independientemente de -OR⁴ y -N(R⁴)R⁵;
- cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de
- 10 (a) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b, y
- (b) arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_{m-}, donde el resto arilo C₆₋₁₄ es fenilo sustituido con entre 0 y 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^b y alquilo C₁₋₆, y cada alquilo C₁₋₆ está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^b;
- cada R^b se selecciona independientemente de halo y -CN; y
- cada R^c se selecciona independientemente de halo, -CN, y alquilo C₁₋₆ sustituido con entre 0 y 3 R^b.
- 15 Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (i) a (vii) en los párrafos precedentes, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xi):
- cada R^a se selecciona independientemente de halo, -CN, R³, y R⁴;
- cada R³ se selecciona independientemente de -OR⁴ y -N(R⁴)R⁵;
- cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con entre 0 y 3 R^b; y
- 20 cada R^b se selecciona independientemente de halo y -CN.
- Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (i) a (vii) en los párrafos precedentes, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xii) R^a está ausente.
- Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los cuales (xiii) R¹ y R² son cada uno independientemente -OR⁴ o -N(R⁴)R⁵; (xiv) R¹ y R² son ambos -OR⁴; o (xv) R¹ y R² son ambos -N(R⁴)R⁵.
- 25 Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (xiii) a (xv) en el párrafo precedente, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xvi):
- cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de
- (a) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b, y
- (b) arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_{m-}, que está sustituido con entre 0 y 3 R^c;
- 30 cada R^b se selecciona independientemente de halo, -CN, y R⁷;
- cada R^c se selecciona independientemente de
- (a) halo, -CN, y R⁷, y
- (b) alquilo C₁₋₆ sustituido con entre 0 y 3 R^b;
- cada R⁷ se selecciona independientemente de -OR⁸, -N(R⁸)R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, y -C(O)N(R⁸)R⁹; y
- 35 cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈-(CH₂)_{m-}, cada uno sustituido con entre 0 y 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo y -CN.
- Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (xiii) a (xv) en un párrafo precedente, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xvii):
- cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de
- 40 (a) alquilo C₁₋₆ sustituido con entre 0 y 3 R^b, y
- (b) aril C₆₋₁₄-(CH₂)_{m-}, donde el resto arilo C₆₋₁₄ es fenilo sustituido con entre 0 y 3 R^c;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, -CN, y R⁷;

cada R^c se selecciona independientemente de

(a) halo, -CN, y R⁷, y

(b) alquilo C₁₋₆ sustituido con entre 0 y 3 R^b;

5 cada R⁷ se selecciona independientemente de -OR⁸ y -N(R⁸)R⁹; y

cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y cicloalquil C₃₋₈-(CH₂)_m-, cada uno sustituido con entre 0 y 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo y -CN.

Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (xiii) a (xv) en un párrafo precedente, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xviii):

10 cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de

(a) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b, y

(b) arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_m-, donde el resto arilo C₆₋₁₄ es fenilo sustituido con entre 0 y 3 R^c;

cada R^b se selecciona independientemente de halo y -CN; y

cada R^c se selecciona independientemente de halo, -CN, y alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b.

15 Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (xiii) a (xv) en un párrafo precedente, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xix):

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con entre 0 y 3 R^b; y

cada R^b se selecciona independientemente de halo y -CN.

20 Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (xiii) a (xv) en un párrafo precedente, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xx):

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃ sustituido con entre 0 y 3 R^b; y

cada R^b se selecciona independientemente de halo y -CN.

Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (xiii) a (xv) en un párrafo precedente, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xxi):

25 cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de metilo y etilo, cada uno sustituido con entre 0 y 3 R^b; y

cada R^b se selecciona independientemente de halo y -CN.

Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (xiii) a (xv) en un párrafo precedente, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xxii):

cada R⁴ y R⁵ es independientemente metilo sustituido con entre 0 y 3 R^b; y

30 cada R^b se selecciona independientemente de halo y -CN.

Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (xiii) a (xv) en un párrafo precedente, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xxiii):

cada R⁴ y R⁵ es independientemente etil sustituido con entre 0 y 3 R^b; y

cada R^b se selecciona independientemente de halo y -CN.

35 Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (i) a (viii) en los párrafos precedentes, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xxiv) R^d está ausente.

Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (i) a (x), (xiii) a (xviii), y (xxiv) en los párrafos precedentes, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xxv) m es 0, 1, 2 o 3; (xxvi) m es 0, 1 o 2; (xxvii) m es 0 o 1; o (xxviii) m es 0.

40 Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (i) a (x), (xiii) a (xviii), y (xxiv) a (xxviii) en los párrafos precedentes, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xxix) R^c está ausente.

Además, o como una alternativa, a una de las realizaciones (i) a (xxix) en los párrafos precedentes, compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales (xxx) R^b está ausente.

5 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen realizaciones (i) a (xxx) que se describen en los párrafos precedentes y todos los compuestos específicamente nombrados anteriormente y en los Ejemplos, y pueden existir como sales, complejos, solvatos, hidratos, y cristales líquidos. De la misma manera, compuestos de Fórmula 1 que son sales pueden existir como complejos, solvatos, hidratos, y cristales líquidos.

10 Los compuestos de Fórmula 1 pueden ser complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales de adición ácidas (inclusive di-ácidos) y sales base. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido hidrobromico, ácido yodhídrico, ácido hidrofúrico, y ácidos fosforosos, como sales no tóxicas derivadas de ácidos orgánicos, como ácidos alifático mono- y dicarboxílico, ácidos alcanico fenil-sustituídos, ácidos hidroxí alcanicos, ácidos alcanedioicos, ácidos aromáticos, ácidos alifático y aromático sulfónicos, etc. Dichas sales incluyen acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocioruro/cloruro, hidrobromuro/ bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftiloato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, hidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato, piroglutamato, saccharato, stearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y sales xinofoato.

20 Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de bases, incluidos cationes metálicos, como un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, así como aminas. Los ejemplos de cationes metálicos adecuados incluyen sodio, potasio, magnesio, calcio, zinc y aluminio. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen arginina, N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietilamina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilendiamina, glicina, lisina, N-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3- diol y procaína. Para una discusión sobre las sales de base y la adición de ácido útil, véase S.M. Berge et al., *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19; véase también Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (2002).

30 Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante el uso de diversos métodos. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un ácido o base apropiada para obtener la sal deseada. Alternativamente, un precursor del compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con ácido o base para eliminar un grupo protector lábil al ácido o a la base o para abrir un grupo lactona o lactama del precursor. Además, una sal del compuesto de Fórmula 1 se puede convertir en otra sal (o forma libre) a través de tratamiento con un ácido o base apropiada o por contacto con una resina de intercambio de iones. Después de la reacción, la sal se puede aislar por filtración -si precipita de la solución- o por evaporación para recuperar la sal. El grado de ionización de la sal puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

35 Pueden existir compuestos de Fórmula 1 en un continuo de estados sólidos que van desde completamente amorfo a totalmente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, en función de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, si bien exhiben las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Al calentarse, ocurre un cambio de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, por lo general de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Estos materiales, cuando se calientan suficientemente, también exhibirán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

45 Los compuestos de Fórmula 1 también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" describe un complejo molecular que comprende el compuesto y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" es un solvato en el que el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos en los que el disolvente puede ser sustituido isotópicamente (por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, DMSO-d₆).

50 Un sistema de clasificación actualmente aceptado para solvatos e hidratos de compuestos orgánicos es uno que distingue entre solvatos e hidratos de sitio aislado, de canal, o coordinados con ion metálico. Véase, por ejemplo, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Los solvatos e hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de disolvente (por ejemplo, agua) se aíslan del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas de compuestos orgánicos. En solvatos de canal, las moléculas de disolvente se encuentran en canales de red donde están cerca de otras moléculas de disolvente. En solvatos coordinados con iones metálicos, las moléculas de disolvente están unidas al ion metálico.

55 Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua está débilmente unido, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el agua o el contenido del disolvente dependerá de las condiciones de humedad y de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

- Los compuestos de Fórmula 1 también pueden existir como complejos multi-componente (distintos de sales y solvatos) en los que el compuesto (fármaco) y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y co-cristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos a través de interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse por cristalización en estado fundido, por recristalización a partir de disolventes o moliendo físicamente los componentes juntos. Véase, por ejemplo, O. Almarsson y M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896. Para una revisión general de los complejos multi-componentes, véase J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8):1269-88.
- 5
- 10 Cuando se someten a condiciones adecuadas, pueden existir compuestos de Fórmula 1 en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido). El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (fundido o en solución). El mesomorfismo alcanzado como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente, como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y constan de moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (como $\text{COO}^- \text{Na}^+$, $-\text{COO}^- \text{K}^+$, $-\text{SO}_3^- \text{Na}^+$) o no iónico (como $\text{N}^+ \text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Véase, por ejemplo, N. H. Hartshorne y A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (Cuarta Edición, 1970).
- 15
- Cada compuesto de Fórmula 1 puede existir como polimorfo, estereoisómero, tautómero o alguna combinación de estos o puede ser marcado como isótopo.
- 20 Los compuestos de Fórmula 1 pueden existir como estereoisómeros, que se producen a partir de la presencia de uno o más centros estereogénicos, uno o más enlaces dobles, o ambos. Los estereoisómeros pueden ser puros, sustancialmente puros o mezclas. Los estereoisómeros también pueden producirse a partir de la adición de ácidos o sales de base en las que el contra ion es ópticamente activo, por ejemplo, cuando el contra ion es D-lactato o L-lisina.
- 25 Los compuestos de Fórmula 1 pueden existir como tautómeros, que son isómeros que se producen a partir de la tautomerización. La isomería tautomérica incluye, por ejemplo, tautomería imina-enamina, ceto-enol, oxima-nitroso y amida ácido imídico.
- Los compuestos de Fórmula 1 pueden presentar más de un tipo de isomería.
- 30 Los isómeros geométricos (*cis/trans*) pueden separarse por técnicas convencionales, como cromatografía y cristalización fraccionada.
- Las técnicas convencionales para la preparación o el aislamiento de un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) mediante el uso de, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, cuando el compuesto de Fórmula 1 contenga una porción ácida o básica, un ácido o una base, como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía, cristalización fraccionada, etc. y el diastereoisómero apropiado puede convertirse en el compuesto que tiene la configuración estereoquímica requerida. Para mayores detalles sobre las técnicas de separación de estereoisómeros, véase E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).
- 35
- 40 Los compuestos de Fórmula 1 pueden tener variaciones isotópicas, en las que al menos un átomo es reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Los isótopos adecuados que se pueden incluir en los compuestos de Fórmula 1 son, por ejemplo, los isótopos de hidrógeno, como ^2H y ^3H ; isótopos de carbono, como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; isótopos de nitrógeno, como ^{13}N y ^{15}N ; isótopos de oxígeno, como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; isótopos de azufre, como ^{35}S ; isótopos de flúor, como ^{18}F ; isótopos de cloro, como ^{36}Cl e isótopos de yodo, como ^{123}I y ^{125}I . El uso de variaciones isotópicas (por ejemplo, deuterio, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación. Además, ciertas variaciones isotópicas de los compuestos descritos pueden incorporar un isótopo radiactivo (por ejemplo, tritio, ^3H , o ^{14}C), que puede ser útil en estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármacos. La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede resultar útil en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse siguiendo procedimientos análogos a los descritos en otras secciones de la divulgación, mediante el uso de un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar de un reactivo no marcado.
- 45
- 50
- 55 Los compuestos de Fórmula 1 se pueden preparar mediante el uso de las técnicas descritas a continuación. Algunos de los esquemas y ejemplos pueden omitir detalles de reacciones comunes, incluidas oxidaciones, reducciones, etc.; técnicas de separación (extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares) y; procedimientos analíticos, que son conocidos por los entendidos en la técnica de la química orgánica.

Los detalles de esas reacciones y técnicas se pueden encontrar en varios tratados, incluidos el de Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999) y la colección en varios volúmenes editada por Michael B. Smith and others, *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 et seq.). Los materiales de partida y los reactivos pueden obtenerse de fuentes comerciales o prepararse a través de los métodos de la bibliografía. Algunos de los esquemas de reacción pueden omitir productos menores que se obtienen a partir de las transformaciones químicas (por ejemplo, un alcohol de la hidrólisis de un éster, el CO₂ de la descarboxilación de un diácido, etc.). Además, en algunos casos, los compuestos intermedios de reacción pueden utilizarse en etapas posteriores sin aislamiento o purificación (es decir, *in situ*).

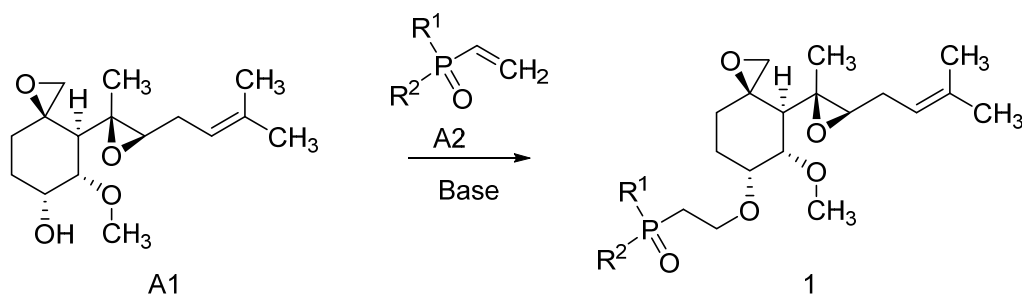
En algunos de los esquemas de reacción y ejemplos que se incluyen a continuación, ciertos compuestos pueden prepararse mediante el uso de grupos protectores, que evitan reacciones químicas indeseables en sitios que de lo contrario serían reactivos. Los grupos protectores también pueden utilizarse para mejorar la solubilidad o modificar las propiedades físicas de un compuesto. Para obtener un análisis sobre las estrategias de los grupos protectores, descripciones de materiales y métodos para instalar y eliminar grupos protectores y una recopilación de los grupos protectores útiles para grupos funcionales comunes, incluidos aminas, ácidos carboxílicos, alcoholes, cetonas, aldehídos, etc., véase T. W. Greene y P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) y P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

Generalmente, las transformaciones químicas descritas en la memoria descriptiva pueden llevarse a cabo mediante el uso de cantidades sustancialmente estequiométricas de reactivos, aunque determinadas reacciones pueden beneficiarse del uso del excedente de uno o más reactivos. Además, muchas de las reacciones divulgadas en la memoria descriptiva pueden llevarse a cabo a aproximadamente temperatura ambiente (RT) y presión ambiente, pero en función de la cinética de reacción, rendimientos, etc., algunas reacciones pueden realizarse a presiones elevadas o emplear temperaturas más altas (por ejemplo, condiciones de reflujo) o temperaturas más bajas (por ejemplo, 78°C a 0°C). Cualquier referencia en la divulgación y las reivindicaciones a un intervalo estequiométrico, un intervalo de temperatura, un intervalo de pH, etc., en la que se use expresamente o no el término "intervalo" también incluye los extremos indicados.

Muchas de las transformaciones químicas también puede emplear uno o más disolventes compatibles, que pueden influir en la velocidad de reacción y rendimiento. En función de la naturaleza de los reactivos, uno o más disolventes pueden ser disolventes polares próticos (incluida el agua), disolventes polares apróticos, disolventes no polares o una combinación de estos. Los disolventes representativos incluyen hidrocarburos alifáticos saturados (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, ciclohexano, metilciclohexano); hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno); hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono); alcoholes alifáticos (por ejemplo, metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2-metil-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-1-ol, 3-metil-butan-1-ol, hexan-1-ol, 2-metoxi-etanol, 2-etoxi-etanol, 2-butoxi-etanol, 2-(2-metoxi-etoxi) etanol, 2-(2-etoxi-etoxi) etanol, 2-(2-butoxi-etoxi) etanol); éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter di-isopropílico, éter de dibutilo, 1,2-dimetoxi-etano, 1,2-dietoxi-etano, 1-metoxi-2-(2-metoxi-etoxi) etano, 1-etoxi 2-(2-etoxi-etoxi) etano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano); cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona); ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo); disolventes que contienen nitrógeno (por ejemplo, formamida, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, *N*-metil-pirrolidona, piridina, quinolina, nitrobenzono); disolventes que contienen azufre (por ejemplo, disulfuro de carbono, dimetilsulfóxido, tetrahydro-tiofeno-1,1, -dióxido); y disolventes que contienen fósforo (por ejemplo, triamida de ácido hexametilfosfórico).

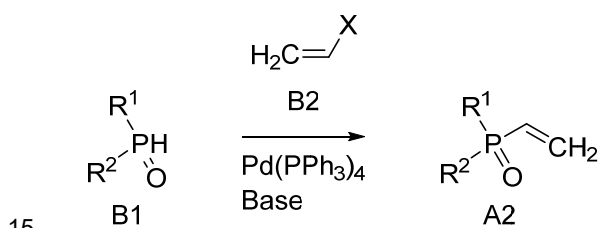
En el esquema que sigue a continuación, los identificadores sustituyentes (por ejemplo, R¹, R², R³, etc.) son los definidos anteriormente para Fórmula 1. Como se mencionó anteriormente, sin embargo, algunos de los materiales de partida e intermedios pueden incluir grupos protectores, que se eliminan antes del producto final. En tales casos, el identificador sustituyente se refiere a porciones definidas en Fórmula 1 y a porciones con grupos protectores apropiados. Por ejemplo, en los esquemas, un material de partida o intermedio puede incluir un sustituyente R² que tiene una amina potencialmente reactiva. En tales casos, R² incluiría una porción con o sin, por ejemplo, un grupo Boc o Cbz unido a la amina.

El Esquema A muestra un método general para preparar los compuestos de Fórmula 1. De conformidad con el método, fumagilol (A1) se hace reaccionar con un óxido de fosfina de vinilo (A2, donde R¹ y R² son independientemente fenilo o heteroarilo C₃₋₅, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 R^a), un fosfinato P-vinilo o una amida fosfínica P-vinilo (A2, donde un R¹ o R² es fenilo o heteroarilo C₃₋₅, cada uno opcionalmente sustituido, y el otro es OR⁴ o -N(R⁴)R⁵, respectivamente), un fosfonato P-vinilo o diamida fosfínica vinilo (A2, donde R¹ y R² son ambos OR⁴ o -N(R⁴)R⁵, respectivamente), o un fosfonamido P-vinilo (A2, donde un R¹ o R² es OR⁴ y el otro es N(R⁴)R⁵). La adición oxa-Michael se lleva a cabo en presencia de una base fuerte (por ejemplo, KOH, NaOH, LiOH, NaH, etc.) y en uno o más disolventes compatibles (DMF, tolueno, metilciclohexano, etc.), típicamente a temperatura ambiente. Se puede preparar fumagilol (A1) por hidrólisis básica de la fumagilina. Por ejemplo, la fumagilina, disponible comercialmente como sal dicitclohexilamina, puede ponerse en contacto con hidróxido de sodio acuoso a temperatura ambiente para obtener A1. El reactivo de vinilo (A2) se puede preparar mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un cloruro fosfínico, fosfonocloridato, cloruro fosfonamídico, fosforocloridato, cloruro fosforodiamídico o fosforamidocloridato apropiadamente sustituido con un reactivo de Fognard (por ejemplo, CH₂ = CHMgBr) en un disolvente compatible (por ejemplo, Et₂O, THF) para obtener A2.



Esquema A

El Esquema B muestra otro método para preparar el reactivo de vinilo (A2) en el Esquema A. De conformidad con el método, un haluro o triflato de vinilo (B2 donde X = Br, I, OTf) se hace reaccionar con un óxido de fosfina requerido (B1 donde R¹ y R² son independientemente fenilo o heteroarilo C³⁻⁵, cada uno opcionalmente sustituido), un fosfinato o amida fosfínico (B1, donde un R¹ o R² es fenilo o heteroarilo C³⁻⁵, cada uno opcionalmente sustituido, y el otro es OR⁴ o N(R⁴)R⁵), un fosfonato o diamida fosfónico (B1, donde R¹ y R² son ambos OR⁴ o N(R⁴)R⁵), o un fosfonamidato (B1, donde R¹ y R² es OR⁴ y el otro es N(R⁴)R⁵). La reacción se produce en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄) y una base (Et₃N, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, etc.) en un disolvente compatible (THF, DMF, dioxano, tolueno, etc.), típicamente a temperatura elevada. Véase, por ejemplo, Xu et al., *Synthesis* 8:691-92 (1986) (la reacción de óxido de difenilfosfina y bromuro de vinilo con Pd(PPh₃)₄ y Et₃N en tolueno a 60°C durante 8 horas produce de óxido de fosfina difenil (vinilo)); véase también Kalek et al., *Organic Letters* 10(20):4637-40 (2008) (la reacción de dietil fosfonato y bromuro de vinilo con Pd(PPh₃)₄ y Cs₂CO₃ en THF a 120°C durante 10 minutos en un reactor de microondas produce dietilo vinilfosfonato).



Esquema B

Los métodos representados en los esquemas pueden modificarse según se desee. Por ejemplo, pueden añadirse o modificarse grupos protectores y los productos pueden elaborarse adicionalmente a través de, por ejemplo, alquilación, acilación, hidrólisis, oxidación, reducción, amidación, sulfonación, alquinación y similares, para obtener el producto final deseado. Además, cualquier producto intermedio o final que comprende una mezcla de estereoisómeros puede purificarse opcionalmente por cromatografía en columna quiral (por ejemplo, cromatografía de fluido supercrítico) o por derivatización con reactivos ópticamente puros, como se describe anteriormente, para obtener el estereoisómero deseado.

Los compuestos de Fórmula 1, que incluyen los compuestos mencionados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, deben evaluarse en función de sus propiedades biofarmacéuticas, como solubilidad y estabilidad de la solución respecto de pH, permeabilidad y similares, para seleccionar una forma de dosificación y vía de administración apropiadas. Los compuestos que están destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos, y pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por pulverización, secado por evaporación, secado por microondas o secado por frecuencia de radio.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden administrarse solos o en combinación entre sí o con uno más compuestos farmacológicamente activos diferentes de los compuestos de Fórmula 1. En general, uno o más de estos compuestos se administran como composición farmacéutica (una formulación) en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección del excipiente depende del modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación, entre otros factores. Las composiciones farmacéuticas útiles y los métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000).

Los compuestos de Fórmula 1 se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede significar tragar; en este caso, el compuesto entra al torrente sanguíneo a través del tracto gastrointestinal. Alternativa o adicionalmente, la administración oral puede significar la administración en la mucosa (por ejemplo, administración bucal, sublingual, supralingual); en este caso, el compuesto entra al torrente sanguíneo a través de la mucosa oral.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos, como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multipartículas o nanopartículas; líquidos; polvo; pastillas que pueden tener rellenos líquidos; masticables; geles; formas de administración de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales o mucoadhesivos. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Estas formulaciones pueden emplearse como rellenos de cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un vehículo (por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado) y uno o más agentes emulsionantes, agentes de suspensión o ambos. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido (por ejemplo, de una bolsita).

Los compuestos de Fórmula 1 también se pueden utilizar en formas de dosificación de disolución rápida o de disgregación rápida, como las descritas en Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* (2001) 11(6):981-986.

Para la dosificación en comprimidos, en función de la dosis, el principio farmacéutico activo (API) puede comprender de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 80% en peso de la forma de dosificación o más típicamente de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 60% en peso de la forma de dosificación. Además de la API, los comprimidos pueden incluir uno o más disgregantes, aglutinantes, diluyentes, tensioactivos, deslizantes, lubricantes, antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo C₁₋₆, almidón, almidón pregelatinizado, y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 25% en peso o de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Los comprimidos también pueden incluir principios tensioactivos, como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes, como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los principios tensioactivos pueden comprender de aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 1% en peso de la tableta.

Los comprimidos también pueden contener lubricantes, como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes pueden comprender de aproximadamente 0.25% en peso a aproximadamente 10% en peso o de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 3% en peso de la tableta.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante compactación por rodillo para formar los comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden ser alternativamente húmedas, secas o en estado fundido granulado, en estado fundido congelado o extrudidas antes de la formación de los comprimidos. Si se desea, antes de la mezcla, uno o más de los componentes puede dimensionarse por filtrado o molienda o ambos. La forma de dosificación final puede comprender una o más capas y el fármaco puede presentarse en comprimidos recubiertos o no recubiertos o en cápsulas. Los comprimidos ejemplares pueden contener hasta aproximadamente 80% en peso de API, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante y de aproximadamente 0.25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante. Para mayores detalles sobre mezcla, granulación, molienda, filtrado, formación de comprimidos, recubrimiento, así como para obtener una descripción de las técnicas alternativas para la preparación de productos farmacéuticos, véase A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3* (2d ed., 1990); y D. K. Parikh & C. K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81* (1997).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas de dosificación de película delgada flexibles, expandibles o solubles en agua, que pueden disolverse o adherirse a la mucosa rápidamente. Además de la API, una película típica incluye uno o más polímeros formadores de película, aglutinantes, disolventes, humectantes, plastificantes, estabilizantes o emulsionantes, agentes modificadores de la viscosidad y disolventes. Otros ingredientes de la película pueden incluir antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes de la saliva, agentes de enfriamiento, codisolventes (incluidas aceites), emolientes, agentes espesantes, agentes antiespumantes, agentes tensioactivos y agentes de enmascaramiento del sabor. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

- Además de los requisitos de dosificación, la cantidad de API en la película puede depender de su solubilidad. Si es soluble en agua, el API comprendería típicamente desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 80% en peso de los componentes no disolventes (solutos) de la película o de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 50% en peso de los solutos de la película. Un API menos soluble puede comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta aproximadamente 88% en peso de los componentes no disolventes de la película.
- El polímero formador de película puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente comprende desde aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 99% en peso o de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 80% en peso de la película.
- Las formas de dosificación de la película se preparan típicamente mediante secado por evaporación de películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte de respaldo o papel pelable, que puede realizarse en un horno o túnel de secado (por ejemplo, en un aparato de recubrimiento y secado combinado), en el equipo de liofilización o en un horno de vacío.
- Las formulaciones sólidas útiles para la administración oral pueden incluir formulaciones de liberación inmediata y formulaciones de liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Para una descripción general de formulaciones de liberación modificada adecuadas, véase la Patente de los Estados Unidos No. 6.106.864. Para detalles de otras tecnologías de liberación útiles, como las dispersiones de alta energía y las partículas osmóticas y recubiertas, véase Verma et al, *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2):1-14.
- Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, músculo o un órgano interno del sujeto. Las técnicas adecuadas para la administración parenteral incluyen la aplicación intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja, inyectores de microagujas, inyectores sin aguja y dispositivos de infusión.
- Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes, como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (por ejemplo, pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9). Para algunas aplicaciones, sin embargo, los compuestos de Fórmula 1 se pueden formular más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado, como agua estéril libre de pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles (por ejemplo, por liofilización) puede llevarse a cabo fácilmente mediante el uso de técnicas farmacéuticas convencionales.
- La solubilidad de los compuestos que se utilizan en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse a través de técnicas de formulación apropiadas, como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula 1 se pueden formular como una suspensión, un sólido, un semisólido o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármacos y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PGLA) cargadas con el fármaco.
- Los compuestos de Fórmula 1 también se pueden administrar por vía tópica, por vía intradérmica o transdérmica, en la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, vendajes, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. Los liposomas también pueden utilizarse. Los vehículos típicos pueden incluir alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Las formulaciones tópicas pueden incluir también potenciadores de la penetración. Véase, por ejemplo, Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88(10):955-958 (1999).
- Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (Powderject™ y Bioject™). Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata o modificada, como se describió anteriormente.
- Los compuestos de Fórmula 1 también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en la forma de un polvo seco, una pulverización de aerosol, o gotas nasales. Un inhalador puede usarse para administrar el polvo seco, que puede comprender el API solo, una mezcla en polvo del API y un diluyente, como lactosa, o una partícula de componente mixto que incluye el API y un fosfolípido, como fosfatidilcolina. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina. Se puede utilizar un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador para generar una pulverización de aerosol a partir de una solución o suspensión que comprende el API, uno o más agentes para dispersar, solubilizar o extender la liberación del API (por ejemplo, EtOH con o sin agua), uno o más disolventes (por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o

1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) que sirven como propulsor y tensioactivo opcional, como trioleato de sorbitán, ácido oleico o ácido oligoláctico. Se puede utilizar un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina.

5 Antes de su uso en una formulación de suspensión o polvo seco, el producto farmacológico se tritura normalmente hasta un tamaño de partícula adecuado para la aplicación por inhalación (típicamente, 90% de las partículas, en función del volumen; la mayor dimensión es menor que 5 micras). Esto se puede lograr por cualquier método de reducción de tamaño apropiado, como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluidizado, procesamiento de fluido supercrítico, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

10 Las cápsulas, ampollas y cartuchos (hechos, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto activo, una base en polvo adecuada, como lactosa o almidón, y un modificador de funciones, como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o monohidratada. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa, y trehalosa.

15 Una formulación de solución adecuada para su utilización en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg del API por actuación y el volumen de actuación puede variar de aproximadamente 1 μ L a aproximadamente 100 μ L. Una formulación típica puede comprender uno o más compuestos de Fórmula 1, propilenglicol, agua estéril, EtOH y NaCl. Los disolventes alternativos, que pueden usarse en lugar de propilenglicol, incluyen glicerol y polietilenglicol.

20 Las formulaciones para administración inhalada, administración intranasal o ambas se pueden realizar para ser de liberación inmediata o modificada, por ejemplo, mediante el uso de PGLA. Pueden añadirse sabores, como mentol y levomentol, o edulcorantes, como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones destinadas para la administración por inhalación/intranasal.

25 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "puff", que contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1,000 g del API. La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 10 mg, que puede administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas durante todo el día.

30 Los compuestos activos se pueden administrar vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base tradicional de supositorio pero se pueden utilizar varias alternativas, según sea apropiado. Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata o modificada, como se describió anteriormente.

35 Los compuestos de Fórmula 1 también se pueden administrar directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en salina estéril isotónica, de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno), implantes no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, como niosomas o liposomas. La formulación puede incluir uno o más polímeros y un conservante, como cloruro de benzalconio. Los polímeros típicos incluyen ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, polímeros celulósicos (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa) y polímeros de heteropolisacáridos (por ejemplo, de goma gelan). Estas formulaciones también
40 pueden suministrarse por iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular o aural pueden formularse para ser de liberación inmediata o modificada, como se describió anteriormente.

45 Para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad o estabilidad, los compuestos de Fórmula 1 se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, incluidas ciclodextrina y sus derivados y polímeros que contienen polietilenglicol. Por ejemplo, los complejos de ciclodextrina-API son generalmente útiles para la mayoría de formas de dosificación y vías de administración. Se pueden utilizar ambos complejos de inclusión y de no inclusión. Como una alternativa a la complejización directa con el API, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Alfa, beta y gamma-ciclodextrinas se utilizan comúnmente para estos fines. Véanse, por ejemplo, WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

50 Como se indicó anteriormente, uno o más compuestos de Fórmula 1, incluidos los compuestos específicamente mencionados anteriormente y sus complejos farmacéuticamente activos, sales, solvatos e hidratos, se pueden combinar entre sí o con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos para tratar diversas enfermedades, trastornos y desórdenes. En estos casos, los compuestos activos se pueden combinar en una sola forma de dosificación como se describió anteriormente o se puede proporcionar en forma de un kit que es adecuado
55 para la coadministración de las composiciones. El kit comprende (1) dos o más composiciones farmacéuticas diferentes, al menos una de las cuales contiene un compuesto de Fórmula 1; y (2) un dispositivo para retener separadamente las dos composiciones farmacéuticas, como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de kit es el envase blíster conocido usado para el envasado de comprimidos o cápsulas. El kit es

adecuado para administrar diferentes tipos de formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral) o para la administración de diferentes composiciones farmacéuticas en intervalos de dosificación separados o para valorar las distintas composiciones farmacéuticas entre sí. Para ayudar al cumplimiento por parte del paciente, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede estar provisto de un ayuda memoria.

5 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos reivindicados y divulgados está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3,000 mg, según la vía de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3,000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente una dosis diaria total de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 300 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y, a discreción del médico, puede estar fuera de los intervalos típicos mencionados anteriormente. Aunque estas dosificaciones se basan en un individuo humano medio que tiene una masa de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70 kg, el médico será capaz de determinar la dosis apropiada para un paciente (por ejemplo, un niño) cuya masa está fuera de este rango de peso.

15 Como se señaló anteriormente, los compuestos de Fórmula 1 pueden usarse para tratar las enfermedades, desórdenes y trastornos para las que está indicada la inhibición de MetAP2. Estas enfermedades, desórdenes y trastornos se refieren en general a cualquier estado poco saludable o anormal de un individuo para el que la inhibición de MetAP2 proporciona un beneficio terapéutico. Más particularmente, los compuestos de Fórmula 1 pueden usarse para tratar la obesidad o un trastorno de exceso de peso en un individuo, o para tratar enfermedades, trastornos o desórdenes asociados con la obesidad o un trastorno de exceso de peso, incluidas enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, hiperglucemia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X, intolerancia a la glucosa, esteatosis hepática no alcohólica, dislipidemia (incluido colesterol total alto o niveles altos de triglicéridos), aterosclerosis, accidentes cerebrovasculares, apnea del sueño, osteoartritis, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico y síndrome de Prader-Willi.

25 De conformidad con *The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*, publicada en 2000 por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, un adulto humano puede ser clasificado como que tiene sobrepeso u obesidad en función del índice de masa corporal del individuo (IMC). El IMC se calcula dividiendo la masa de un individuo (en kg) por el cuadrado de la altura del individuo (en metros). De conformidad con la *Guide*, un IMC de 25 a 29.9 kg/m² se clasifica como sobrepeso y los índices de masa corporal de 30-34.9 kg/m², de 35-39.9 kg/m² y ≥ 40 kg/m² se clasifican como obesidad Clase 1, obesidad Clase 2 y obesidad Clase 3 (extremo), respectivamente.

35 Los compuestos reivindicados y divulgados pueden combinarse con uno o más de otros compuestos farmacológicamente activos o terapias para uso en el tratamiento de uno o más trastornos, enfermedades o desórdenes para las que está indicado MetAP2, incluida la obesidad. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula 1, que incluyen compuestos citados específicamente antes, y sus complejos farmacéuticamente aceptables, sales, solvatos e hidratos, se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más compuestos o terapias para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, hiperglucemia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X, tolerancia alterada a la glucosa, esteatosis hepática no alcohólica, dislipidemia, aterosclerosis, accidentes cerebrovasculares, apnea del sueño, osteoartritis, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico y síndrome de Prader-Willi. Estas combinaciones pueden ofrecer ventajas terapéuticas significativas, incluidas una menor cantidad de efectos secundarios, mejoras en la capacidad de tratar a poblaciones de pacientes desatendidos o actividad sinérgica.

40 Por ejemplo, los compuestos de Fórmula 1 se pueden combinar con uno o más agentes para uso en el tratamiento de la obesidad, diabetes, hiperglucemia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X, tolerancia alterada a la glucosa y esteatosis hepática no alcohólica. Estos agentes incluyen inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat); insulina; sensibilizadores de insulina, incluidas biguanidas (por ejemplo, buformina, metformina y fenformina) y glitazonas (por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona); secretagogos de insulina, incluidas sulfonilureas (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, gliclazida, glimepirida, glipizida y gliburida) y meglitinidas (por ejemplo, nateglinida y repaglinida); inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa y miglitol); agonistas y análogos de péptidos similares al glucagón (por ejemplo, exenatida, liraglutida y taspoglutida); inhibidores dipeptidil peptidasa-4 (por ejemplo, alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina); y análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida).

45 Además, los compuestos de Fórmula 1 se pueden combinar con uno o más agentes para uso en el tratamiento de la osteoartritis, incluidos los medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) (por ejemplo, apazona, aspirina, celecoxib, diclofenac (con y sin misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, salicatos de colina y magnesio, salsalato y sulindac); analgésicos (por ejemplo, acetaminofeno y sulfato de morfina, así como codeína, hidrocodona, oxicodona, propoxifeno y tramadol, todos con o sin acetaminofeno); corticosteroides (por ejemplo, betametasona, acetato de cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona y prednisona); y agentes para la osteoporosis (por ejemplo, alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zoledronato).

Los compuestos de Fórmula 1 también se pueden combinar con uno o más agentes para tratar enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia, aterosclerosis y accidentes cerebrovasculares, incluidos bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, bepridil, benidipina, cilnidipina, clevidipina, diltiazem, isradipina, efonidipina, felodipino, fendilina, fluspirileno, lacidipino, lercanidipino, manidipino, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipino, pranidipine y verapamilo); estatinas (por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina); activadores alfa de PPAR (por ejemplo, fibratos, como bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato y gemfibrozil); secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, colesvelam y colestipol); otros agentes hipolipemiantes (por ejemplo, niacina y ezetimiba); betabloqueantes (por ejemplo, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, corteza eucommia, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol y timolol); inhibidores de la enzima convertidora de angiotensin (ECA) (benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, imidaprilo, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril y zofenopril); e inhibidores de la agregación plaquetaria (abciximab, aspirina, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, dipiridamol, eptifibatida, ifetroban, picotamida, prasugrel, terutroban, ticagrelor, ticlopidina y tirofiban).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La actividad biológica del compuesto de Fórmula 1 puede determinarse mediante el uso de varios métodos *in vitro* e *in vivo*. Los siguientes ensayos *in vitro* miden la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir MetAP2. Los ensayos *in vivo* miden la capacidad de un compuesto de ensayo para inducir la pérdida de peso corporal o la actividad hipoglucémica.

MetAP2 Purificación de proteínas

El ADN que codifica la secuencia de longitud completa de la enzima humana MetAP2 se amplificó por PCR y se clonó en un vector de expresión pFastBac (Invitrogen). Se genera baculovirus recombinante mediante la incorporación del constructo MetAP2 por transposición usando el sistema Bac-to-Bac (Invitrogen). La expresión de la proteína recombinante se lleva a cabo mediante la infección de células de *Spodoptera frugiperda* Sf9 (Invitrogen) en biorreactores Wave 5L (Wave Biotech). La proteína recombinante se aísla a partir de extractos celulares mediante su unión con una columna Sepharose SP (Sigma) o SP Fast Flow Hitrap SP y la proteína se eluye mediante un gradiente de NaCl. Extractos parcialmente purificados de MetAP2 se purifican además por FPLC AKTA sobre una columna Superdex-200 (GE). La pureza de la proteína MetAP2 se determina sobre gel desnaturizante SDS-PAGE. La proteína MetAP2 purificada se concentra hasta una concentración final de 17 mg/ml o 2.5 mg/mL. La proteína se almacena a -78°C en un tampón que contiene 10 mM de HEPES con pH 7.4, 150 mM de NaCl, y 1 mM de CoCl₂ o en un tampón que contiene 20 mM de HEPES con pH 7.4, 120 mM de NaCl y 5 mM de MnCl₂.

Ensayo enzimático: Inhibición de MetAP2

La inhibición de MetAP2 se determina mediante el uso de una placa negra de 384 pocillos bajo las siguientes condiciones de reacción: 50 mM de Hepes con pH 7.5, 100 mM de NaCl, 10 μM de MnCl₂ o 10 μM de CoCl₂, 0.005% de Brij35®, 1 mM de TCEP, 1% de DMSO. Para iniciar el ensayo, se añade a cada pocillo 4 μL de 5 a 50 nM de solución de enzima MetAP2 (concentración final de la enzima de 2 a 20 nM), seguido por 2 μL del compuesto de ensayo (diluciones seriadas 2.5 veces de 11 puntos de datos para cada compuesto de ensayo) en una solución tampón que contiene 5% de DMSO. Luego se añaden 4 μL de una solución de sustrato (2.5 x Km de Met-AMC) a cada pocillo de la placa (concentración final del sustrato a valor K_m). La velocidad de reacción se controla mediante lectura de fluorescencia con un lector de placas de fluorescencia a 460 nm con una longitud de onda de excitación a 330 nm durante 10 a 30 minutos. Los resultados para cada pocillo se expresan como un porcentaje de inhibición y se calculan mediante la ecuación:

$$\text{Inhibición} = 1 - \left(\frac{x - \overline{\text{Positiva}}}{\overline{\text{Negativa}} - \overline{\text{Positiva}}} \right),$$

donde $\overline{\text{Negativa}}$ es la media de todas las tasas en la placa sin presencia del compuesto de ensayo, $\overline{\text{Positiva}}$ es la tasa con un compuesto de referencia de 10 μM (la actividad MetAP2 está 100% inhibida) y x es la tasa (datos brutos) en presencia del compuesto de ensayo. La IC₅₀ para cada compuesto de ensayo se obtiene mediante el ajuste de los datos del porcentaje de inhibición con una ecuación de 4 parámetros estándar y se reporta como pIC₅₀, es decir, -log (IC₅₀), donde IC₅₀ es la concentración molar de inhibición al 50%.

50 Actividad celular MetAP2: electrotransferencia (*western blot*) de NMet-14-3-3γ

Las células HUVEC (Lonza) se sembraron en microplacas de 96 pocillos de cultivo de tejidos y se cultivaron durante las 24 horas anteriores a la incorporación de los compuestos de ensayo (intervalo de 11 puntos de diluciones seriadas) o vehículo DMSO. Después de 24 horas, se preparan extractos de células enteras por lisis de células en tampón de extracción celular (Cell Signaling) que contienen inhibidores de proteasa y fosfatasa (Calbiochem). El

material insoluble se elimina por centrifugación y las muestras se diluyen y se hierven en tampón de SDS-PAGE. Las proteínas se resuelven mediante SDS-PAGE y se transfieren a membranas de PVDF. Las membranas se bloquean y luego se incuban con los anticuerpos primarios adecuados, NMet-14-3-3γ (Novus) y β-actina (Sigma); posteriormente, se incuban con anticuerpos secundarios conjugados con 800 CW o IRDye 680 (Li-Cor). Las membranas se escanean en Odyssey (Li-Cor) y las señales correspondientes a N-Met14-3-3γ y β-actina se cuantificarán mediante el software LiCor. Los compuestos EC₅₀ se obtienen por ajuste de curvas de las tasas de la señal de la proteína no procesada N-Met14-3-3γ respecto de la señal de la proteína β-actina mediante el uso del software de ajuste de curvas de Microsoft Excel XLfit4 y se reportan como pEC₅₀, es decir, -log (EC₅₀), donde EC₅₀ es la respuesta efectiva (máxima) de la concentración molar al 50%.

10 Pérdida de peso corporal

Los ratones de diez a doce semanas de edad C57BL/6 se obtienen de proveedores comerciales y se someten a una dieta alta en grasas (60% kcal grasa) durante al menos 15 semanas. El tratamiento con inhibidores de MetAP2 se inicia cuando el peso corporal promedio alcanza aproximadamente 50 g. Los inhibidores de MetAP2 se formulan en una solución acuosa de metilcelulosa al 0.5% y se administran a través de una sonda oral. Los animales de control reciben el volumen equivalente de solución acuosa de metilcelulosa al 0.5% sin un inhibidor de MetAP2. El peso corporal (BW) y la ingesta de alimentos se registran diariamente y la eficacia se calcula individualmente como un porcentaje de pérdida de BW respecto de los valores previos al tratamiento. En función del diseño del estudio, el tratamiento continúa durante 12, 14 o 28 días. En algunos estudios, la calorimetría indirecta o la composición corporal se determinan al final del tratamiento.

20 Actividad hipoglucémica

Los ratones macho de seis semanas KKA^y se obtienen de proveedores comerciales y se someten a una dieta común. El tratamiento con un inhibidor de MetAP2 se inicia después de 8 días de aclimatación. El inhibidor de MetAP2 se formula en una solución acuosa de metilcelulosa al 0.5%, que se administra una vez al día a través de una sonda oral. Los animales de control son tratados con el volumen equivalente de solución acuosa de metilcelulosa al 0.5% sin el compuesto. Después de 4 semanas, se toma una muestra de sangre de la vena de la cola de cada uno de los ratones. Los niveles de hemoglobina glucosilada se midió con un analizador automático de glicohemoglobina Tosoh HLC-723G8 y los niveles de glucosa en plasma se miden con un analizador automático de glucosa Hitachi modelo 7180. Para evaluar la actividad hipoglucémica del inhibidor de MetAP2, las diferencias estadísticas entre los grupos de control y los tratados con el compuesto se analizan mediante la prueba Williams en una cola.

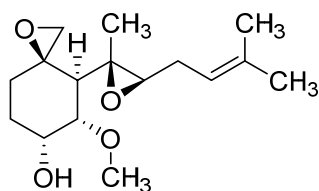
Ejemplos

Los siguientes ejemplos intentan ser ilustrativos y no taxativos, y representan realizaciones específicas de la presente invención.

Los espectros de la resonancia magnética Nuclear (NMR) de ¹H se obtuvieron para muchos de los compuestos en los ejemplos a continuación. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se proporcionan en partes por millón campo debajo de tetrametilsilano mediante el uso de abreviaciones convencionales para la designación de picos mayores, incluido s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete) y br (amplio). Las siguientes abreviaturas se utilizan para solventes comunes: CDCl₃ (deuterocloroformo), DMSO-*d*₆ (deuterodimetilsulfóxido), CD₃OD (deuterometanol), CD₃CN (deuteroacetónitrilo) y THF-*d*₈ (deuterotetrahidrofurano). Los espectros de masas (M+H) se registraron mediante el uso de ionización por electropulverización (ESI-MS) o ionización química a presión atmosférica (APCI-MS).

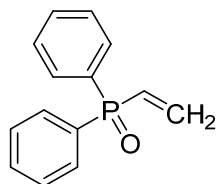
Donde así lo indica, los productos de determinadas preparaciones y ejemplos se purifican mediante HPLC activada por masa (Bomba: WatersTM 2525; MS: ZQTM; Software: MassLynxTM), cromatografía ultrarrápida o cromatografía preparativa en capa fina (TLC). La cromatografía de fase inversa típicamente se lleva a cabo en una columna (por ejemplo, GeminiTM 5μ C18 110A, AxiaTM, 30 x 75 mm, 5 μ) en condiciones ácidas ("modo ácido") con elución con fases móviles de ACN y agua que contienen un 0.035% y un 0.05% ácido trifluoroacético (TFA), respectivamente, o en condiciones básicas ("modo básico") con elución con fases móviles de agua y 20/80 (v/v) agua/acetonitrilo, ambas conteniendo NH₄HCO₃ 10 mM. La TLC preparativa típicamente se lleva a cabo en placas de gel de sílice 60 F₂₅₄. Después del aislamiento por cromatografía, se elimina el solvente y se obtiene el producto mediante secado en un evaporador centrífugo (por ejemplo, GeneVacTM), un evaporador giratorio, un matraz evacuado, etc. Las reacciones en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno) o reactiva (por ejemplo, H₂) son típicamente llevadas a cabo a una presión de aproximadamente 1 atmósfera (14.7 psi).

PREPARACIÓN 1: (3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-((2R,3R)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-ol



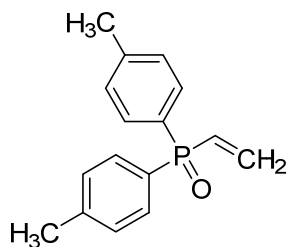
Un recipiente de 1-L de 3-picos de fondo redondo se cargó con NaOH 1.5 M ac. (263 mL, 395 mmol) seguido de dicitohexilamina (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)-10-oxodeca-2,4,6,8-tetraenoato (79 g, 123 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche durante lo cual se formó un precipitado sólido marrón. Mediante TLC se constató que el compuesto del título era el producto principal. Se agregó acetato de etilo (200 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Un precipitado amarillo se formó durante la adición y el sólido agregado se descompuso en partículas más chicas. Se agregó cloruro de sodio (35.6 g, 609 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (160 mL). Las capas orgánicas y acuosas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (96 mL), H₂SO₄ 0.4 N (con sulfato de amonio, 13 g/L) (2 x 200 mL), y salmuera (160 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y concentró utilizando un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con acetona (2 x 40 mL) y se condensó a sequedad en un evaporador rotatorio, para producir producto en bruto como un jarabe anaranjado claro. El residuo se diluyó con acetona (4.0 mL) y NaHCO₃ 3% ac. (72 mL) y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se active con producto de la partida anterior y se agitó durante 2 horas en un baño de hielo. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua helada (100 mL). La torta se secó con aire durante 4 horas y posteriormente se secó bajo alto vacío a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (21.8 g, 62.5%). [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₇O₄, 283.19; encontrados 283.3.

20 PREPARACIÓN 2: óxido de difenil(vinil)fosfina



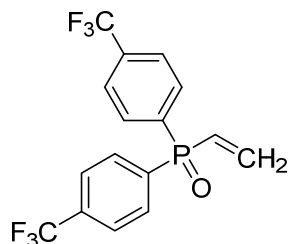
En un recipiente de 500 mL de 3 bocas de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, se mezclaron óxido de difenilfosfina (19.2 g, 95 mmol), bromoetano (THF 1M) (86 mL, 86 mmol), Et₃N (39.7 mL, 285 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (4.99 g, 4.32 mmol) en tolueno (150 mL) para proporcionar una suspensión amarilla. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 60°C durante 24 horas bajo N₂. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 240 g) eluyendo con 50-100% EtOAc en heptanos. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (10 g, 51%). [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₄OP, 229.08; encontrados 229.1.

PREPARACIÓN 3: óxido de di-p-tolil(vinil)fosfina



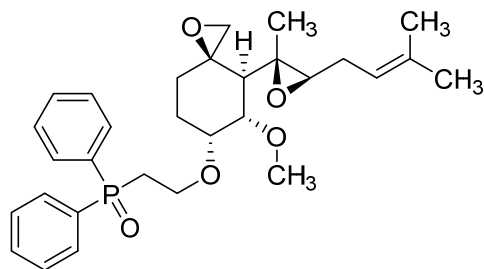
En un recipiente de 40 mL equipado con una barra de agitación magnética, se mezclaron óxido de di-p-tolilfosfina (930 mg, 4.04 mmol), bromoetano (THF 1M) (3.67 mL, 3.67 mmol), Et₃N (1.689 mL, 12.12 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (424 mg, 0.367 mmol) en tolueno (10 mL) para proporcionar una suspensión amarilla. La mezcla se purgó con N₂, el recipiente se selló y calentó hasta 60°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 25 g) eluyendo con 50-100% EtOAc en heptanos. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un jarabe transparente (400 mg, 42.5%). [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₈OP, 257.11, encontrados 257.1.

PREPARACIÓN 4: óxido de bis(4-(trifluorometil)fenil)(vinil)fosfina



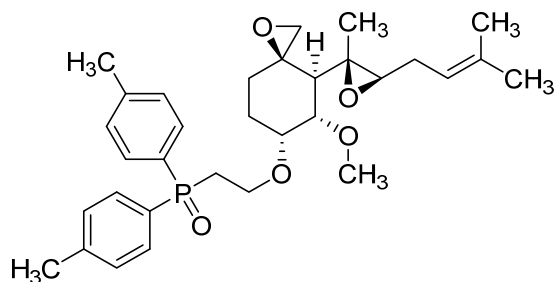
En un recipiente de 40 mL equipado con una barra de agitación magnética, óxido de bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfina (930 mg, 2.75 mmol), bromoetano (THF 1M) (2.500 mL, 2.500 mmol), Et₃N (1.150 mL, 8.25 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (289 mg, 0.250 mmol) se mezclaron en tolueno (10 mL) para proporcionar una suspensión amarilla. La mezcla se purgó con N₂, el recipiente se selló y calentó hasta 80°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (25 g columna) eluyendo con 50-100% EtOAc en heptanos. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un jarabe marrón (320 mg, 35.1%). [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₂F₆OP, 365.05, encontrados 365.1.

EJEMPLO 1: óxido de (2-(((3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-((2R,3R)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)difenilfosfina



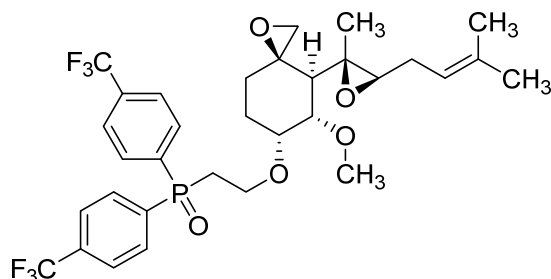
En un recipiente de 8 mL equipado con una barra de agitación magnética, se mezclaron (3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-((2R,3R)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-ol (250 mg, 0.885 mmol), óxido de difenil(vinil)fosfina (202 mg, 0.885 mmol), y KOH (24.84 mg, 0.443 mmol) en tolueno (3 mL) para proporcionar a tan solución. La mezcla se dejó en agitación durante 1.5 horas a temperatura ambiente y se filtró y se concentró. Se agregó una pequeña cantidad de Et₂O (~1.5 mL) a la mezcla concentrada, que se agitó hasta que la solución se tornó marrón. La solución se activó con cristales de producto de la partida anterior. Los cristales comenzaron a formarse a partir de aproximadamente un minuto. El recipiente se tapó y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. En la mañana, residual Et₂O se retiró con una pipeta a un recipiente diferente y los cristales se lavaron con Et₂O (2 x). El recipiente separado con Et₂O mostró formación cristalina y se agregó de nuevo al recipiente madre, se agitó con un poco de Et₂O adicional, y la solución de Et₂O amarilla transparente se retiró con una pipeta. Los cristales sobrantes se secaron bajo una corriente de N₂. Se agregó agua (~8mL) al recipiente, y la mezcla se agitó y se filtró. Los sólidos se lavaron múltiples veces con agua para eliminar cualquier KOH residual. Los cristales resultantes se lavaron con una pequeña cantidad de Et₂O y se dejaron secar. Los cristales se transfirieron a un recipiente y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (320 mg, 70.8%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.66 - 0.74 (m, 1 H), 1.13 (s, 3 H), 1.41 - 1.55 (m, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 5 H), 1.77 (s, 4 H), 2.15 - 2.25 (m, 1 H), 2.25 - 2.36 (m, 1 H), 2.40 (d, J=4.29 Hz, 1 H), 2.44 - 2.51 (m, 1 H), 2.69 (ddt, 1 H), 2.83 (d, J=4.29 Hz, 1 H), 2.93 (dtd, J=15.32, 8.38, 8.38, 6.82 Hz, 1 H), 3.32 - 3.42 (m, 3 H), 3.42 - 3.50 (m, 1 H), 3.83 - 4.03 (m, 3 H), 5.21 - 5.27 (m, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 6 H), 7.72 - 7.86 (m, 4 H). [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₀O₅P, 511.26; encontrados 511.4.

EJEMPLO 2: óxido de (2-(((3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-((2R,3R)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)di-p-tolilfosfina



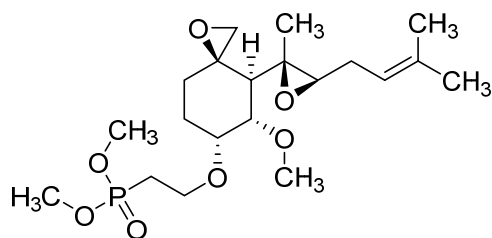
En un recipiente de 50 mL de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-ol (441 mg, 1.561 mmol), óxido de di-*p*-tolil(vinil)fosfina (400 mg, 1.561 mmol), y KOH (26.3 mg, 0.468 mmol) se mezclaron en tolueno (3 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La mezcla se dejó en agitación durante 2 horas. El producto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con 45-85% CH₃CN en NH₄HCO₃ 10 mM ac. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un espuma pegajosa blanca (225 mg, 27%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.67 - 0.73 (m, 1 H), 1.13 (s, 3 H), 1.18 (t, *J*=7.07 Hz, 1 H), 1.43 - 1.53 (m, 1 H), 1.58 - 1.67 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.79 - 1.85 (m, 1 H), 2.17 - 2.25 (m, 1 H), 2.29 - 2.36 (m, 1 H), 2.36 - 2.42 (m, 7 H), 2.42 - 2.47 (m, 1 H), 2.58 - 2.68 (m, 1 H), 2.82 - 2.85 (m, 1 H), 2.85 - 2.91 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.46 - 3.49 (m, 1 H), 3.49 - 3.52 (m, 1 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.93 - 4.02 (m, 2 H), 5.22 - 5.28 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 4 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H). [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₄₄O₅P, 539.29; encontrados 539.4.

EJEMPLO 3: óxido de (2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfina



En un recipiente de 20 mL de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, se mezclaron (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-ol (248 mg, 0.879 mmol), óxido de bis(4-(trifluorometil)fenil)(vinil)fosfina (320 mg, 0.879 mmol), y KOH (14.79 mg, 0.264 mmol) en tolueno (3 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La mezcla se dejó en agitación durante 2 horas. El producto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con 45-85% CH₃CN en NH₄HCO₃ 10 mM ac. Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco mullido (127.6 mg, 22.46%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.64 (d, *J*=13.14 Hz, 1 H), 1.13 (s, 3 H), 1.36 (dd, *J*=13.52, 4.17 Hz, 1 H), 1.44 - 1.53 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.75 - 1.81 (m, 4 H), 2.18 (d, *J*=6.82 Hz, 1 H), 2.29 - 2.36 (m, 2 H), 2.36 - 2.41 (m, 1 H), 2.75 (s, 1 H), 2.81 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H), 3.06 - 3.16 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.49 (dd, *J*=11.37, 2.53 Hz, 1 H), 3.91 - 4.12 (m, 3 H), 5.19 - 5.25 (m, 1 H), 7.85 (dt, *J*=5.56, 2.78 Hz, 4 H), 8.00 (dd, *J*=11.37, 8.08 Hz, 2 H), 8.09 (dd, *J*=11.49, 7.96 Hz, 2 H). [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₈F₆O₅P, 647.24; encontrados 647.4.

EJEMPLO 4: (2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)fosfonato de dimetilo



En un recipiente de 20 mL equipado con una barra de agitación magnética, se mezclaron (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-ol (835 mg, 2.96 mmol), vinilfosfonato de dimetilo (523 mg, 3.84 mmol), y KOH (1161 mg, 20.70 mmol) en DMF para proporcionar una suspensión incolora. La mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. El producto se decantó de KOH sin disolver y se repartió entre agua (70 mL) y acetato de etilo (75 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (75 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), y la capa orgánica se concentró para proporcionar un jarabe amarillo. El producto se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con 35-75% CH₃CN en NH₄HCO₃ 10 mM ac. Las fracciones puras se combinaron y se extrajeron con Et₂O (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar un líquido amarillo, que se disolvió en CH₃CN/agua (1:1) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido higroscópico blancuzco (380 mg, 30.7%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.92 - 0.98 (m, 1 H), 1.18 (s, 3 H), 1.61 - 1.68 (m, 4 H), 1.75 (s, 3 H), 1.99 - 2.05 (m, 2 H), 2.11 - 2.26 (m, 4 H), 2.26 - 2.35 (m, 1 H), 2.52 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H), 2.60 (t, *J*=6.32 Hz, 1 H), 2.94 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H), 3.36 - 3.45 (m, 3 H), 3.48 (s, 1 H), 3.59 (dd, *J*=11.24, 2.40 Hz, 1 H), 3.74 (dd, *J*=10.99, 1.64 Hz, 6 H), 3.77 - 3.84 (m, 2 H), 4.11 (s, 1 H), 5.21 - 5.26 (m, 1 H). [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₃₆O₇P, 419.22; encontrados 419.3.

conformidad con el protocolo descrito en la memoria descriptiva a partir de la página 21, con la dosis indicada en la tabla. Los valores se indican mediante desviación estándar \pm media de 8 animales en cada grupo.

TABLA 3: Actividad hipoglucémica en ratones

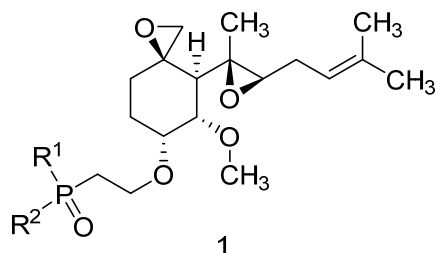
Grupo	Dosis	GHb %	PG mg/dL
Control	—	6.8 \pm 0.4	436.6 \pm 64.4
Ejemplo 1	10 mg/kg	5.6 \pm 0.4 [†]	296.5 \pm 77.4 [†]

[†] p < 0.025 vs. control por prueba Williams en una cola.

- 5 Como se utiliza en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los artículos en singular, como "un", "una" y "el", pueden referirse a un único objeto o a una pluralidad de objetos a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un compuesto" puede incluir un único compuesto o dos o más compuestos. La descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva.
- 10 Muchas realizaciones serán evidentes para los entendidos en la técnica al leer la descripción anterior. Por lo tanto, el alcance de la invención debería determinarse con referencia a las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1,



un estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, donde:

5 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de fenilo, heteroarilo C_{3-5} , $-OR^4$, y $-N(R^4)R^5$, donde cada fenilo y heteroarilo C_{3-5} está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a , y cada heteroarilo C_{3-5} tiene átomos de 5 o 6 anillos de los cuales 1 o 2 son heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O, y S;

cada R^a se selecciona independientemente de halo, $-CN$, R^3 , y R^4 ;

10 cada R^3 se selecciona independientemente de $-OR^4$, $-N(R^4)R^5$, $-NR^4C(O)R^6$, $-NR^4C(O)OR^5$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(O)N(R^4)OR^5$, $-C(O)N(R^4)S(O)_2R^6$, $-N(R^4)S(O)_2R^6$, $-SR^4$, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, y $-S(O)_2N(R^4)R^5$;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente de

(a) alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquino C_{2-6} , cada uno sustituido con entre 0 y 3 R^b , y

(b) cicloalquilo $C_{3-8}-(CH_2)_m$, heterociclilo $C_{2-6}-(CH_2)_m$, arilo $C_{6-14}-(CH_2)_m$, y heteroarilo $C_{1-9}-(CH_2)_m$, cada uno sustituido con entre 0 y 3 R^c ;

15 cada R^6 se selecciona independientemente de

(a) alquilo C_{1-6} , que está sustituido con entre 0 y 3 R^b , y

(b) cicloalquilo $C_{3-8}-(CH_2)_m$, heterociclilo $C_{2-6}-(CH_2)_m$, arilo $C_{6-14}-(CH_2)_m$, y heteroarilo $C_{1-9}-(CH_2)_m$, cada uno sustituido con entre 0 y 3 R^d ;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, $-CN$, y R^7 ;

20 cada R^c se selecciona independientemente de

(a) halo, $-CN$, y R^7 , y

(b) alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquino C_{2-6} , cada uno sustituido con entre 0 y 3 R^b ;

cada R^d se selecciona independientemente de

(a) halo, $-CN$, y R^7 , y

25 (b) alquilo C_{1-6} , que está sustituido con entre 0 y 3 R^b ;

cada R^7 se selecciona independientemente de $-OR^8$, $-N(R^8)R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)R^9$, $-C(O)N(R^8)OR^9$, $-C(O)N(R^8)S(O)_2R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, y $-S(O)_2N(R^8)R^9$;

cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo $C_{3-8}-(CH_2)_m$, y heterociclilo $C_{2-6}-(CH_2)_m$, cada uno sustituido con entre 0 y 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo y $-CN$; y

30 cada m se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, y 4;

donde cada resto heteroarilo que se enumera en R^4 , R^5 , y R^6 tiene independientemente de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O, y S, y cada resto heterociclilo que se enumera en R^4 , R^5 , R^6 , y R^8 tiene independientemente de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O, y S.

35 2. Un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de fenilo y heteroarilo C_{3-5} , y cada fenilo y heteroarilo C_{3-5} está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a .

3. Un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, donde cada R¹ y R² se seleccionan independientemente de fenilo y heteroarilo C₃₋₅, cada heteroarilo C₃₋₅ es piridinilo, y cada fenilo y heteroarilo C₃₋₅ está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a.
- 5 4. Un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, donde R¹ y R² son ambos fenilo, y cada fenilo está independientemente sustituido con entre 0 y 3 R^a.
5. Un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde:
- cada R^a se selecciona independientemente de halo, -CN, R³, y R⁴;
- cada R³ se selecciona independientemente de -OR⁴, -N(R⁴)R⁵, -NR⁴C(O)R⁶, y -C(O)N(R⁴)R⁵;
- 10 cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de
- (a) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b, y
- (b) arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_m, que está sustituido con entre 0 y 3 R^c;
- cada R⁶ se selecciona independientemente de
- (a) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b, y
- 15 (b) arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_m, que está sustituido con entre 0 y 3 R^d;
- cada R^b se selecciona independientemente de halo, -CN, y R⁷;
- cada R^c y R^d se selecciona independientemente de
- (a) halo, -CN, y R⁷, y
- (b) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b;
- 20 cada R⁷ se selecciona independientemente de -OR⁸, -N(R⁸)R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, y -C(O)N(R⁸)R⁹; y
- cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y cicloalquil C₃₋₈-(CH₂)_m, cada uno sustituido con entre 0 y 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo y -CN.
6. Un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde:
- 25 cada R^a se selecciona independientemente de halo, -CN, R³, y R⁴;
- cada R³ se selecciona independientemente de -OR⁴ y -N(R⁴)R⁵;
- cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ sustituido con entre 0 y 3 R^b; y
- cada R^b se selecciona independientemente de halo y -CN.
7. Un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -OR⁴ y -N(R⁴)R⁵.
- 30 8. Un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, donde R¹ y R² son ambos -OR⁴.
9. Un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, donde:
- 35 cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de
- (a) alquilo C₁₋₆, que está sustituido con entre 0 y 3 R^b, y
- (b) arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_m, que está sustituido con entre 0 y 3 R^c;
- cada R^b se selecciona independientemente de halo, -CN, y R⁷;
- cada R^c se selecciona independientemente de
- 40 (a) halo, -CN, y R⁷, y
- (b) alquilo C₁₋₆ sustituido con entre 0 y 3 R^b;

cada R^7 se selecciona independientemente de $-OR^8$, $-N(R^8)R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, y $-C(O)N(R^8)R^9$; y

cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} y cicloalquil $C_{3-8}-(CH_2)_m-$, cada uno sustituido con entre 0 y 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo y $-CN$.

- 5 10. Un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, donde:

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} sustituido con entre 0 y 3 R^b ; y

cada R^b se selecciona independientemente de halo y $-CN$.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de los siguientes compuestos:

- 10 óxido de (2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)difenilfosfina;

óxido de (2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)di-*p*-tolilfosfina;

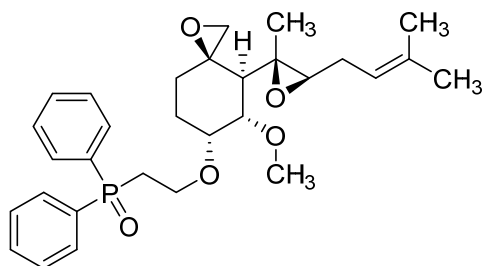
óxido de (2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfina;

- 15 (2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)fosfonato de dimetilo;

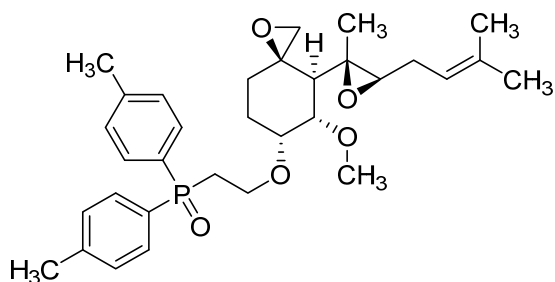
(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-metoxi-4-((2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)etil)fosfonato de dietilo; y

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

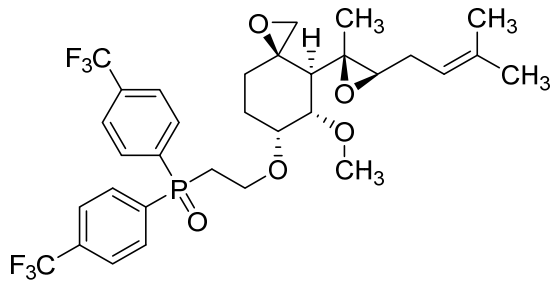
- 20 12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se representa mediante la estructura:



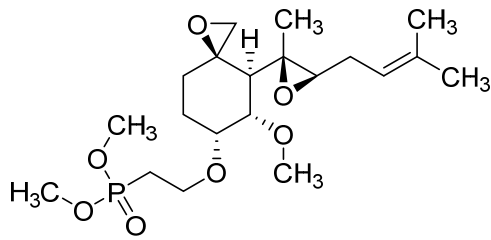
13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se representa mediante la estructura:



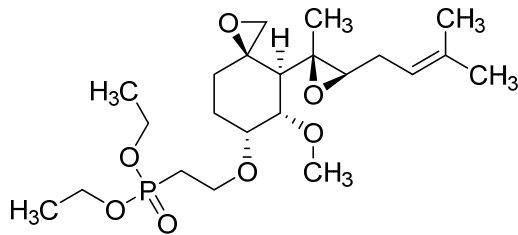
14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se representa mediante la estructura:



15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se representa mediante la estructura:



16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se representa mediante la estructura:



17. Una composición farmacéutica que comprende:

un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-16; y

un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para uso como un medicamento.

19. Un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o desorden seleccionado entre hiperglicemia, diabetes, dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, esteatosis hepática no alcohólica, aterosclerosis y síndrome de Prader-Willi.

20. Una combinación que comprende un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, y al menos un principio farmacológicamente activo adicional.