

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 363**

51 Int. Cl.:

C07C 259/06	(2006.01)
C07C 309/66	(2006.01)
C07C 317/22	(2006.01)
C07D 213/30	(2006.01)
C07D 213/68	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01)
A61K 31/10	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2014 PCT/US2014/047411**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15013187**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2014 E 14750080 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3024816**

54 Título: **Compuestos ahorradores de PPAR para el tratamiento de enfermedades metabólicas**

30 Prioridad:

22.07.2013 US 201361856850 P

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

23.03.2021

73 Titular/es:

**METABOLIC SOLUTIONS DEVELOPMENT
COMPANY, LLC (100.0%)
3133 Orchard Vista Drive
Grand Rapids, MI 49546, US**

72 Inventor/es:

**TANIS, STEVEN P.;
LARSEN, SCOTT D.;
ARTMAN, GERALD D., III y
PARKER, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 813 363 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

Compuestos ahorradores de PPAR para el tratamiento de enfermedades metabólicas

5 Campo técnico de la invención

La presente invención proporciona compuestos de hidroxamato de fórmula I y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos para su uso en el tratamiento, la reducción de la gravedad y/o la prevención de trastornos mediados por metabolismo (p. ej., diabetes, obesidad, dislipidemia).

10

Antecedentes de la invención

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

15

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

20

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

25

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

30

El tejido adiposo pardo (TAP) es responsable de la termogénesis inducida por el frío y la dieta que contribuye significativamente al control de la temperatura corporal y el gasto energético. *Physiol Rev.* 2004; 84: 277-359. Los informes de la bibliografía indican que la termogénesis de TAP depende principalmente de la activación de la lipólisis mediada por β -adrenérgicos y la degradación posterior de ácidos grasos, que genera calor de forma dependiente de la proteína desacoplante 1 (UCP1) que desacopla la fosforilación oxidativa mitocondrial para disipar el gradiente electroquímico como calor en lugar de síntesis de ATP. *Diabetes* 2009; 58: 1526-1531. Las tiazolidinadionas tradicionales tales como la pioglitazona pueden incrementar la diferenciación de TAP y aumentar las reservas de TAP en mamíferos. *Biochemical Pharmacology* 1996; 52: 639-701. Sin embargo, se ha mostrado que muchas tiazolidinadionas evaluadas para el desarrollo clínico activan PPAR γ , lo que, en última instancia, dio lugar a la transcripción de genes que favorecen la reabsorción de sodio, la retención de líquidos y el aumento de peso en pacientes. Guan, Y. *et al.*, *Nat. Med.* (2005) 11: 861-866. En general, se cree que este agonismo de PPAR γ también es responsable de la actividad biológica de estos compuestos, incluyendo la diferenciación de TAP. Petrovic *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Meta.* (2008) 295: E287-E296. Estudios recientes indican que estas reservas de TAP son inversamente proporcionales al índice de masa corporal, que es un índice de obesidad. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 1500-1508.

35

40

45

El documento WO 99/62871 A1 describe derivados del ácido 3-arylpropiónico así como sus sales farmacéuticamente aceptables y su uso para terapia en condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina. El documento EP 0 903 343 B1 describe derivados del ácido fenilpropiónico alfa sustituidos, que se ha descrito que tienen el efecto de reducir la glucosa y los lípidos en sangre. El documento WO 2012/177956 A1 describe compuestos y composiciones farmacéuticas para tratar y/o prevenir la diabetes u otras enfermedades metabólicas.

50

Sumario de la invención

55

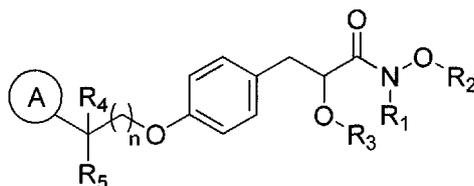
La presente invención se refiere a compuestos que tienen unión y/o activación reducida del factor de transcripción nuclear PPAR γ . Contrariamente a las enseñanzas de la bibliografía, los compuestos ahorradores de PPAR γ de la presente invención son capaces de estimular la diferenciación de TAP y aumentar la cantidad de proteína UCP1.

60

Los compuestos de la presente invención tienen unión y/o activación reducida del factor de transcripción nuclear PPAR γ , no aumentan la reabsorción de sodio y son útiles para tratar, reducir la gravedad o retardar la aparición de una o más enfermedades metabólicas (p. ej., diabetes, obesidad, dislipidemia o cualquier combinación de las mismas). Provechosamente, los compuestos que tienen menor actividad de PPAR γ presentan menos efectos secundarios que los compuestos que tienen niveles mayores de actividad de PPAR γ .

65

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



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 Cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C_{3-6} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, - CH_2 -arilo, - CH_2 -heteroarilo de 5-10 miembros, - CH_2 -cicloalifático C_{3-6} , - CH_2 -heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo;
- 10 o R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;
- R_3 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo;
- 15 cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre -H, -OH, - NH_2 , - $NHC(O)R_7$, - $NHC(O)OR_7$, - $NHS(O)_2R_7$, - $C(O)R_7$, - $C(O)OR_7$, - CH_2OR_7 , - $CH_2N(R_7)_2$, -alquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH,
- o R_4 y R_5 forman juntos oxo o =N-O- R_7 ;
- El anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido
- 20 con 1-3 de R_6 ;
- cada R_6 es independientemente halo, -H, -CN, - OR_7 , - NO_2 , -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, - $S(O)_2R_7$ o - $C(O)R_7$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH;
- 25 cada R_7 es independientemente -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} o fenilo; y
- n es 0 o 1.

En algunas realizaciones, R_1 es -H o -alquilo C_{1-6} . Por ejemplo, R_1 es -H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

- 30 En algunas realizaciones, R_2 es -H, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C_{3-6} o heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo. Por ejemplo, R_2 es -H o -alquilo C_{1-6} . En otros ejemplos, R_2 es -H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

- 35 En algunas realizaciones, R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S.

- 40 En algunas realizaciones, R_3 es -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo. Por ejemplo, R_3 es metilo o etilo.

- En algunas realizaciones, n es 1. Por ejemplo, n es 1 y uno de R_4 y R_5 es H y el otro se selecciona independientemente entre -H u -OH, o R_4 y R_5 forman juntos oxo.

- 45 En algunas realizaciones, n es 0. Por ejemplo, n es 0 y R_4 y R_5 son ambos -H.

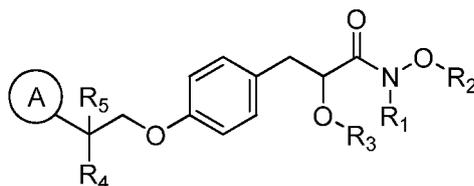
- En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 . Por ejemplo, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 . En otros ejemplos, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con halo, - OR_7 o -alquilo C_{1-6} .
- 50

- En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo o piridinilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1-3 de R_6 . Por ejemplo, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 . En otros ejemplos, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con halo, - OR_7 o -alquilo C_{1-6} .

- 55 En algunas realizaciones, R_7 es metilo, etilo o propilo.

En algunas realizaciones, R_6 es metilo, etilo o propilo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II:



II

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

10 Cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C_{3-6} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, $-CH_2$ -arilo, $-CH_2$ -heteroarilo de 5-10 miembros, $-CH_2$ -cicloalifático C_{3-6} , $-CH_2$ -heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo,

o R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

15 R_3 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo; cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre -H, -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, -alquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH,

o R_4 y R_5 forman juntos oxo o $=N-O-R_7$;

20 El anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 ;

cada R_6 es independientemente halo, -H, -CN, $-OR_7$, $-NO_2$, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, $-S(O)_2R_7$ o $-C(O)R_7$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH; y

25 cada R_7 es independientemente -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} o fenilo.

En algunas realizaciones, R_1 es -H o -alquilo C_{1-6} . Por ejemplo, R_1 es -H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

30 En algunas realizaciones, R_2 es -H, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C_{3-6} o heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo. Por ejemplo, R_2 es -H o -alquilo C_{1-6} . Por ejemplo, R_2 es -H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

35 En algunas realizaciones, R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S.

40 En algunas realizaciones, R_3 es -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo. Por ejemplo, R_3 es metilo o etilo.

En algunas realizaciones, uno de R_4 y R_5 es H y el otro se selecciona independientemente entre -H u -OH, o R_4 y R_5 forman juntos oxo. Por ejemplo, R_4 y R_5 son ambos -H.

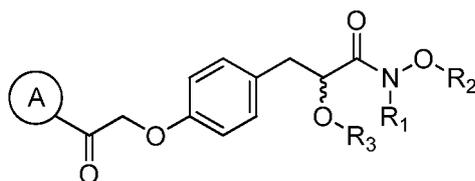
45 En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 . Por ejemplo, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 . En otros ejemplos, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con halo, $-OR_7$ o -alquilo C_{1-6} .

50 En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo o piridinilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1-3 de R_6 . Por ejemplo, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 . En otros ejemplos, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con halo, $-OR_7$ o -alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones, R_7 es metilo, etilo o propilo.

55 En algunas realizaciones, R_6 es metilo, etilo o propilo.

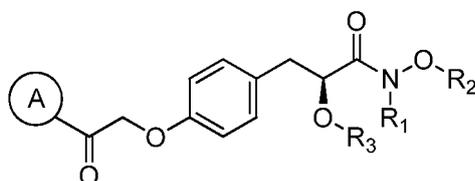
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IIa:

**IIa**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I, y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

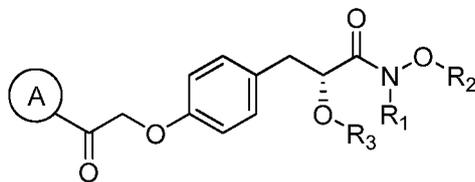
En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IIa-1**:

**IIa-1**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I.

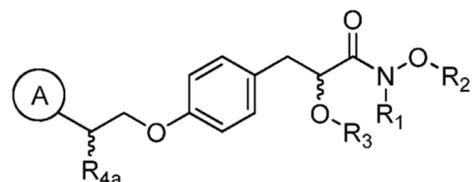
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula **IIa-2**:

**IIa-2**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IIb**:

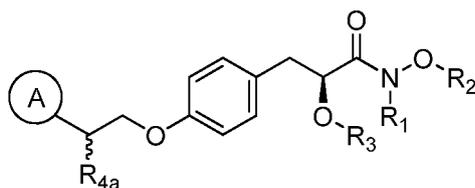
25

**IIb**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I, y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula **IIb-1**:

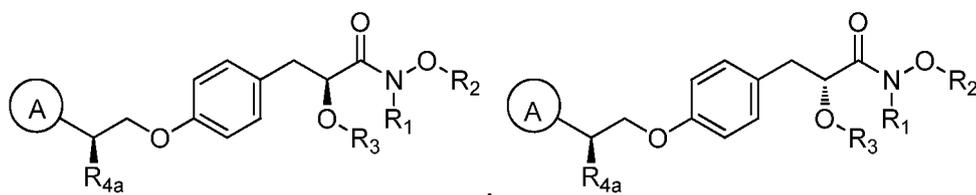


IIb-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I, y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

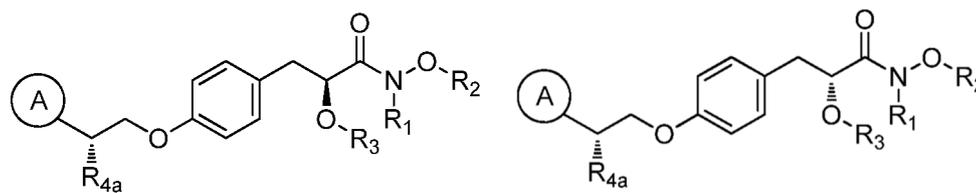
En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIb-1 es un compuesto de Fórmula IIb-1a, IIb-1b, IIb-1c, o IIb-1d:



IIb-1a

IIb-1b



IIb-1c

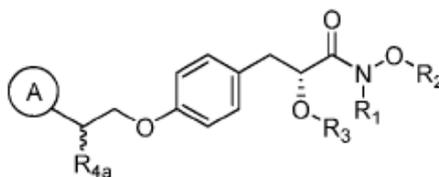
IIb-1d,

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

20

En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula IIb-2:



IIb-2

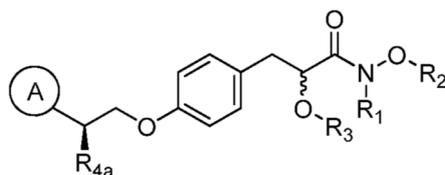
25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

30

En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula IIb-3:

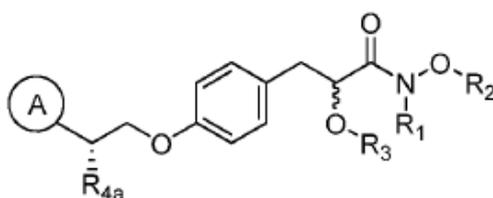


IIb-3

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I, y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

10 En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula IIb-4:

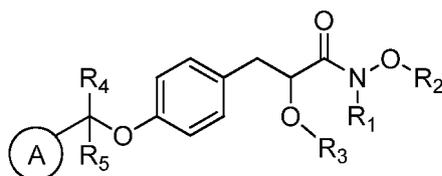


IIb-4

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I, y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

20 En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III:



III

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

30 Cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C₃₋₆, heterocicloalifático de 3-8 miembros, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo de 5-10 miembros, -CH₂-cicloalifático C₃₋₆, -CH₂-heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo,

o R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

35 R_3 es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo; cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre -H, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH;

El anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆;

40 cada R₆ es independientemente halo, -H, -CN, -OR₇, -NO₂, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -S(O)₂R₇ o -C(O)R₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo

u -OH; y
 cada R₇ es independientemente -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo.

En algunas realizaciones, R₁ es -H o -alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R₁ es -H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En algunas realizaciones, R₂ es -H, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C₃₋₆ o heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo. Por ejemplo, R₂ es -H o -alquilo C₁₋₆. En otros ejemplos, R₂ es -H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En algunas realizaciones, R₁ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S.

En algunas realizaciones, R₃ es -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo. Por ejemplo, R₃ es metilo o etilo.

En algunas realizaciones, uno de R₄ y R₅ es H y el otro se selecciona independientemente entre -H u -OH. Por ejemplo, R₄ y R₅ son ambos -H.

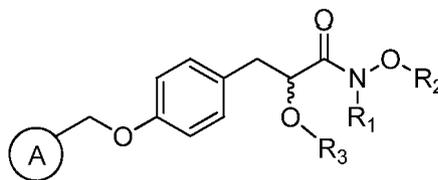
En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆. Por ejemplo, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆. En otros ejemplos, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con halo, -OR₇ o -alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo o piridinilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1-3 de R₆. Por ejemplo, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆. En otros ejemplos, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con halo, -OR₇ o -alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R₇ es metilo, etilo o propilo.

En algunas realizaciones, R₆ es metilo, etilo o propilo.

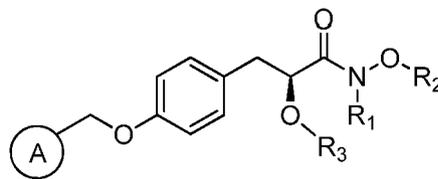
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, R₃ y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I.

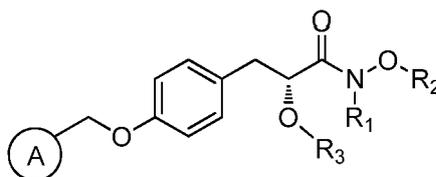
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula IIIb-1:



IIIb-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, R₃ y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula IIIb-2:



IIIb-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I.

5

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre la Tabla 1, a continuación.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento.

10

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el retardo de la aparición, la reducción de los síntomas o el tratamiento de un trastorno mediado por metabolismo que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 17.

15

En algunas implementaciones, el trastorno mediado por metabolismo se selecciona de diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, hipertensión o cualquier combinación de los mismos.

20

Algunos métodos comprenden además administrar al paciente que lo necesite una co-terapia seleccionada de metformina, sitagliptina, vildagliptina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina o cualquier combinación farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Descripción detallada de la invención

25

La presente invención proporciona compuestos de hidroxamato y composiciones farmacéuticas que son útiles para retardar la aparición, reducir la gravedad de los síntomas o tratar un trastorno mediado por el metabolismo.

I. DEFINICIONES

30

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

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

35

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran de un modo general anteriormente o como se ejemplifican mediante clases, subclases y especies particulares de la invención.

40

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

45

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-12 (por ejemplo, 1-3, 1-8, 1-6 o 1-4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, n-heptilo o 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o más sustituyentes tales como halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático o amino heterocicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO₂-], sulfínico, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, oxocicloalifático, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxilo. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilos sustituidos incluyen carboxialquilo (tal como HOOC-alquilo, alcoxycarbonilalquilo y alquilcarboniloxialquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acilalquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tal como (alquil-SO₂-amino)alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo,

55

alquilo(cicloalifático) o haloalquilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquenilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Al igual que un grupo alquilo, un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquenilo incluyen, pero sin limitación, alilo, isoprenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo. Un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como halo, fosfo, cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo], heterocicloalifático [por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo], arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroaróilo, acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], nitro, ciano, amido [por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo o heteroarilaminocarbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático, amino cicloalifático, amino heterocicloalifático o sulfonilamino alifático], sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO₂-, cicloalifático-SO₂- o aril-SO₂-], sulfínilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, oxocicloalifático, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, alcoxiloxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o hidroxilo. Sin limitación, algunos ejemplos de alquenos sustituidos incluyen cianoalquenilo, alcoxialquenilo, acilalquenilo, hidroxialquenilo, aralquenilo, (alcoxiaril)alquenilo, (sulfonilamino)alquenilo (tal como (alquil-SO₂-amino)alquenilo), aminoalquenilo, amidoalquenilo, alquenilo (cicloalifático) o haloalquenilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo "alquinilo" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-12, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, pero sin limitación, propargilo y butinilo. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como aroilo, heteroaróilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo, mercapto, sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático o sulfanilo cicloalifático], sulfínilo [por ejemplo, sulfínilo alifático o sulfínilo cicloalifático], sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO₂-, amino alifático-SO₂- o cicloalifático-SO₂-], amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo], urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo], amino [por ejemplo, amino alifático], sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi o (heteroaril)alcoxi.

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

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

Como se usa en el presente documento, un grupo "arilo" utilizado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos (por ejemplo, fenilo); bicíclicos (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclicos (por ejemplo, fluorenil tetrahydrofluorenilo o tetrahydroantraceno, antraceno) en los que el sistema de anillos monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico es aromático. Los grupos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos carbocíclicos benzo condensados de 2-3 miembros. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye fenilo condensado con dos o más restos carbocíclicos C₄₋₈. Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes incluyendo alifático [por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo]; cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroaróilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzocondensado); nitro; carboxi; amido; acilo [por ejemplo, (alifático)carbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, alifático-SO₂- o amino-SO₂-]; sulfínilo [por ejemplo, alifático-S(O)- o cicloalifático-S(O)-]; sulfanilo [por ejemplo, alifático-S-]; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa,

un arilo puede estar no sustituido.

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

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

Como se usa en el presente documento, un grupo "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo arilo. "Alquilo" y "arilo" se han definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo aralquilo es bencilo. Un aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino], incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, tal como trifluorometilo], cicloalifático [por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno], (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aroilo, heteroarilo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amido [por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroaralquilcarbonilamino], ciano, halo, hidroxil, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoi, sulfamida, oxo o carbamoi.

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

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

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

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

Un grupo cicloalquilo o cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como fósforo, alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino], cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroilo, heteroarilo, amino, amido [por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático)alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino o (heteroaralifático)carbonilamino], nitro, carboxi [por ejemplo, HOOC-, alcoxicarbonilo o alquilcarboniloxi], acilo [por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo o (heteroaralifático)carbonilo], ciano, halo, hidroxil, mercapto, sulfonilo [por ejemplo, alquil-SO₂- y aril-SO₂-], sulfinilo [por ejemplo, alquil-S(O)-], sulfanilo [por ejemplo, alquil-S-], sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoi, sulfamida, oxo o carbamoi.

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

Como se usa en el presente documento, un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillos de 3-10 miembros, mono o bicíclica (condensada o puenteada) (por ejemplo, mono o bicíclica de 5 a 10 miembros), en la que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o combinaciones de los mismos). Los ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, 1,4-

dioxolanilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromenilo, octahidrotiocromenilo, octahidroindolilo, octahidropiridinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobenzo[*b*]tiofenoilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxatriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede condensarse con un resto fenilo para formar estructuras, tales como tetrahidroisoquinolina, que se clasificarían como heteroarilos.

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

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

Un grupo "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o combinaciones de los mismos) y en que el sistema de anillos monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos es aromático. Un grupo heteroarilo incluye un sistema de anillos benzocondensado que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye benzocondensado con uno o dos restos heterocicloalifáticos de 4 a 8 miembros (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tiofenoilo, quinolinilo o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son piridilo, 1H-indazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofurilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, xanteno, tioxanteno, fenotiazina, dihidroindol, benzo[1,3]dioxol, benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tiofenoilo, indazolilo, bencimidazolilo, purilo, cinnolilo, quinolilo, quinazolilo, cinnolilo, flalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo o 1,8-naftiridilo.

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

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

Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alifático [por ejemplo, alquilo, alqueno o alquino]; cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroaróilo; amino; oxo (en un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de un heteroarilo cíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo [por ejemplo, carbonilo alifático; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo]; sulfonilo [por ejemplo, sulfonilo o aminosulfonilo alifático]; sulfínilo [por ejemplo, sulfínilo alifático]; sulfanilo [por ejemplo, sulfanilo alifático]; nitro; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamóilo; sulfamida; o carbamóilo. Como alternativa, un heteroarilo puede estar no sustituido.

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

(alquil)heteroarilo y (haloalquil)heteroarilo [por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo].

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

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

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

Como se usa en el presente documento, un "sistema de anillo bicíclico puenteado" se refiere a un sistema de anillos bicíclico heterocicloalifático o sistema de anillos bicíclico cicloalifático en el que los anillos son puenteados. Los ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos puenteados incluyen, pero sin limitación, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un sistema de anillo bicíclico puenteado puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaroiilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

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

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

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

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

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

Como se usa en el presente documento, un grupo "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con 1-3 halógenos. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo -CF₃.

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

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfo" se refiere a -SO₃H o -SO₃R^X cuando se usa terminalmente o -S(O)₃- cuando se usa internamente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamida" se refiere a la estructura -NR^X-S(O)₂-NR^YR^Z cuando se usa terminalmente y -NR^X-S(O)₂-NR^Y- cuando se usa internamente, en los que R^X, R^Y y R^Z se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "sulfamoilo" se refiere a la estructura -O-S(O)₂-NR^YR^Z en el que R^Y

y R^Z se han definido anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Como se usa en el presente documento, una "cadena alifática" se refiere a un grupo alifático de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenilo o grupos alquinilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura $-\text{[CH}_2\text{]}_v-$, donde v es 1-12. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o más grupos alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura $-\text{[CQQ]}_v-$ donde Q es, de forma independiente, un hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, Q será un grupo alifático en al menos un caso. La expresión cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenilo y cadenas de alquinilo, donde alquilo, alquenilo y alquinilo se han definido anteriormente.

La expresión "opcionalmente sustituido" se usa de manera indistinta con la frase "sustituido o no sustituido". Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden, opcionalmente, estar sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran de un modo general anteriormente o como se ejemplifican mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Como se describe en el presente documento, las variables $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{4a}, R_5, R_6, R_7$ y otras variables y grupos (por ejemplo, el anillo A) contenidas en la Fórmula I, descrita en el presente documento, abarcan grupos específicos, tales como alquilo y arilo. A menos que se indique otra cosa, cada uno de los grupos específicos de las variables $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{4a}, R_5, R_6, R_7$ y otras variables contenidas en los mismos y grupo (por ejemplo, el anillo A) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Cada sustituyente de un grupo específico está además opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, cicloalifático, heterocicloalifático, heteroarilo, haloalquilo y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con alquilsulfanilo y el alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, haloalquilo y alquilo. Como un ejemplo adicional, la porción cicloalquilo de un (cicloalquil)carbonilamino puede estar opcionalmente sustituida con uno a tres de halo, ciano, alcoxi, hidroxilo, nitro, haloalquilo y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi están enlazados al mismo átomo o átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el átomo o átomos a los que están unidos.

En general, el término "sustituido", ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se han descrito anteriormente en las definiciones y a continuación en la descripción de los compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Un sustituyente de anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillo espirobicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como reconocerá alguien con una habilidad común en la materia, las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

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

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

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

Como se usa en el presente documento, un "agonista adrenérgico" se refiere a cualquier compuesto que tenga actividad agonista hacia cualquier receptor adrenérgico (p. ej., β_1 , β_2 , β_3). Obsérvese que las expresiones "beta-adrenérgico" y " β -adrenérgico" se usan indistintamente. Este uso se aplica también a subtipos de agonistas beta, (p. ej., 'agonista beta-1-adrenérgico' se usa indistintamente con 'agonista β_1 -adrenérgico' y/o 'agonista β_1 -adrenérgico').

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "retardar la aparición" de una enfermedad (p. ej., diabetes, obesidad, una enfermedad neurodegenerativa o cualquier combinación de las mismas) se refiere al retardo de los síntomas de una enfermedad, en donde el retardo está provocado por la administración de un agente terapéutico (p. ej., compuesto, sal del compuesto o composición farmacéutica). No es necesario que el retardo de los síntomas dure
10 toda la vida del paciente, aunque el retardo puede durar este tiempo.

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

15 II. ABREVIATURAS

En el presente documento se utilizan las abreviaturas siguientes:

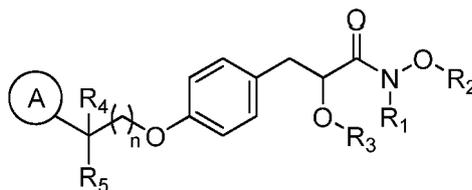
Ac	acetilo
Bu	butilo
Et	etilo
Ph	fenilo
Me	metilo
THF	tetrahidrofurano
DCM	diclorometano
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
EtOAc	acetato de etilo
CH ₃ CN	acetonitrilo
EtOH	etanol
MeOH	metanol
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
HOAc	ácido acético
TFA	ácido trifluoroacético
Et ₃ N	triethylamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DIEA	diisopropiletilamina
K ₂ CO ₃	dicarbonato potásico
Na ₂ CO ₃	dicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
K ₃ PO ₄	fosfato tripotásico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
H o h	horas
atm	atmósferas
ta o TA	temperatura ambiente
HCl	ácido clorhídrico
HBr	ácido bromhídrico
H ₂ O	agua
NaOAc	acetato sódico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
N ₂	gas nitrógeno
H ₂	gas hidrógeno
Br ₂	bromo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
PPh ₃	trifenilfosfina
rpm	revoluciones por minuto
Equiv.	equivalentes
Ts	tosilo
IPA	alcohol isopropílico

20 Como se usa en el presente documento, otras abreviaturas, símbolos y convenciones son consecuentes con aquellos usados en la literatura científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2^a Ed., Washington, D. C.: American Chemical Society, 1997.

III. COMPUESTOS Y COMPOSICIONES

5 Los compuestos de la presente invención son excepcionalmente eficaces en el tratamiento, la reducción de la gravedad o el retardo de la aparición de uno o más trastornos mediados por el metabolismo, incluyendo diabetes, obesidad, dislipidemia o cualquier combinación de las mismas y poseen una menor interacción con PPAR γ . Por consiguiente, estos compuestos demuestran menores efectos secundarios relacionados con la interacción con PPAR γ que los compuestos activadores de PPAR γ tales como pioglitazona y rosiglitazona.

10 La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

15 Cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C₃₋₆, heterocicloalifático de 3-8 miembros, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo de 5-10 miembros, -CH₂-cicloalifático C₃₋₆, -CH₂-heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo, o R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-8 miembros, saturado o parcialmente insaturado que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

20 R₃ es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo; cada uno de R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre -H, -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH, o R₄ y R₅ forman juntos oxo o =N-O-R₇;

25 El anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆;

30 cada R₆ es independientemente halo, -H, -CN, -OR₇, -NO₂, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -S(O)₂R₇ o -C(O)R₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH;

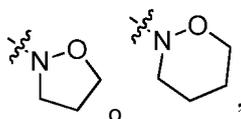
35 cada R₇ es independientemente -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo; y n es 0 o 1.

En algunas realizaciones, R₁ es -H o -alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R₁ es -H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

40 En algunas realizaciones, R₂ es -H, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 6 miembros, -cicloalifático C₃₋₆, heterocicloalifático de 3-8 miembros, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo de 6 miembros, -CH₂-cicloalifático C₃₋₆ o -CH₂-heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo. Por ejemplo, R₂ es -H o -alquilo C₁₋₆. En otros ejemplos, R₂ es -H, metilo, etilo o propilo.

45 En otras realizaciones, R₁ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S.

50 En algunas realizaciones, R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo seleccionado entre



en el que cada anillo está opcionalmente sustituido.

55 En algunas realizaciones, R₃ es -alquilo C₁₋₃. Por ejemplo, R₃ es metilo, etilo o propilo.

En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, R₄ y R₅ forman juntos oxo.

5 En algunas realizaciones, R₄ y R₅ forman juntos =N-O-R₇. Por ejemplo, R₄ y R₅ forman juntos =N-O-alquilo C₁₋₄, =N-O-cicloalquilo C₃₋₆, =N-O-fenilo, =N-O-heteroarilo de 6 miembros o =N-O-heterociclo de 3-8 miembros.

En otras realizaciones, n es 0.

10 En algunas realizaciones, R₄ y R₅ son ambos -H.

En algunas realizaciones, uno de R₄ y R₅ es H y el otro se selecciona entre -H u -OH.

15 En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆. En algunos ejemplos, el anillo A es un anillo totalmente insaturado de 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆. Por ejemplo, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆.

20 En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo o piridinilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1-3 de R₆. Por ejemplo, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆.

En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con 1 de R₆.

25 En algunas realizaciones, R₆ es alquilo C₁₋₆ u -OR₇, en el que R₇ es H o alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R₆ es metoxi, etoxi o propoxi.

30 En algunas realizaciones, R₆ es metilo, etilo o propilo.

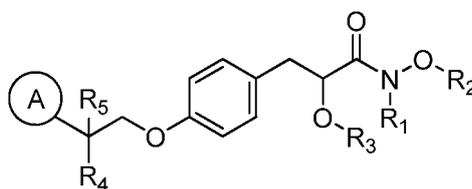
En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆. Por ejemplo, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆. En otros ejemplos, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con halo, -OR₇ o -alquilo C₁₋₆.

35 En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo o piridinilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1-3 de R₆. Por ejemplo, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆. En otros ejemplos, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con halo, -OR₇ o -alquilo C₁₋₆.

40 En algunas realizaciones, R₇ es metilo, etilo o propilo.

En algunas realizaciones, R₆ es metilo, etilo o propilo.

45 Otro aspecto se refiere a un compuesto de Fórmula II:



II

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

50 Cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C₃₋₆, heterocicloalifático de 3-8 miembros, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo de 5-10 miembros, -CH₂-cicloalifático C₃₋₆, -CH₂-heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo,

55 o R₁ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

R₃ es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo;

cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre -H, -OH, -NH₂, -NHC(O) R_7 , -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂ R_7 , -C(O) R_7 , -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R_7)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH, o R_4 y R_5 forman juntos oxo o =N-O- R_7 ;

5 El anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 ;

cada R_6 es independientemente halo, -H, -CN, -OR₇, -NO₂, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -S(O)₂ R_7 o -C(O) R_7 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH; y

10 cada R_7 es independientemente -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo.

En algunas realizaciones, R_1 es -H o -alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R_1 es -H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

15 En algunas realizaciones, R_2 es -H, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 6 miembros, -cicloalifático C₃₋₆, heterocicloalifático de 3-8 miembros, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo de 6 miembros, -CH₂-cicloalifático C₃₋₆ o -CH₂-heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo. Por ejemplo, R_2 es -H o -alquilo C₁₋₆. En otros ejemplos, R_2 es -H, metilo, etilo o propilo.

20 En otras realizaciones, R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S.

En algunas realizaciones, R_3 es -alquilo C₁₋₃. Por ejemplo, R_3 es metilo, etilo o propilo.

25 En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, R_4 y R_5 forman juntos oxo.

En otras realizaciones, n es 0.

30 En algunas realizaciones, R_4 y R_5 son ambos -H.

En algunas realizaciones, uno de R_4 y R_5 es H y el otro se selecciona entre -H u -OH.

35 En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 . Por ejemplo, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 .

40 En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo o piridinilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1-3 de R_6 . Por ejemplo, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 .

En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con 1 R_6 .

45 En algunas realizaciones, R_6 es alquilo C₁₋₆ u -OR₇, en el que R_7 es -H o alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R_6 es metoxi, etoxi o propoxi.

En algunas realizaciones, R_6 es metilo, etilo o propilo.

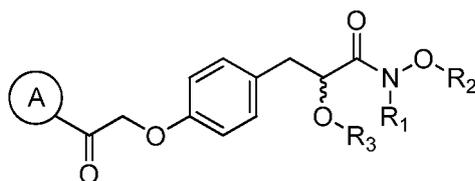
50 En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 . Por ejemplo, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 . En otros ejemplos, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con halo, -OR₇ o -alquilo C₁₋₆.

55 En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo o piridinilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1-3 de R_6 . Por ejemplo, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 . En otros ejemplos, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con halo, -OR₇ o -alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R_7 es metilo, etilo o propilo.

60 En algunas realizaciones, R_6 es metilo, etilo o propilo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **Ila**:



IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, R₃ y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I.

5 En algunas realizaciones, R₁ es -H o -alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R₁ es -H, metilo, etilo, propilo o isopropilo. En otros ejemplos, R₁ es -H, metilo o etilo.

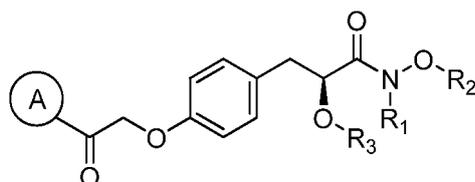
En algunas realizaciones, R₂ es -H o -alquilo C₁₋₆.

10 En algunas realizaciones, R₃ es metilo, etilo o propilo.

En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 de R₆.

15 En algunas realizaciones, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1-2 de R₆.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IIa-1**:



IIa-1

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, R₃ y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I.

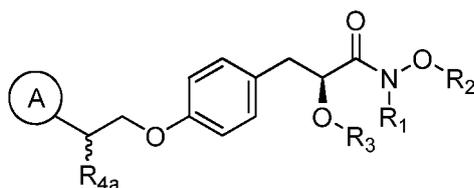
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IIb**:

25

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, R₃ y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I, y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

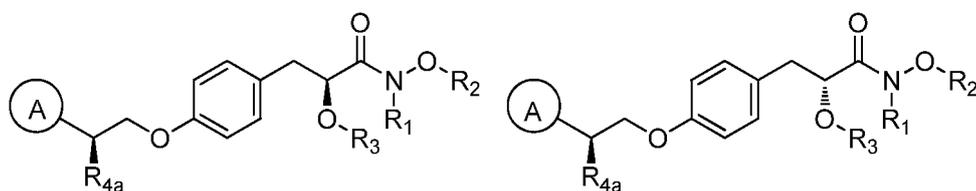
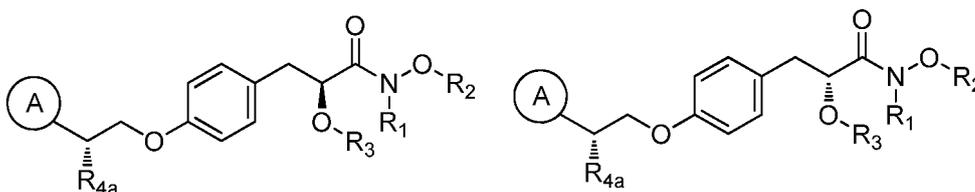
35 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IIb-1**:

**IIb-1**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I, y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula **IIb-1** es un compuesto de Fórmula **IIb-1a**, **IIb-1b**, **IIb-1c**, o **IIb-1d**:

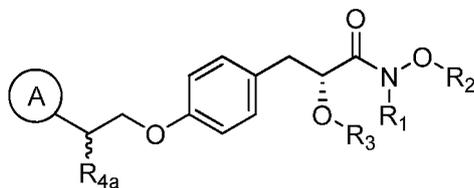
**IIb-1a****IIb-1b****IIb-1c****IIb-1d**,

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

20

En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IIb-2**:

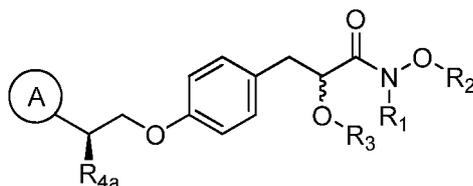
**IIb-2**

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

30

En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IIb-3**:

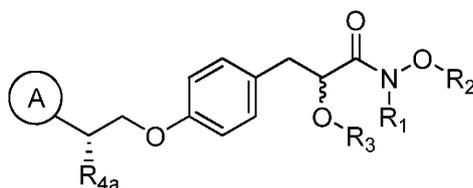


IIb-3

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I, y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

10 En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IIb-4:

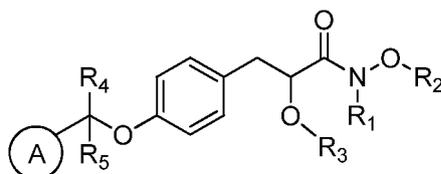


IIb-4

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I, y R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

20 En algunas realizaciones, R_{4a} es -OH.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III:



III

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

30 Cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C₃₋₆, heterocicloalifático de 3-8 miembros, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo de 5-10 miembros, -CH₂-cicloalifático C₃₋₆, -CH₂-heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo,

o R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

35 R_3 es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo; cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre -H, -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH,

o R_4 y R_5 forman juntos oxo o =N-O-R₇;

40 El anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 ;

cada R_6 es independientemente halo, -H, -CN, -OR₇, -NO₂, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -S(O)₂R₇ o -C(O)R₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo

u -OH; y
 cada R₇ es independientemente -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo.

En algunas realizaciones, R₁ es -H o -alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R₁ es -H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En algunas realizaciones, R₂ es -H, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C₃₋₆ o heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo. Por ejemplo, R₂ es -H o -alquilo C₁₋₆. En otros ejemplos, R₂ es -H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En algunas realizaciones, R₁ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S.

En algunas realizaciones, R₃ es -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo. Por ejemplo, R₃ es metilo o etilo.

En algunas realizaciones, uno de R₄ y R₅ es H y el otro se selecciona independientemente entre -H u -OH. Por ejemplo, R₄ y R₅ son ambos -H.

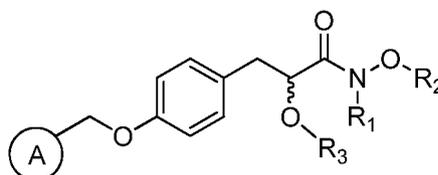
En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆. Por ejemplo, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆. En otros ejemplos, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con halo, -OR₇ o -alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, el anillo A es pirimidinilo o piridinilo, ambos de los cuales están opcionalmente sustituidos con 1-3 de R₆. Por ejemplo, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆. En otros ejemplos, el anillo A es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con halo, -OR₇ o -alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R₇ es metilo, etilo o propilo.

En algunas realizaciones, R₆ es metilo, etilo o propilo.

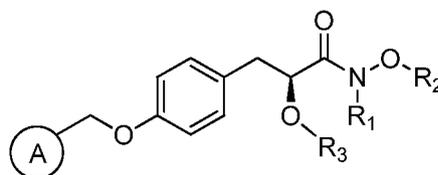
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, R₃ y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I.

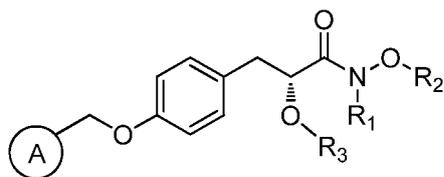
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IIIb-1:



IIIb-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, R₃ y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IIIb-2:

**IIIb-2**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁, R₂, R₃ y el anillo A son como se han definido anteriormente en el compuesto de Fórmula I.

5

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 1:

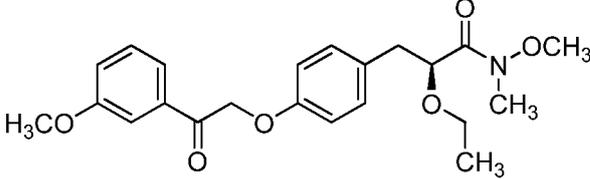
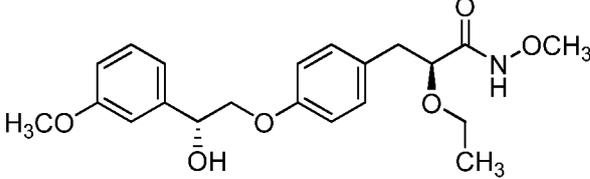
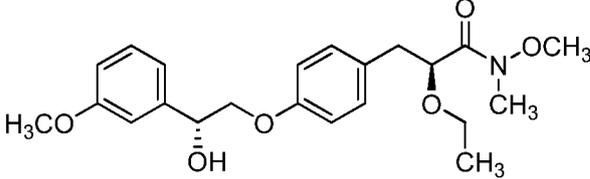
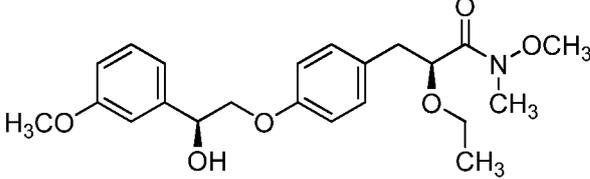
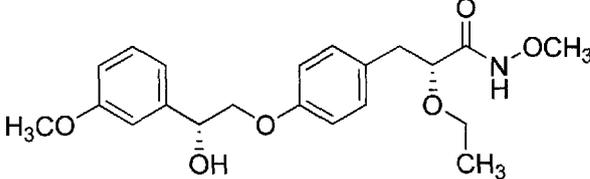
Tabla 1: Ejemplos de Compuestos de Fórmula I.

Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	

(continuación)

Compuesto	Estructura
6	
7	
8	
9	
11	
12	
13	

(continuación)

Compuesto	Estructura
14	
15	
16	
17	
18	
19	

5 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, II, Ila, Ila-1, Ila-2, Iib, Iib-1, Iib-2, Iib-3, Iib-4, III, IIIa, IIIb-1, o IIIb-2 se proporciona como una sal (por ejemplo, una sal de ácidos o una sal metálica (por ejemplo, una sal de metal alcalino)). Por ejemplo, el compuesto de fórmula Iib se proporciona en forma de una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de cloruro de hidrógeno.

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, II, Ila, Ila-1, Ila-2, Iib, Iib-1, Iib-2, Iib-3, Iib-4, III, IIIa, IIIb-1 o IIIb-2, una sal del mismo (p. ej., una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de HCl) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) (p. ej., sitagliptina, vildagliptina o similares); un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (p. ej., una estatina (p. ej., atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina o cualquier combinación de las mismas)); un agonista de GLP-1 o GLP-2; o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agonista β -adrenérgico (p. ej., un agonista β 1-adrenérgico, un agonista β 2-adrenérgico, un agonista β 3-adrenérgico o cualquier combinación de los mismos). Los ejemplos no limitantes de agonistas β -adrenérgicos incluyen noradrenalina, isoprenalina, dobutamina, salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol, mesilato de bitolterol, salmeterol, formoterol, bambuterol, clenbuterol, indacaterol, L-796568, amibegron, solabegron, isoproterenol, albuterol, metaproterenol, arbutamina, befunolol, bromoacetilalprenololmentano, broxaterol, cimaterol, cirazolina, denopamina, dopexamina, epinefrina, etilefrina, hexoprenalina, higenamina, isoetarina, isoxsuprina, mabuterol, metoxifenamina, nilidrina, oxifedrina, prenalterol, ractopamina, reproterol, rimiterol, ritodrina, tretoquinol, tulobuterol, xamoterol, zilpaterol, zinterol o cualquier combinación de los mismos.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un inhibidor de fosfodiesterasa. Los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa útiles en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden inhibidores no selectivos o inhibidores selectivos. Por ejemplo, el inhibidor de fosfodiesterasa comprende un inhibidor no selectivo seleccionado de cafeína (1,3,7-trimetilxantina), teobromina (3,7-dimetil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona), teofilina (1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona), IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el inhibidor de fosfodiesterasa comprende un inhibidor selectivo seleccionado de milrinona (2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo), cilostazol (6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona), cilomilast (ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico), rolipram (4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)pirrolidin-2-ona), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)benzamida) o cualquier combinación de los mismos.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un fármaco para bajar de peso. Los ejemplos no limitantes de fármacos para bajar de peso incluyen supresores del apetito (p. ej., Meridia o similares), inhibidores de la absorción de grasa (p. ej., Xenical o similares) o compuestos que aumentan la actividad simpaticomimética tal como efedrina o sus diversas sales.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender uno o más agentes farmacéuticos u otros fármacos adicionales. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un diurético, tal como hidroclorotiazida, clorotaladona, clorotiazida o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes que limitan la actividad del sistema renina-angiotensina tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, es decir, inhibidores de la ECA, p. ej., ramiprilo, captoprilo, enalaprilo, o similares, y/o bloqueadores del receptor de la angiotensina II, es decir, BRA, p. ej., candesartán, losartán, olmesartán o similares; y/o inhibidores de renina. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un compuesto que limita la hipertensión por medios alternativos, incluyendo bloqueadores de receptores β -adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio, p. ej., amlodipina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además una o más estatinas, es decir, inhibidor de HMG-CoA reductasa, p. ej., atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina o cualquier combinación farmacéuticamente aceptable de las mismas.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende además un análogo de GLP tal como exenatida (p. ej., exendina-4), liraglutida, taspoglutida o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un inhibidor de DPP4 tal como sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, dutogliptina, gemigliptina, alogliptina, berberina o cualquier combinación de los mismos.

En realizaciones alternativas, la composición farmacéutica comprende además un inhibidor de la fosfodiesterasa en combinación con un agonista beta-adrenérgico y al menos un fármaco adicional para bajar de peso. Los ejemplos no limitantes de otros fármacos para bajar de peso incluyen supresores del apetito (p. ej., Meridia o similares), inhibidores de la absorción de grasa (p. ej., Xenical o similares) o compuestos que aumentan la actividad simpaticomimética tal como efedrina o sus diversas sales.

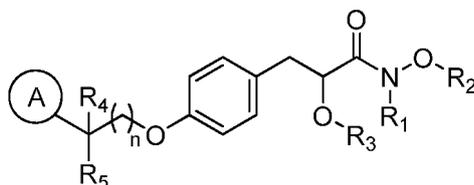
Las composiciones farmacéuticas ilustrativas según la presente invención incluyen una única forma farmacéutica unitaria que tiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg (p. ej., de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 150 mg o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 125 mg) de un compuesto de fórmula I, II, Ila, Ila-1, Ila-2, Iib, Iib-1, Iib-2, Iib-3, Iib-4, III, IIIa, IIIb-1 o IIIb-2, o una sal de los mismos.

60 IV. MÉTODOS

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método para tratar, reducir la gravedad o retardar la aparición de una o más enfermedades mediadas por inflamación metabólica que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I, II, Ila, Ila-1, Ila-2, Iib, Iib-1, Iib-2, Iib-3, Iib-4, III, IIIa, IIIb-1 o IIIb-2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el retardo de la aparición, la reducción de los síntomas o el tratamiento de una enfermedad mediada por inflamación metabólica (p. ej., diabetes (p. ej., diabetes de tipo 1 o tipo 2), hipertensión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o demencia (p. ej., demencia de aparición temprana)) incluyen tratar los síntomas de una enfermedad mediada por inflamación metabólica o tratar la enfermedad en sí.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona un método para tratar la diabetes (p. ej., diabetes de tipo 1 o tipo 2) en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C_{3-6} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, $-CH_2$ -arilo, $-CH_2$ -heteroarilo de 5-10 miembros, $-CH_2$ -cicloalifático C_{3-6} , $-CH_2$ -heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo,

o R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

R_3 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo;

cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre -H, -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, -alquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH,

o R_4 y R_5 forman juntos oxo o $=N-O-R_7$;

El anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 ;

cada R_6 es independientemente halo, -H, -CN, $-OR_7$, $-NO_2$, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, $-S(O)_2R_7$ o $-C(O)R_7$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH;

cada R_7 es independientemente -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} o fenilo; y

n es 0 o 1.

En algunos métodos, el compuesto de Fórmula I se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 1.

En algunos métodos, el compuesto de Fórmula I se proporciona como una sal (por ejemplo, una sal de HCl o una sal metálica). Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se proporciona como una sal de sodio, una sal de potasio, o una sal de cloruro de hidrógeno (HCl).

En algunos métodos, se administra al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, II, Ila, Ila-1, Ila-2, Iib, Iib-1, Iib-2, Iib-3, Iib-4, III, IIIa, IIIb-1 o IIIb-2, en donde dicho compuesto tiene una pureza de aproximadamente 70 % e. e. o más (por ejemplo, 80 % e. e. o más, 90 % e. e. o más, 95 % e. e. o más o 99 % e. e. o más).

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

Algunos métodos comprenden además la administración de un inhibidor de la fosfodiesterasa al paciente. Los ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa comprenden inhibidores no selectivos o inhibidores selectivos. Por

ejemplo, el inhibidor de fosfodiesterasa comprende un inhibidor no selectivo seleccionado de cafeína (1,3,7-trimetilxantina), teobromina (3,7-dimetil-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purina-2,6-diona), teofilina (1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona), IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el inhibidor de fosfodiesterasa comprende un inhibidor selectivo seleccionado de milrinona (2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3,4-bipiridina-5-carbonitrilo), cilostazol (6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona), cilomilast (ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico), rolipram (4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)pirrolidin-2-ona), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)benzamida) o cualquier combinación de los mismos.

Algunos métodos comprenden además la administración de uno o más agentes farmacéuticos adicionales incluyendo, sin limitación, un diurético (p. ej., hidroclorotiazida, clorotaladona, clorotiazida o combinaciones de los mismos), un inhibidor de la ECA (p. ej., ramiprilo, captoprilo, enalaprilo o combinaciones de los mismos), un bloqueador del receptor de la angiotensina II (BRA) (p. ej., candesartán, losartán, olmesartán o combinaciones de los mismos), un inhibidor de la renina o cualquier combinación de los mismos. Otros métodos comprenden además la administración de un compuesto que limita la hipertensión por medios alternativos incluyendo bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., amlodipina). En algunos métodos, se administra al paciente además una o más estatinas (p. ej., atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina o cualquier combinación de las mismas).

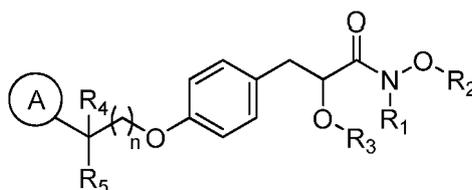
Algunos métodos comprenden además administrar al paciente un análogo de GLP tal como exenatida (p. ej., exendina-4), liraglutida, taspeglutida o cualquier combinación de los mismos.

Algunos métodos comprenden además administrar al paciente un inhibidor de DPP4 (p. ej., sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, dutogliptina, gemigliptina, alogliptina, berberina o cualquier combinación de los mismos).

Algunos métodos comprenden además administrar al paciente un inhibidor de la fosfodiesterasa en combinación con un agonista beta-adrenérgico y al menos un fármaco adicional para bajar de peso. Los ejemplos no limitantes de otros fármacos para bajar de peso incluyen supresores del apetito (p. ej., Meridia o similares), inhibidores de la absorción de grasa (p. ej., Xenical o similares) o compuestos que aumentan la actividad simpaticomimética tal como efedrina o sus diversas sales.

En los métodos que incluyen la administración de uno o más fármacos adicionales (p. ej., inhibidores de la fosfodiesterasa y/o agonistas beta-adrenérgicos), el o los fármacos adicionales pueden administrarse simultáneamente con el compuesto o composición de la presente invención o secuencialmente.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método para tratar o reducir la gravedad de la hipertensión o dislipidemia en un paciente, que comprende administrar al paciente que lo necesita un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C_{3-6} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, $-CH_2$ -arilo, $-CH_2$ -heteroarilo de 5-10 miembros, $-CH_2$ -cicloalifático C_{3-6} , $-CH_2$ -heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo,

o R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

R_3 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo; cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre -H, -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, -alquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH,

o R_4 y R_5 forman juntos oxo o $=N-O-R_7$;

El anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 ;

cada R_6 es independientemente halo, -H, -CN, $-OR_7$, $-NO_2$, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, $-S(O)_2R_7$ o $-C(O)R_7$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo

u -OH;
 cada R₇ es independientemente -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo; y
 n es 0 o 1.

5 En algunos métodos, el compuesto de Fórmula I se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 1.

En algunos métodos, el compuesto de Fórmula I se proporciona como una sal (por ejemplo, una sal de HCl o una sal metálica). Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se proporciona como una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de cloruro de hidrógeno.

10 En algunos métodos, se administra al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, II, Ila, Ila-1, Ila-2, Iib, Iib-1, Iib-2, Iib-3, Iib-4, III, IIIa, IIIb-1 o IIIb-2, en donde dicho compuesto tiene una pureza de aproximadamente 70 % e. e. o más (por ejemplo, 80 % e. e. o más, 90 % e. e. o más, 95 % e. e. o más o 99 % e. e. o más).

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

30 Algunos métodos comprenden además la administración de un inhibidor de la fosfodiesterasa al paciente. Los ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa comprenden inhibidores no selectivos o inhibidores selectivos. Por ejemplo, el inhibidor de fosfodiesterasa comprende un inhibidor no selectivo seleccionado de cafeína (1,3,7-trimetilxantina), teobromina (3,7-dimetil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona), teofilina (1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona), IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el inhibidor de la fosfodiesterasa comprende un inhibidor selectivo seleccionado de milrinona (2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3,4-bipiridina-5-carbonitrilo), cilostazol (6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona), cilomilast (ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico), rolipram (4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)pirrolidin-2-ona), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)benzamida) o cualquier combinación de los mismos.

40 Algunos métodos comprenden además la administración de uno o más agentes farmacéuticos adicionales incluyendo, sin limitación, un diurético (p. ej., hidroclorotiazida, clorotaladona, clorotiazida o combinaciones de los mismos), un inhibidor de la ECA (p. ej., ramiprilo, captoprilo, enalaprilo o combinaciones de los mismos), un bloqueador del receptor de la angiotensina II (BRA) (p. ej., candesartán, losartán, olmesartán o combinaciones de los mismos), un inhibidor de la renina o cualquier combinación de los mismos. Otros métodos comprenden además la administración de un compuesto que limita la hipertensión por medios alternativos incluyendo bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., amlodipina). En algunos métodos, se administra al paciente además una o más estatinas (p. ej., atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina o cualquier combinación de las mismas).

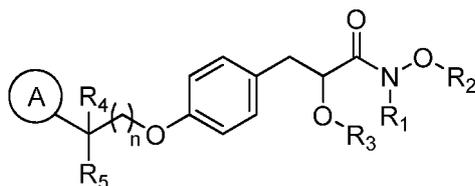
50 Algunos métodos comprenden además administrar al paciente un análogo de GLP tal como exenatida (p. ej., exendina-4), liraglutida, taspoglutida o cualquier combinación de los mismos.

Algunos métodos comprenden además administrar al paciente un inhibidor de DPP4 (p. ej., sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, dutogliptina, gemigliptina, alogliptina, berberina o cualquier combinación de los mismos).

55 Algunos métodos comprenden además administrar al paciente un inhibidor de la fosfodiesterasa en combinación con un agonista beta-adrenérgico y al menos un fármaco adicional para bajar de peso. Los ejemplos no limitantes de otros fármacos para bajar de peso incluyen supresores del apetito (p. ej., Meridia o similares), inhibidores de la absorción de grasa (p. ej., Xenical o similares) o compuestos que aumentan la actividad simpaticomimética tal como efedrina o sus diversas sales.

60 En los métodos que incluyen la administración de uno o más fármacos adicionales (p. ej., inhibidores de la fosfodiesterasa y/o agonistas beta-adrenérgicos), el o los fármacos adicionales pueden administrarse simultáneamente con el compuesto de la presente invención o secuencialmente.

65 Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método para tratar, reducir la gravedad o retardar la aparición de la obesidad (p. ej., obesidad central) en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 Cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C_{3-6} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, - CH_2 -arilo, - CH_2 -heteroarilo de 5-10 miembros, - CH_2 -cicloalifático C_{3-6} , - CH_2 -heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo;
- 10 o R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;
- R_3 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo;
- 15 cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre -H, -OH, - NH_2 , - $NHC(O)R_7$, - $NHC(O)OR_7$, - $NHS(O)_2R_7$, - $C(O)R_7$, - $C(O)OR_7$, - CH_2OR_7 , - $CH_2N(R_7)_2$, -alquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH,
- o R_4 y R_5 forman juntos oxo o =N-O- R_7 ;
- El anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido
- 20 con 1-3 de R_6 ;
- cada R_6 es independientemente halo, -H, -CN, - OR_7 , - NO_2 , -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, - $S(O)_2R_7$ o - $C(O)R_7$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH;
- 25 cada R_7 es independientemente -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} o fenilo; y
- n es 0 o 1.

En algunos métodos, el compuesto de Fórmula I se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 1.

- 30 En algunos métodos, el compuesto de Fórmula I se proporciona como una sal (por ejemplo, una sal de HCl o una sal metálica). Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se proporciona como una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de cloruro de hidrógeno.

- 35 En algunos métodos, al paciente se le administra una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, Ila, Ila-1, Ila-2, Iib, Iib-1, Iib-2, Iib-3, Iib-4, III, IIIa, IIIb-1, o IIIb-2, en el que dicho compuesto tiene una pureza de aproximadamente el 70 %e.e. o superior (por ejemplo, 80 %e.e. o superior, 90 %e.e. o superior, 95 %e.e. o superior o 99 %e.e. o superior).

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

- 50 Algunos métodos comprenden además la administración de un inhibidor de la fosfodiesterasa al paciente. Los ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa comprenden inhibidores no selectivos o inhibidores selectivos. Por ejemplo, el inhibidor de fosfodiesterasa comprende un inhibidor no selectivo seleccionado de cafeína (1,3,7-trimetilxantina), teobromina (3,7-dimetil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona), teofilina (1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona), IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) o cualquier combinación de los mismos. En otros ejemplos, el inhibidor de fosfodiesterasa comprende un inhibidor selectivo seleccionado de milrinona (2-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo), cilostazol (6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona), cilomilast (ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico), rolipram (4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)pirrolidin-2-ona), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)benzamida) o cualquier
- 55 combinación de los mismos.

Algunos métodos comprenden además la administración de uno o más agentes farmacéuticos adicionales incluyendo, sin limitación, un diurético (p. ej., hidroclorotiazida, clorotaladona, clorotiazida o combinaciones de los mismos), un inhibidor de la ECA (p. ej., ramiprilo, captoprilo, enalaprilo o combinaciones de los mismos), un bloqueador del receptor de la angiotensina II (BRA) (p. ej., candesartán, losartán, olmesartán o combinaciones de los mismos), un inhibidor de la renina o cualquier combinación de los mismos. Otros métodos comprenden además la administración de un compuesto que limita la hipertensión por medios alternativos incluyendo bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., amlodipina). En algunos métodos, se administra al paciente además una o más estatinas (p. ej., atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina o cualquier combinación de las mismas).

Algunos métodos comprenden además administrar al paciente un análogo de GLP tal como exenatida (p. ej., exendina-4), liraglutida, taspoglutida o cualquier combinación de los mismos.

Algunos métodos comprenden además administrar al paciente un inhibidor de DPP4 (p. ej., sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, dutogliptina, gemigliptina, alogliptina, berberina o cualquier combinación de los mismos).

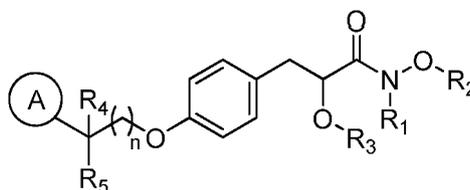
Algunos métodos comprenden además administrar al paciente un inhibidor de la fosfodiesterasa en combinación con un agonista beta-adrenérgico y al menos un fármaco adicional para bajar de peso. Los ejemplos no limitantes de otros fármacos para bajar de peso incluyen supresores del apetito (p. ej., Meridia o similares), inhibidores de la absorción de grasa (p. ej., Xenical o similares) o compuestos que aumentan la actividad simpaticomimética tal como efedrina o sus diversas sales.

En los métodos que incluyen la administración de uno o más fármacos adicionales (p. ej., inhibidores de la fosfodiesterasa y/o agonistas beta-adrenérgicos), el o los fármacos adicionales pueden administrarse simultáneamente con el compuesto de la presente invención o secuencialmente.

Algunas realizaciones comprenden además restringir la dieta del paciente.

Algunas realizaciones comprenden además aumentar la duración o intensidad de la actividad física del paciente.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método para tratar, reducir la gravedad o retardar la aparición de un trastorno neurodegenerativo (p. ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington) en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C_{3-6} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, $-CH_2$ -arilo, $-CH_2$ -heteroarilo de 5-10 miembros, $-CH_2$ -cicloalifático C_{3-6} , $-CH_2$ -heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo,

o R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

R_3 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo;

cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre -H, -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, -alquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH,

o R_4 y R_5 forman juntos oxo o $=N-O-R_7$;

El anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 ;

cada R_6 es independientemente halo, -H, -CN, $-OR_7$, $-NO_2$, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, $-S(O)_2R_7$ o $-C(O)R_7$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH;

cada R_7 es independientemente -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} o fenilo; y

n es 0 o 1.

La reducción de los síntomas o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se puede demostrar cuando un paciente muestra una mejoría con respecto al valor de referencia en una o más pruebas cognitivas (p. ej., pruebas cognitivas ADAS, impresión de cambio basada en entrevista médica o batería de deterioro grave). Adicionalmente, se puede demostrar la reducción de los síntomas o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer cuando un paciente muestra una reducción con respecto al valor de referencia en uno o más biomarcadores asociados con la enfermedad de Alzheimer (p. ej., CSF A β o CSF AT).

Se puede demostrar la reducción de los síntomas o el tratamiento de la enfermedad de Parkinson cuando un paciente muestra una mejoría con respecto al valor de referencia en una o más pruebas, incluyendo la escala de calificación unificada de EP. El retardo de la aparición de la enfermedad de Parkinson puede demostrarse cuando un paciente muestra un mejor "tiempo de aparición" o tiempo hasta la terapia dopaminérgica en comparación con una población de pacientes sin tratar o una población de pacientes tratados con una terapia alternativa.

V. USOS, FORMULACIONES Y ADMINISTRACIONES

Como se ha analizado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como tratamientos para tratar enfermedades mediadas por inflamación metabólica tales como diabetes, obesidad, hipertensión, dislipidemia o cualquier combinación de las mismas.

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en donde estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, y comprenden opcionalmente un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento o, cuando sea adecuado, como un derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable o profármaco incluye, pero sin limitación, sales, ésteres, sales de dichos ésteres o cualquier otro aducto o derivado farmacéuticamente aceptables que, tras su administración a un paciente que lo necesite, son capaces de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto por lo demás descrito en el presente documento o un metabolito o resto del mismo.

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

Se conocen bien en la técnica sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos desvelados en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes

de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio transportador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o la interacción de otro modo de manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden actuar como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el criterio del formulador.

Según la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o la composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar, prevenir o reducir la gravedad de enfermedades metabólicas (p. ej., obesidad, diabetes, hipertensión, dislipidemia, enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer, demencia o similares), o cualquier combinación de las mismas).

Las composiciones farmacéuticas, según el método de la presente invención, pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de la obesidad y/o enfermedades relacionadas con la obesidad.

La cantidad exacta necesaria variará entre sujetos, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente concreta de agente adecuada para el paciente para tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo del tratamiento dentro del alcance del criterio médico razonable. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se trate y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la tasa de secreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares conocidos en la técnica médica. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, por ejemplo, un mamífero y más específicamente un ser humano.

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

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano,

y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

5 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles, como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

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

20 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, es deseable con frecuencia ralentizar la absorción del compuesto de inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo poco hidrosoluble. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, se realiza absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Se preparan formas de depósito inyectables formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones de depósito inyectables inmovilizando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

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

50 También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el principio o los principios activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del tubo intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

60 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha señalado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de

cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el principio o los principios activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del tubo intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según sea necesario. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y colirios también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas se preparan disolviendo o distribuyendo el compuesto en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como tratamientos de enfermedades metabólicas.

La actividad o, lo que es más importante, la actividad de PPAR γ reducida de un compuesto utilizado en la presente invención como tratamiento de la obesidad y/o en la reducción del peso corporal puede evaluarse según métodos descritos en general en la técnica y en los ejemplos proporcionados en el presente documento.

También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden emplearse en terapias combinadas, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar simultáneamente con, antes o después de uno o más procedimientos terapéuticos o médicos deseados adicionales. La combinación particular de terapias (productos terapéuticos o procedimientos) para emplear en un régimen combinado tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado que se debe lograr. Se apreciará también que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden lograr efectos diferentes (p. ej., control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad, o afección, en particular se conocen como "adecuados para la enfermedad, o afección, que se trate".

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas en la presente variará de aproximadamente 50 % a 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

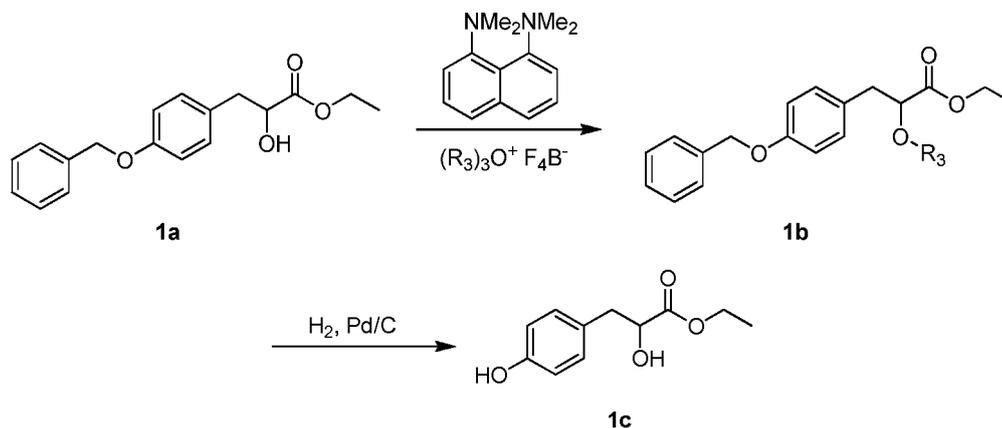
Los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito en general anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito en general anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Se describen recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos en las patentes de los Estados Unidos 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos normalmente son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetilidisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilenvinilo y mezclas de los mismos. Opcionalmente, los recubrimientos pueden cubrirse adicionalmente mediante un acabado final adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para transmitir características de liberación controlada en la composición.

Otro aspecto de la divulgación se refiere al tratamiento de enfermedades metabólicas en una muestra biológica o en un paciente (p. ej., *in vitro* o *in vivo*), comprendiendo dicho método administrar al paciente o poner en contacto dicha muestra biológica con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **I**, **II**, **IIa**, **IIa-1**, **IIa-2**, **IIb**, **IIb-1**, **IIb-2**, **IIb-3**, **IIb-4**, **III**, **IIIa**, **IIIb-1** o **IIIb-2**. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

VI. ESQUEMAS DE SÍNTESIS GENÉRICOS

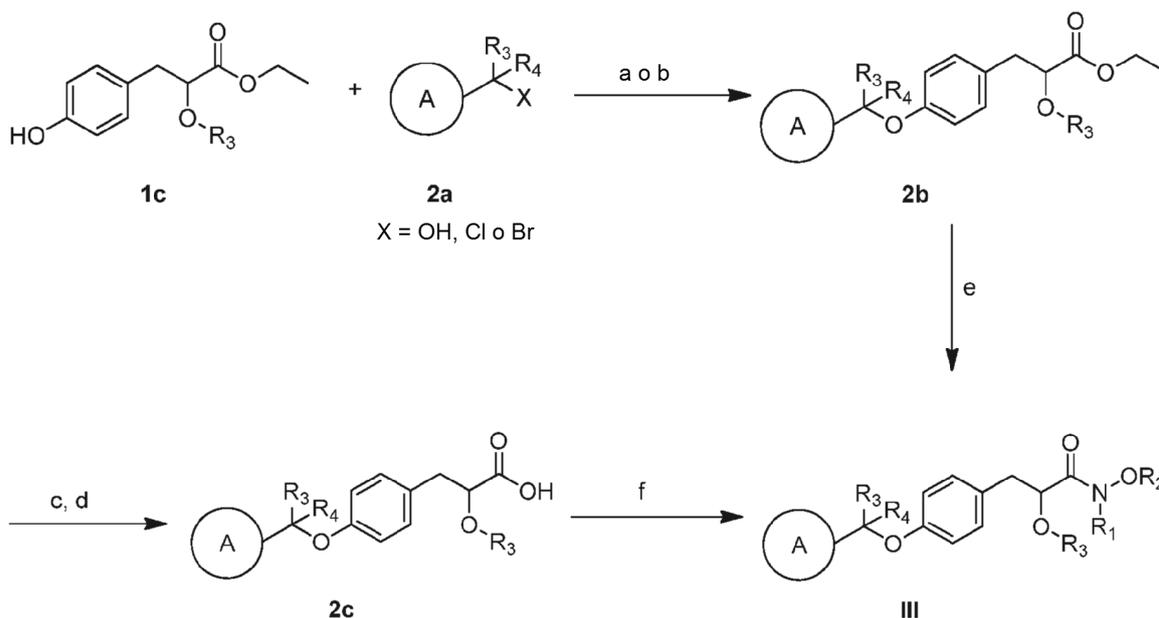
Los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse fácilmente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o conocidos. En los esquemas posteriores se proporcionan rutas de síntesis a modo de ejemplo para producir compuestos de Fórmula I.

Esquema 1:



En el esquema 1, el material de partida **1a** se somete a alquilación para generar el intermedio **1b**, que se somete a hidrogenación para generar el intermedio **1c**.

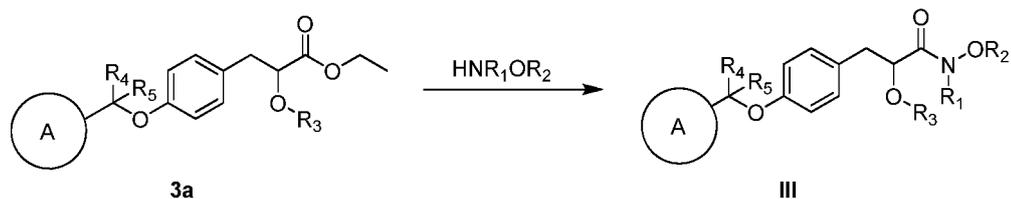
Esquema 2:



- a) (X = OH) R_1P , $RO_2CN=NCO_2R$
- b) (X = Cl o Br) K_2CO_3 , acetona o Cs_2CO_3 , DMF
- c) NaOH ac. o KOH ac. o LiOH ac.
- d) HCl ac.
- e) R_1NHOR_2 , $i-PrMgCl$
- f) R_1HNOR_2 o H_2NOR_2 o R_1NHOH , HATU, Et_3N

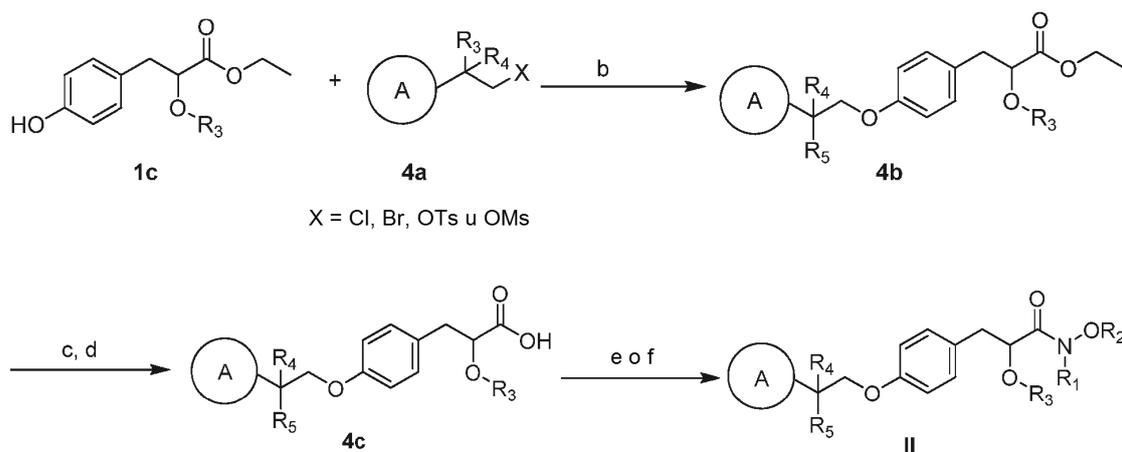
En el esquema 2, los intermedios **1c** y **2a** se acoplan en condiciones básicas, para generar el intermedio **2b**. El intermedio **2b** se hidroliza para generar el ácido carboxílico **2c**, y el ácido carboxílico **2c** se somete a amidación para generar el compuesto de Fórmula III. El intermedio **2b** también puede someterse a amidación para generar el compuesto de Fórmula III.

Esquema 3:



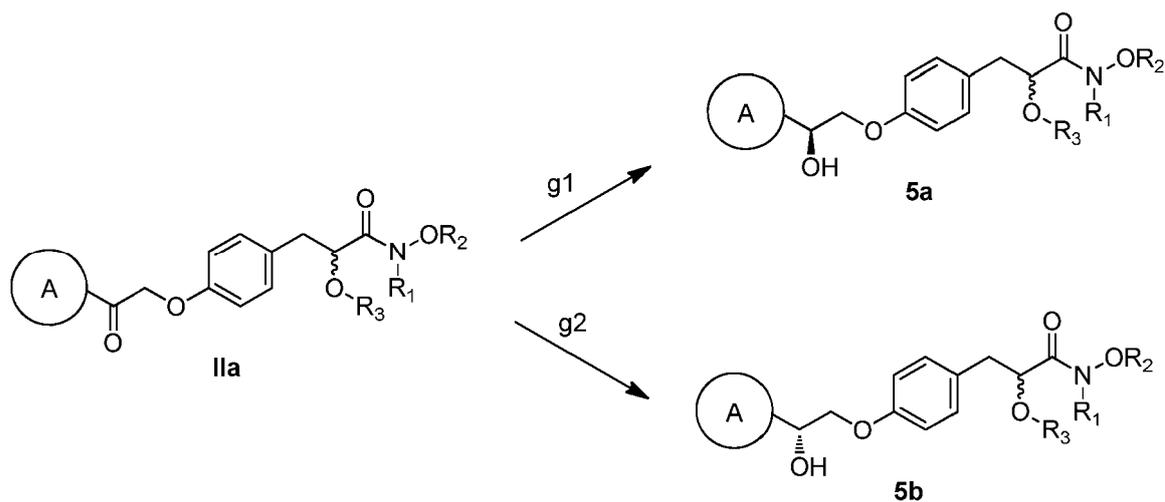
5 En el esquema 3, el éster **3a** se convierte directamente en un compuesto de Fórmula **III**.

Esquema 4:



10 En el esquema 4, el intermedio **1c** se acopla con el intermedio **4a** a través de una alquilación (por ejemplo, síntesis de tipo éter de Williamson) para generar el intermedio **4b**. El intermedio **4b** se hidroliza para generar el ácido carboxílico **4c**, que se somete a amidación para generar el compuesto de Fórmula **II**.

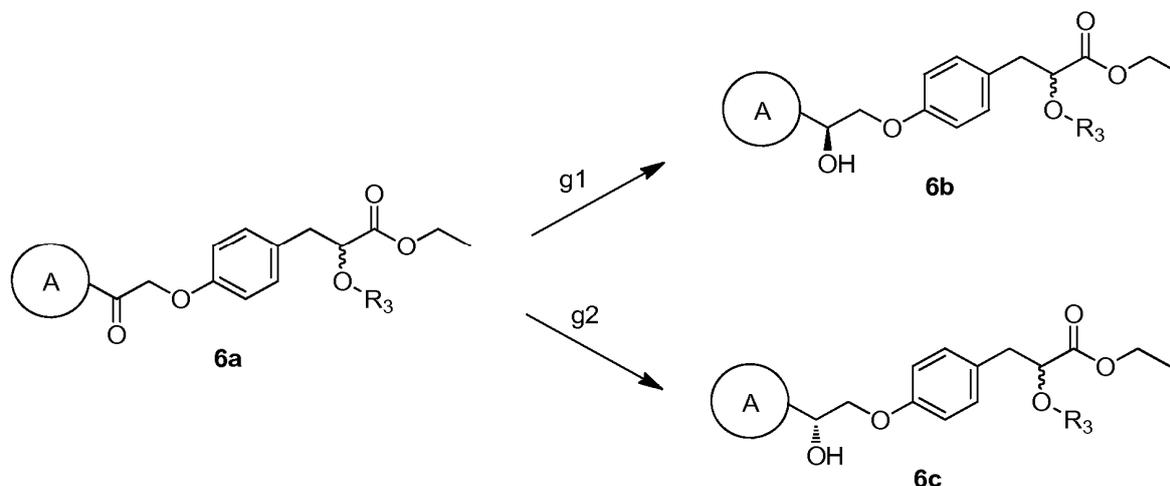
15 **Esquema 5:**



20 g1 Reducción de Noyori con ligando de (1R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina
g2 Reducción de Noyori con ligando de (1S,2S)-(+)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina

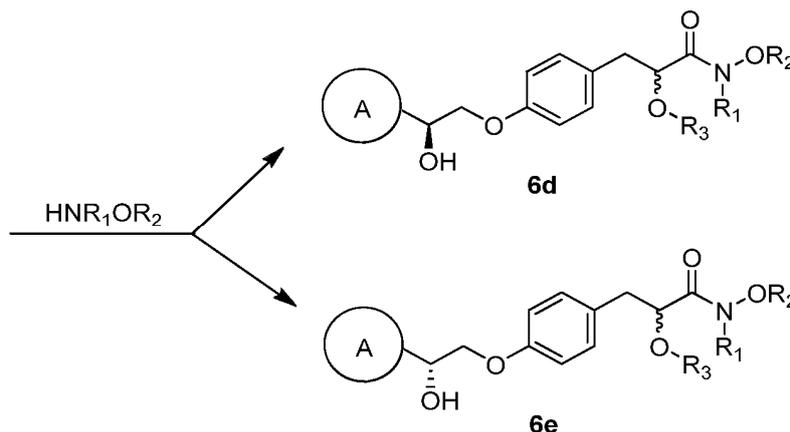
En el esquema 5, el compuesto de Fórmula **IIa** se somete a reducción de Noyori para formar el compuesto de Fórmula **5a** o el compuesto de Fórmula **5b**.

Esquema 6:



5

g1) Reducción de Noyori con ligando de (1R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina
 g2) Reducción de Noyori con ligando de (1S,2S)-(+)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina



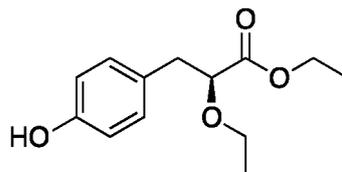
10

En el esquema 6, el éster **6a** se somete a reducción de Noyori para generar los intermedios **6b** o **6c**. Los intermedios **6b** o **6c** se someten a amidación para generar los compuestos de Fórmula **6d** o **6e**, respectivamente.

VII. EJEMPLOS

15

Método general de HPLC: Agilent 1100 HPLC. Columna Agilent XDB C18 50 x 4,6 mm, 1,8 micrómetros. Disolvente A agua (0,1 % de TFA); Disolvente B acetonitrilo (0,1 % de TFA), Gradiente de 5 min del 95 % de A al 95 % de B; parada de 1 min; reciclado de 1 min; después parada de 0,5 min; detección UV.

20 **Ejemplo 1: (2S)-2-Etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo.**

25

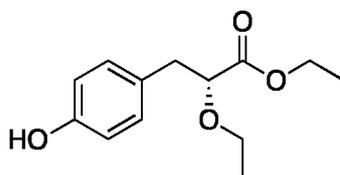
Se disolvió (2S)-3-[4-(benciloxi)fenil]-2-hidroxiopropanoato de etilo (8,00 g, 26,6 mmol) (preparado como para: Aikins, J.A.; Haurez, M.; Rizzo, J.R.; Van Hoeck, J-P.; Brione, W.; Kestemont, J-P.; Stevens, C.; Lemair, X.; Stephenson, G.A.; Marlot, E.; Forst, M.; Houpis, I.N. J. Org. Chem. 2005, 70, 4695-4705) en cloruro de metileno (120 ml) y se añadió N,N,N',N'-tetrametil-1,8 naftalenodiamina (7,14 g, 33,3 mmol), seguido de tetrafluoroborato de trietiloxonio (6,32 g, 33,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA y se controló por HPLC hasta que se consumió el material de partida.

La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice y la torta de filtro se lavó con EtOAc (250 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar un aceite, (2S)-3-[4-(benciloxi)fenil]-2-etoxipropanoato (6,45 g), que se usó sin purificación adicional.

- 5 Se disolvió (2S)-3-[4-(benciloxi)fenil]-2-etoxipropanoato de etilo (6,45 g, 19,6 mmol) en etanol (300 ml). Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (Paladio al 10 %:negro de carbono, 4,50 g, 4,23 mmol) y el recipiente de reacción se puso en una atmósfera de globo de hidrógeno. La mezcla se agitó a TA y se controló por HPLC para el compuesto del MP. Una vez completa, la atmósfera de la reacción se intercambió por nitrógeno y se agitó durante 15 min. La materiales insolubles se retiraron a través de filtración a través de Celite. La torta de filtro se lavó con EtOAc (300 ml).
10 El filtrado combinado se concentró al vacío para dar (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (4,32 g) en forma de un aceite que se utilizó sin purificación adicional.

15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 (t, J = 7,05 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 2,96 (d, J = 6,63 Hz, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,62 (m 1H), 4,02 (t, J = 6,63 Hz, 1H), 4,18 (c, J = 7,05 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,50 Hz, 2H)

Ejemplo 2: (2R)-2-Etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo.

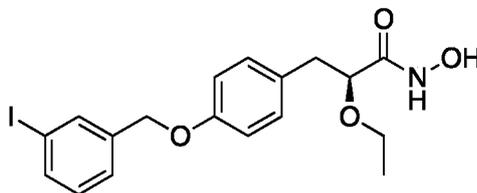


- 20 Se disolvió (2R)-3-[4-(benciloxi)fenil]-2-hidroxipropanoato de etilo (8,00 g, 49,8 mmol) (preparado como para: Parmenon, C.; Guillard, J.; Caignard, D-H.; Hennuyer, N.; Staels, B.; Audinot-Bouchez, V.; Boutin, J-A.; Dacquet, C.; Ktorza, A.; Viaud- Massuard, M-C. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 1617-1622) en cloruro de metileno (250 ml) y se añadió N,N,N',N'-tetrametil-1,8 naftalenodiamina (13,34 g, 62,25 mmol), seguido de tetrafluoroborato de trietiloxonio (11,81 g, 62,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA y se controló por HPLC hasta que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice y la torta de filtro se lavó con EtOAc (500 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar un aceite, (2R)-3-[4-(benciloxi)fenil]-2-etoxipropanoato (12,27 g), que se usó sin purificación adicional.

- 30 Una mezcla en agitación de (2R)-3-[4-(benciloxi)fenil]-2-etoxipropanoato de etilo (9,82 g, 29,9 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (4,00 g, 37,6 mmol) en EtOH (150 ml) se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante una noche. En ese punto, la HPLC/EM muestra que la reacción está completa. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite, la torta de filtro se aclaró con EtOAc (350 ml) y los filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar un aceite de color castaño claro (6,55 g), que se utilizó sin purificación adicional.

35 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 (t, J = 7,00 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,13 Hz, 3H), 2,96 (d, J = 6,63 Hz, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,62 (m 1H), 4,02 (t, J = 6,63 Hz, 1H), 4,18 (c, J = 7,00 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,50 Hz, 2H)

40 Ejemplo 3: (2S)-2-etoxi-3-{4-[(3-yodobencil)oxi]fenil}propanamida (Compuesto N.º 7).



- 45 A (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (395 mg, 1,66 mmol), disuelto en tetrahidrofurano (8,0 ml), se añadió (3-yodofenil)metanol (504 mg, 2,16 mmol). Después, se añadieron secuencialmente tributilfosfina (0,620 ml, 2,49 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,490 ml, 2,49 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 6 horas. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía usando un instrumento CombiFlash Rf (columna de gel de sílice Gold de 12 g, eluyendo con EtOAc al 0-50 %/hex, recogiendo @ 254 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para dar (2S)-2-etoxi-3-{4-[(3-yodobencil)oxi]fenil}propanoato de etilo (422 mg) en forma de un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional.

- 55 En (2S)-2-etoxi-3-{4-[(3-yodobencil)oxi]fenil}propanoato de etilo (422 mg, 0,928 mmol) se suspendió clorhidrato de hidroxilamina (0,822 g, 11,8 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió hidróxido potásico (0,995 g, 17,7 mmol) en metanol (2,35 ml, 58,1 mmol) durante 5 minutos a esta mezcla de reacción enfriada. Inmediatamente, se formó un precipitado espeso. La mezcla de reacción se agitó en el baño de

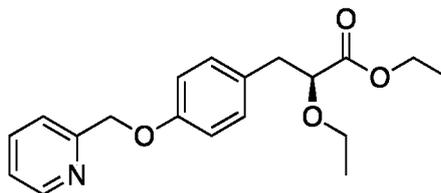
hielo/agua durante 30 min. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se usó como una solución de hidroxilamina en MeOH. Se disolvió ácido (2S)-2-etoxi-3-[4-[(3-yodobencil)oxi]fenil]propanoico (90 mg, 0,2 mmol) en metanol (1 ml, 30 mmol) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadieron 4 ml de hidroxilamina en MeOH y la reacción se dejó en agitación a TA durante 6 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo en bruto se disolvió en MeOH y se añadió

- 5 HCl ac. 6 M hasta que el pH de la mezcla se ajustó a pH = 1. Se evaporó al vacío y el residuo en bruto se purificó en un instrumento CombiFlash Rf usando una columna C18Aq Gold de 15,5 g (gradiente de 0,1 % de TFA en MeCN:0,1 % de TFA en agua). Las fracciones se recogieron a 214 nM para dar (2S)-2-etoxi-N-hidroxi-3-[4-[(3-yodobencil)oxi]fenil]propanamida (Compuesto N.º 7) (30 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 1,11 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,69 (s a, 1H), 2,87 (d, J = 7,54 Hz, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 7,50, 5,08 Hz, 1H), 5,02 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 7,08 - 7,21 (3H), 7,43 (dd, J = 7,64, 0,56 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 3,921 min

- 15 CLEM: 442,0 (M+H)⁺; 464,0 (M+Na)⁺

Ejemplo 4: (2S)-2-Etoxi-3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo.



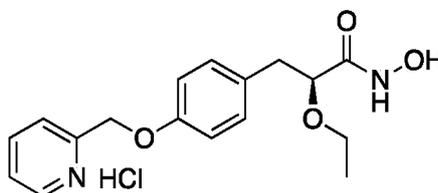
- 20 Se disolvió (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (0,200 g, 0,839 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml, 50 mmol). Se añadió carbonato de cesio (0,615 g, 1,89 mmol), seguido de bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (0,234 g, 0,923 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA y se controló por HPLC. Una vez se interpretó que la reacción estaba completa, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en el instrumento CombiFlash RF (Columna de gel de sílice Gold de 12 g, gradiente de acetona:hexano, longitud de onda de recogida 220 nM). Las fracciones se
- 25 identificaron usando HPLC, se recogieron y se concentraron al vacío para dar (2S)-2-etoxi-3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo (0,085 g) en forma de un aceite transparente e incoloro.
- 30

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,10 - 1,28 (6H), 2,96 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 7,7, 1,77 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,8, 0,8 Hz, 1H).

- 35 Tiempo de retención de la HPLC: 3,050 min.

CLEM: 352,2 (M+Na)⁺, 330,2 (M-H)⁻

- 40 **Ejemplo 5: Clorhidrato de (2S)-2-etoxi-N-hidroxi-3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanamida (Compuesto N.º 1).**



- 45 Se disolvió/suspendió clorhidrato de hidroxilamina (4,70 g, 67,6 mmol) en metanol (24 ml) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua. Después, se añadió hidróxido potásico (5,71 g, 102 mmol) en metanol (14 ml, 340 mmol) durante 5 minutos. Se formó un precipitado espeso. La mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo/agua durante 30 min. Después, el precipitado se retiró por filtración y el filtrado se usó como una solución de hidroxilamina en MeOH. Se disolvió (2S)-2-etoxi-3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo (0,0994 g, 0,302 mmol) en metanol (2 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua y se añadieron 4 ml de la solución de hidroxilamina en MeOH mencionada
- 50 anteriormente. La mezcla de reacción se agitó y se controló por HPLC. Después de 4 horas, se interpretó que la reacción estaba completa y se concentró al vacío. El material en bruto se diluyó con agua (50 ml) y el pH se ajustó a neutro (pH = 7,0) con HCl ac. 1 N. La solución se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa de EtOAc se extrajo con HCl ac. 1 N (1 x 50 ml). Las capas acuosa ácidas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron en un instrumento CombiFlash Rf usando una columna C18Aq Gold de 15,5 g (gradiente de 0,1 % de TFA en MeCN:0,1 % de TFA en

agua). Las fracciones recogidas a 214 nM, identificadas por HPLC, se combinaron y se concentraron en presencia de HCl (2 x) para dar clorhidrato de (2S)-2-etoxi-N-hidroxi-3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanamida (Compuesto N.º 1) (0,082 g) después de liofilización.

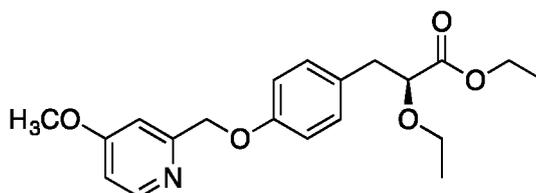
5 RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,12 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 2,89 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,54 (dc, J = 9,28, 7,03 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 7,64, 5,03 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 8,49 (td, J = 7,87, 1,40 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,49 Hz, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 1,980 min

10

CLEM: 317,2 (M+H)⁺; 315,2 (M-H)⁻

Ejemplo 6: (2S)-2-Etoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoato de etilo.



15

En un matraz de fondo redondo, se disolvió (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (0,1084 g, 0,4549 mmol) en tetrahidrofurano (5,00 ml) y se añadió (4-metoxipiridin-2-il)metanol (0,278 g, 2,00 mmol). Después, se añadieron secuencialmente tributilfosfina (390 ul, 1,6 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (310 ul, 1,6 mmol) a la solución mencionada anteriormente. Después de 10 min, se interpretó que la reacción estaba completa por análisis de HPLC-EM. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purificó por CombiFlash Rf (columna C18aq Gold de 30 g, gradiente de 0,1 % de TFA en MeCN: 0,1 %TFA en agua, fracciones recogidas a 214 nM). Las fracciones apropiadas (HPLC-EN) se combinaron y se redujo su volumen a 10 ml de agua. La solución acuosa se hizo básica con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con éter (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar (2S)-2-etoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoato de etilo (11,2 mg; 6,9 %) en forma de un aceite.

20

25

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,93 - 3,00 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,98 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,83 (dd, J = 5,8, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 5,9 Hz, 1H).

30

Tiempo de retención de la HPLC: 3,128 min

CLEM: 360,0 (M+H)⁺

35

Ejemplo 7: Clorhidrato del ácido (2S)-2-etoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoico.



40

En un matraz de fondo redondo, se disolvió (2S)-2-etoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoato de etilo (0,075 g, 0,21 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió agua (10 ml). A esta mezcla se añadió hidróxido sódico 2 M en agua (2 ml, 4 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío para retirar los materiales orgánicos volátiles y la capa acuosa en bruto se acidificó (pH = 1 con HCl ac. 1 N) y se inyectó directamente en la unidad CombiFlash Rf para purificación (columna C18Aq Gold de 30 g, gradiente de 0,1 % de TFA en MeCN:0,1 % de TFA en agua, recogida a 214 nM). Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM y se combinaron y se concentraron al vacío y la sal se cambió a HCl para dar clorhidrato del ácido (2S)-2-etoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoico (0,062 g; 81 %) en forma de un aceite viscoso.

45

50

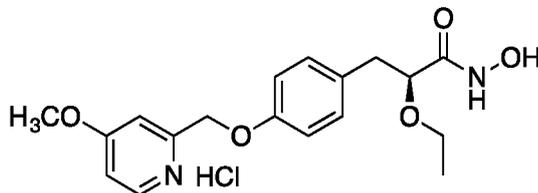
RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,12(t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 7,0, 2,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 2,402 min

CLEM: 332,3 (M+H)⁺

Ejemplo 8: Clorhidrato de (2S)-2-etoxi-N-hidroxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanamida (Compuesto N.º 3).

5



Se disolvió/suspendió clorhidrato de hidroxilamina (1,17 g, 16,9 mmol) en metanol (6,0 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió hidróxido potásico (1,42 g, 25,3 mmol) en metanol (3,5 ml) durante 5 minutos. Se formó inmediatamente un precipitado espeso. La mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo/agua durante 30 min. Después, el precipitado se retiró por filtración y el filtrado se usó como una solución de hidroxilamina en MeOH. Se disolvió (2S)-2-etoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoato de etilo (0,108 g, 0,302 mmol) en metanol (2 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadieron 4 ml de la hidroxilamina mencionada anteriormente en una solución de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura y se controló por HPLC. Después interpretarse que la reacción estaba completa (4 horas, HPLC-EM), se concentró al vacío, se diluyó con agua (4 ml) y el pH se ajustó a neutro con HCl ac. 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x5 ml) y la capa de EtOAc se extrajo con HCl 1 N (1 x 10 ml). La capa acuosa ácida se purificó en un instrumento CombiFlash RF usando una columna C18Aq Gold de 15,5 g (gradiente de 0,1 % de TFA en MeCN:TFA de 0,1 % en agua). Las fracciones se recogieron a 214 nM y se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se retiraron en presencia de HCl (2 x) para dar clorhidrato de (2S)-2-etoxi-N-hidroxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanamida (Compuesto N.º 3) (0,0514 g) en forma de un aceite.

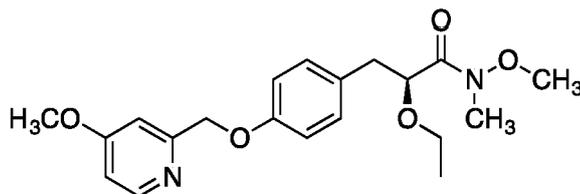
RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,12 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 7,59, 4,98 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 7,04 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 6,98, 2,70 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,70 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,99 Hz, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 2,158 min

CLEM: 369,0 (M+Na)⁺; 347,0 (M+H)⁺; 345,0 (M-H)⁻

30

Ejemplo 9: (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}-N-metilpropanamida (Compuesto N.º 4).



35

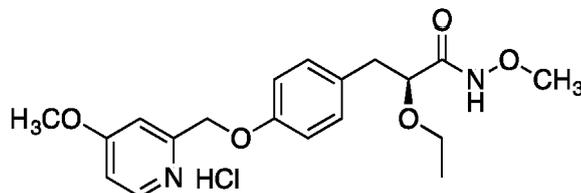
Se disolvió (2S)-2-etoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoato de etilo (100 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (81 mg, 0,83 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua. A esta mezcla se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio en tetrahidrofurano (2,6 ml, 1,3 M, 3,3 mmol) y la reacción se controló por HPLC. Cuando se interpretó que la reacción estaba completa (2 h), se interrumpió con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre un instrumento CombiFlash RF (columna Gold de 4 g, gradiente de acetona:hexano, recogida a 225 nM). Las fracciones se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado, (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}-N-metilpropanamida (Compuesto N.º 4) (0,012 g) en forma de un aceite transparente e incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,91 - 3,00 (2H), 3,18 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,49 - 3,65 (4H), 3,87 (s, 3H), 4,38 (t, J = 6,33 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,76 (dd, J = 5,82, 2,56 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 5,77 Hz, 1H).

50

Tiempo de retención de la HPLC: 2,622 min

CLEM: 397,0 (M+Na)⁺; 375,1 (M+H)⁺

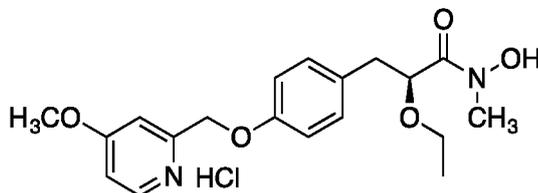
Ejemplo 10: Clorhidrato de (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanamida (Compuesto N.º 5).

5 La sal sódica de ácido (2S)-2-etoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoico (60 mg, 0,2 mmol) se suspendió en acetonitrilo (0,500 ml) y se añadió trietilamina (50 ul, 0,4 mmol), seguido de clorhidrato de metoxilamina (18,1 mg, 0,217 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (82,3 mg, 0,216 mmol). La mezcla de reacción se controló por HPLC. Después de juzgarse que la reacción estaba completa (2 h), se diluyó con agua (5 ml) y se añadió HCl 6 N (1,0 ml). La solución acuosa se purificó por CombiFlash FI (columna C18aq Gold de 15,5 g, gradiente de 0,1 % de TFA en MeCN: 0,1 % de TFA en agua, recogida a 214 nM). Las fracciones apropiadas se identificaron con HPLC-EM, se combinaron y se concentraron usando un liofilizador en presencia de HCl conc. para dar (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanamida (Compuesto N.º 5) (0,0242 g) en forma de un sólido esponjoso de color blanco.

15 RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,15 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,49 - 3,62 (4H), 3,90 (dd, J = 7,08, 5,22 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,75 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,75 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 6,98, 2,79 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,70 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 6,98 Hz, 1H).

20 Tiempo de retención de la HPLC: 2,343 min

CLEM: 383,1 (M+Na)⁺; 361,1 (M+H)⁺

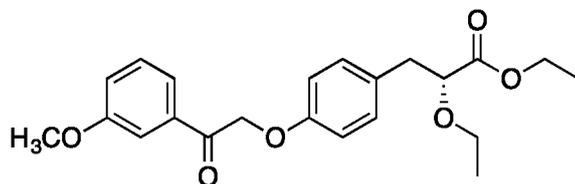
Ejemplo 11: Clorhidrato de (2S)-2-etoxi-N-hidroxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}-N-metilpropanamida (Compuesto N.º 6).

30 La sal sódica de ácido (2S)-2-etoxi-3-{4-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoico (52 mg, 0,15 mmol) se suspendió en acetonitrilo (0,50 ml) y se añadió trietilamina (50 ul, 0,4 mmol), seguido de clorhidrato de N-metilhidroxilamina (21 mg, 0,25 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (72 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA, durante 2 horas, después se añadió agua (2,0 ml), seguido de HCl ac. 6 N (0,5 ml). La solución acuosa se purificó por CombiFlash Fi (columna C18aq Gold de 15,5 g, gradiente de 0,1 % de TFA en MeCN: 0,1 % de TFA en agua, recogida a 214 nM). Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM, se combinaron, se trataron con HCl ac. 6 N (0,5 ml) y se liofilizaron para dar clorhidrato de (2S)-2-etoxi-N-hidroxi-3-{4-[(4-metoxipiridin- 2-il)metoxi]fenil}-N-metilpropanamida (Compuesto N.º 6) (0,012 g) en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,15 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,85 - 3,09 (2H), 3,41 (dc, J = 9,38, 6,99 Hz, 1H), 3,49 - 3,62 (4H), 3,90 (dd, J = 7,08, 5,22 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,75 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,75 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 6,98, 2,79 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,70 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 6,98 Hz, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 2,347 min

45 CLEM: 383,1 (M+Na)⁺; 361,1 (M+H)⁺

Ejemplo 12: (2R)-2-Etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoato de etilo.

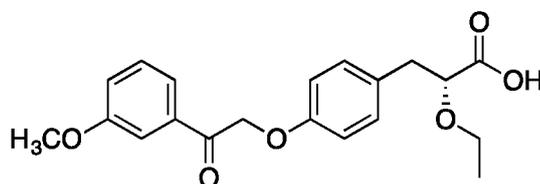
A una solución en agitación de (2R)-2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (205 mg, 0,860 mmol) en acetona (5 ml) se añadió una solución de 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (220 mg, 0,95 mmol) en acetona (2,0 ml), seguido de carbonato potásico sólido (140 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche, después se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar (2R)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoato de etilo (0,234 g) en forma de un aceite incoloro y transparente.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,14 - 1,28 (6H), 2,96 (d, *J* = 6,63 Hz, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,98 (t, *J* = 6,63 Hz, 1H), 4,18 (c, *J* = 7,05 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,14 - 7,22 (2H), 7,36-7,45 (2H), 7,51 - 7,56 (2H), 7,59 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 4,533 min

CLEM: 409,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 13: Ácido (2R)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoico.



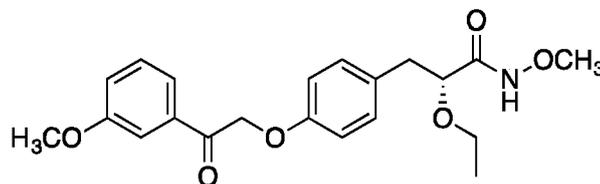
A una solución en agitación de (2R)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoato de etilo (70 mg, 0,2 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió LiOH ac. 2 M hasta que se alcanzó un pH de aprox. 10. Después de 3 horas, la HPLC indicó que la reacción estaba completa, se añadió agua (5 ml) y se añadió gota a gota HCl ac. 6 M hasta que el pH se ajustó a aprox. 3-4. La solución se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetona al 0-5 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar ácido (2R)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoico (38 mg) en forma de un aceite transparente e incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,19 (t, *J* = 7,05 Hz, 3H), 2,96 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,06 (dd, *J* = 7,57, 4,25 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,98 Hz, 1H), 7,52 - 7,66 (3H).

Tiempo de retención: 3,768 min

CLEM: 359,2 (M+H)⁺; 357,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 14: (2R)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanamida (Compuesto N.º 8).



A una solución en agitación de ácido (2R)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoico (400 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (53 mg, 1,40 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,583 ml, 3,35 mmol,) y cloruro de metoxiamonio (118 mg, 1,40 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante una noche. La reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna combiflash de fase inversa (columna C18aq Gold de 15,5 g) con un gradiente del 0-70 % de 0,1 % de TFA en MeCN: 0,1 % de TFA en agua, recogida a 214 nm. Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se repartieron entre NaHCO₃ saturado y EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar (2R)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanamida (Compuesto N.º 8) (54 mg) en forma de un aceite de color ámbar.

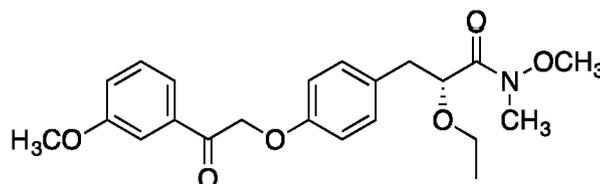
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,15 (t, *J* = 6,98 Hz, 3H), 2,89 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,88

(s, 3H), 3,99 (dd, J = 6,66, 3,86 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,10 - 7,23 (3H), 7,42 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,50 - 7,62 (2H), 8,80 (s, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 2,270 min

CLEM: 388,1 (M+H)⁺; 386,1 (M-H)⁻

Ejemplo 15: (2R)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}-N-metilpropanamida (Compuesto N.º 11).



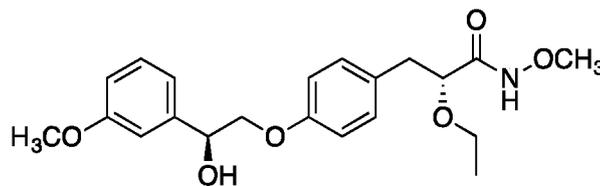
A una solución en agitación de ácido (2R)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoico (140 mg, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (186 mg, 0,488 mmol), N,N-diisopropil-etilamina (0,204 ml, 1,17 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (47,6 mg, 0,488 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante una noche, después se purificó por cromatografía sobre una columna Combiflash de fase inversa C18Aq Gold de 30 g, eluyendo con un gradiente de 0-70 % de 0,1 % de TFA en MeCN:0,1 % de TFA en agua, recogida a 214 nm. Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM se combinaron y se concentraron al vacío para dar (2R)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}-N-metilpropanamida (Compuesto N.º 11) (65 mg, 41 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,95 (d, J = 6,61 Hz, 2H), 3,13 - 3,23 (3H), 3,34 (dd, J = 8,89, 7,03 Hz, 1H), 3,46 - 3,60 (4H), 3,88 (s, 3H), 4,37 (s a, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,87 (m, 2H), 7,12-7,31 (3H), 7,42 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,48 - 7,63 (2H).

Tiempo de retención de la HPLC: 3,734 min

CLEM: 402,2 (M+H)⁺

Ejemplo 16: (2R)-2-etoxi-3-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxipropanamida (Compuesto N.º 18).

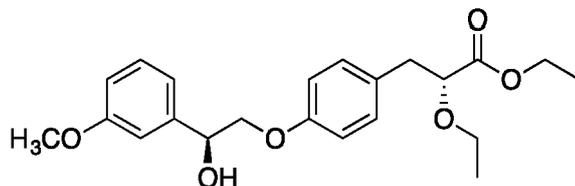


Una mezcla en agitación de dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio(II) (1,2 mg, 0,0000020 mol) y (1R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina (1,4 mg, 0,0000039 mol) y trietilamina (0,05 ml) en isopropanol (5 ml) se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se dejó enfriar a TA y se evaporó al vacío. Al sólido de color pardo oscuro resultante se añadió DMF (5 ml), (2R)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanamida (84 mg, 0,00022 mol) y complejo de ácido fórmico-trietilamina, 5:3 (0,5 g). Después de agitar durante 4 horas a TA, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. saturado (10 ml) y se repartió entre NaHCO₃ saturado (10 ml) y EtOAc (25 ml). La fase ac. se extrajo con EtOAc (15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre una columna Combiflash Gold C18Aq de 15,5 g, eluyendo con un gradiente de 0-60 % de 0,1 % de TFA en MeCN: 0,1 % de TFA en agua, recogida a 214 nm. Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se evaporaron al vacío para dar (2R)-2-etoxi-3-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxipropanamida (Compuesto N.º 18) (27 mg) en forma de un aceite de color rosa pálido.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,90 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,33 - 3,60 (2H), 3,67 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,93 - 4,22 (5H), 5,11 (dd, J = 8,66, 3,07 Hz, 1H), 6,72 - 6,96 (3H), 7,02 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 7,31 (m, 1H), 8,91 (s a, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 3,156 min

CLEM: 390,2 (M+H)⁺

Ejemplo 17: (2R)-2-Etoxi-3-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}propanoato de etilo.

5

Una mezcla en agitación de dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio(II) (1,6 mg, 0,0026 mmol) y (1R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina (1,9 mg, 0,0052 mmol) y trietilamina (0,05 ml) en isopropanol (5 ml) se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se dejó enfriar a TA y se evaporó al vacío. Al sólido de color pardo oscuro resultante se añadió DMF (5 ml), (2R)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoato de etilo (112 mg, 0,290 mmol) y complejo de ácido fórmico y trietilamina, 5:3 (1,5 ml). Después de dos horas, la reacción se completó según se juzgó por HPLC. La reacción se interrumpió mediante la adición de MeOH (1 ml) y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío en un rotovapor de alto vacío. El residuo de color pardo se repartió entre DCM (25 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y la fase ac. se extrajo con DCM (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite de color pardo resultante se sometió a cromatografía en una pequeña columna MM eluyendo con éter al 0-10 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 110 mg de (2R)-2-etoxi-3-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}propanoato de etilo en forma de un aceite de color rosa.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,17 (t, *J* = 7,05 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,05 Hz, 3H), 2,80 (s, 1H), 2,96 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,93 - 4,03 (2H), 4,10 (dd, *J* = 9,54, 3,11 Hz, 1H), 4,18 (c, *J* = 7,05 Hz, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,71, 2,28 Hz, 1H), 6,80 - 6,92 (3H), 6,98 - 7,06 (2H), 7,17 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,98 Hz, 1H).

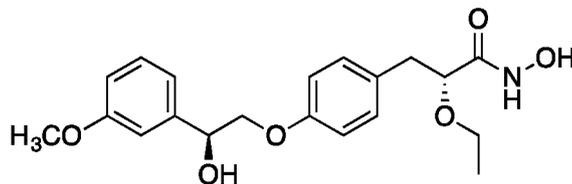
Tiempo de retención de la HPLC: 4,297 min.

25

CLEM: 383,2 (M+Na)⁺; 359,3 (M-H)⁻

Ejemplo 18: (2R)-2-etoxi-N-hidroxi-3-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}propanamida (Compuesto N.º 2).

30



Se disolvió/suspendió clorhidrato de hidroxilamina (1,17 g, 16,9 mmol) en metanol (6,11 ml, 151 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua. Al principio, se añadió lentamente hidróxido potásico (1,42 g, 25,3 mmol) en metanol (3,36 ml, 83,0 mmol) después todo en una porción. Se formó inmediatamente un precipitado espeso. La mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo/agua durante 30 min. Después, el precipitado se retiró por filtración y el filtrado se usó como una solución de hidroxilamina en MeOH. A una solución en agitación de (2R)-2-etoxi-3-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}propanoato de etilo (100 mg, 0,2 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió la solución de hidroxilamina en MeOH mencionada anteriormente (1 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El sólido resultante se trató con un pequeño volumen de HCl 1 M y después se disolvió en DMF. Se sometió a cromatografía en una columna C18aq Gold de 15 g, eluyendo con un gradiente del 0-70 % de 0,1 % de TFA en MeCN:0,1 % de TFA en agua, recogida a 254 nm. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se neutralizaron con NaHCO₃ saturado, después se extrajeron con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar (45 mg) del compuesto del título (Compuesto N.º 2) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 1,12 (t, *J* = 6,98 Hz, 3H), 2,78 - 2,90 (m, 1H), 2,91 - 3,02 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,52 (dd, *J* = 9,31, 6,98 Hz, 1H), 3,77 - 3,89 (m, 4H), 3,95 - 4,11 (m, 1H), 4,99 (dd, *J* = 6,89, 4,75 Hz, 1H), 6,79 - 6,92 (m, 3H), 6,99 - 7,07 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,82 Hz, 1H).

50

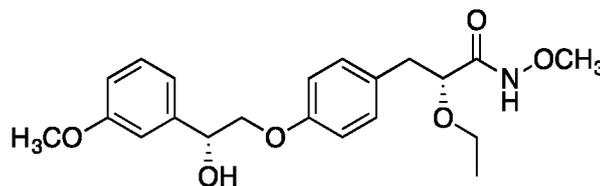
Tiempo de retención: 2,937 min

CLEM: 376,2 (M+H)⁺

Ejemplo 19: (2R)-2-etoxi-3-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxipropanamida (Compuesto

55

N.º 19).



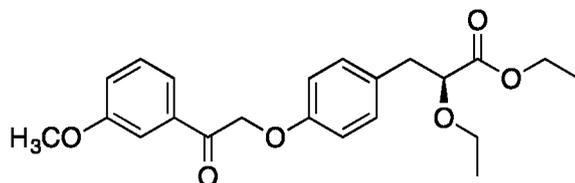
- 5 Una mezcla de dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio(II) (0,91 mg, 0,0015 mmol), (1S,2S)-(+)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina (1,1 mg, 0,0029 mmol) y trietilamina (0,002 ml, 0,01 mmol) en alcohol isopropílico (0,6 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y después se evaporó al vacío. Al residuo de color pardo resultante se añadió una solución de (2R)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanamida (64 mg, 0,16, mol) en DMF (2 ml), seguido de complejo de ácido fórmico-trietilamina
- 10 (0,062 g, 0,42 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante una noche, después se inactivó con NaHCO₃ saturado (2 ml), después se repartió entre NaHCO₃ saturado (10 ml) y EtOAc (10 ml); la fase ac. se extrajo con EtOAc (10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna C18Aq Gold de 15,5 g, eluyendo con un gradiente del 0-50 % de 0,1 % de TFA en MeCN:0,1 % de TFA en agua, recogida a 214 nm. Las
- 15 fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar la (2R)-2-etoxi-3-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxipropanamida (Compuesto N.º 19) (25 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

- 20 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 2,93 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,94 - 4,04 (2H), 4,11 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 8,75, 2,98 Hz, 3H), 6,77 - 6,95 (3H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 3,150 min

- 25 CLEM: 390,2 (M+H)⁺; 388,1 (M-H)⁻

Ejemplo 20: (2S)-2-Etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi] fenil}propanoato de etilo.



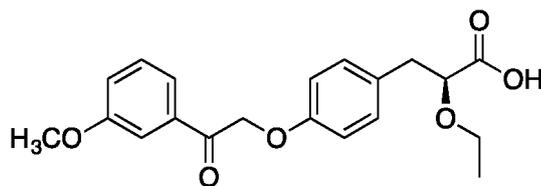
- 30 A una solución en agitación de (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (560 mg, 2,4 mmol), en acetona (5,0 ml), se añadió una solución de 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (590 mg, 2,6 mmol), en acetona (2 ml). Esto se siguió de la adición en una porción de carbonato potásico sólido (390 mg, 2,8 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con acetona al 0-20 %/DCM. Las fracciones que
- 35 contenían el producto se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se evaporaron al vacío para dar (2S)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoato de etilo (347 mg, 38 %) en forma de un aceite transparente e incoloro.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,09 - 1,28 (6H), 2,94 (d, J = 6,43 Hz, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,96 (t, J = 6,63 Hz, 1H), 4,15 (c, J = 7,26 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,10 - 7,21 (3H), 7,39 (t, J = 7,88 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,88 Hz, 2H).

Tiempo de retención de la HPLC: 4,582 min

- 45 CLEM: 409,1 (M+Na)⁺

Ejemplo 21: Ácido (2S)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoico



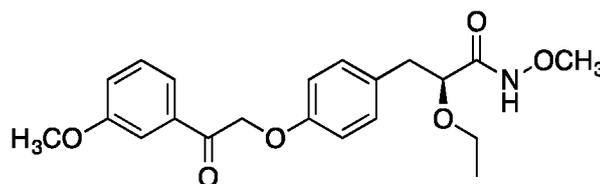
5 A una solución en agitación de (2S)-2-etoxi-3- {4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoato de etilo (70 mg, 0,2 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió LiOH ac. 2 M hasta que se alcanzó un pH de aprox. 10. Después de 3 horas, se añadió agua (15 ml), después se añadió gota a gota HCl ac. 6 M hasta que se produjo un pH de aprox. 3-4. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetona al 0-5 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar ácido (2S)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoico (38 mg, 60 %) en forma de un aceite transparente e incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (t, J = 7,05 Hz, 3H), 2,96 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,06 (dd, J = 7,57, 4,25 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,71 Hz, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,52 - 7,66 (3H).

15 Tiempo de retención de la HPLC: 3,761 min

CLEM: 359,3 (M+H)⁺; 357,3 (M-H)⁻.

20 **Ejemplo 22: (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanamida (Compuesto N.º 13).**



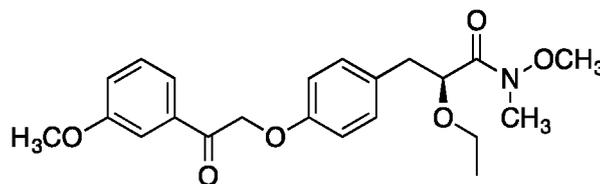
25 Se disolvió ácido (2S)-2-etoxi-3- {4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoico (0,438 g, 1,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (639 ul, 3,67 mmol), seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,558 g, 1,47 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (0,204 g, 2,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, después se diluyó con HCl ac. 1 N (25 ml). La mezcla se extrajo con éter (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre un instrumento CombiFlash RF (columna de sílice Gold de 12 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %:hexano, longitud de onda de recogida 254 nm). Las fracciones adecuadas, identificadas por HPLC-EM se combinaron y se concentraron para proporcionar (2S)-2-etoxi-N-metoxi- 3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanamida (0,410 g; 86,6 %) en forma de un aceite transparente e incoloro.

35 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,92 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,40 - 3,57 (2H), 3,65 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (dd, J = 6,71, 3,82 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,11 - 7,21 (3H), 7,42 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,58 (td, J = 7,59, 1,28 Hz, 1H), 8,79 (s a, 1H).

40 Tiempo de retención de la HPLC: 3,574 min

CLEM: 410,0 (M+Na)⁺; 388,0 (M+H)⁺; 386,0 (M-H)⁻

45 **Ejemplo 23: (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}-N-metilpropanamida (Compuesto N.º 14).**



Se disolvió ácido (2S)-2-etoxi-3- {4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanoico (0,472 g, 1,32 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml), después se añadió N,N-diisopropiletilamina (688 ul, 3,95 mmol), seguido de

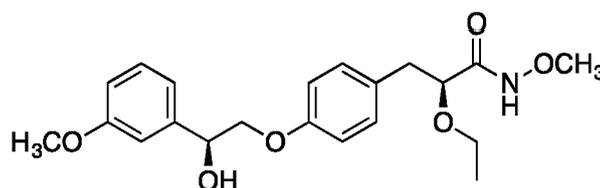
hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,601 g, 1,58 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,257 g, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, después se diluyó con HCl ac. 1 N (25 ml) y se extrajo con éter (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre un instrumento CombiFlash RF (columna de gel de sílice Gold de 12 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %:hexano, longitud de onda de recogida 254 nm). Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se concentraron para proporcionar (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}-N-metilpropanamida (Compuesto N.º 14) (0,481 g) en forma de un sólido color marfil.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,90 - 2,99 (2H), 3,18 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,48 - 3,60 (4H), 3,88 (s, 3H), 4,37 (t, J = 6,47 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,75 Hz, 2H), 7,14 - 7,23 (3H), 7,42 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,47, 1,54 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 3,927 min

CLEM: 423,9 (M+Na)⁺; 402,0 (M+H)⁺

Ejemplo 24: (2S)-2-etoxi-3-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxipropanamida (Compuesto N.º 12).



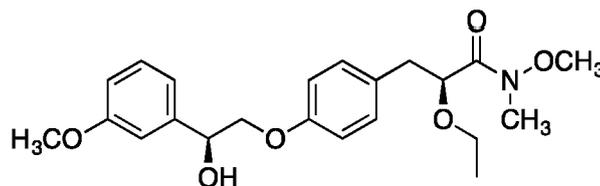
Una mezcla en agitación de dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio(II) (1,5 mg, 0,0024 mmol) y (1R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina (1,7 mg, 0,0047 mmol) y trietilamina (0,05 ml) en isopropanol (5 ml) se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se dejó enfriar a TA y se evaporó al vacío. Al sólido de color pardo oscuro resultante se añadió DMF (5 ml), (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanamida (102 mg, 0,000263 mol) y complejo de ácido fórmico:triethylamina (5:3, 0,5 g). Después de agitar durante 4 horas a TA, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y se repartió entre NaHCO₃ saturado (20 ml) y EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre un instrumento CombiFlash RF usando una columna C18Aq Gold de 15 g, eluyendo con un gradiente de 0,1 % de TFA en MeCN:0,1 % de TFA en agua, recogiendo las fracciones a 214 nm. Las fracciones identificadas por HPLCEM se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 59 mg (58 %) de (2S)-2-etoxi-3-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxipropanamida (Compuesto N.º 12) en forma de un aceite transparente e incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,89 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,31 - 3,57 (5H), 3,85 (s, 3H), 3,95 - 4,22 (3H), 5,11 (dd, J = 8,75, 3,17 Hz, 1H), 6,77 - 6,93 (3H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,34 (m, 1H), 8,89 (s a., 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 3,153 min

CLEM: 388,1 (M-H)⁻

Ejemplo 25: (2S)-2-etoxi-3-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxipropanamida (Compuesto N.º 17).



Una mezcla en agitación de dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio(II) (1,8 mg, 0,0030 mmol) y (1R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina (2,1 mg, 0,0058 mmol) y trietilamina (0,05 ml) en isopropanol (5 ml) se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se dejó enfriar a TA y se evaporó al vacío. Al sólido de color pardo oscuro resultante se añadió DMF (5 ml), (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}-N-metilpropanamida (130 mg, 0,32 mmol) y complejo de ácido fórmico y triethylamina, 5:3 (0,5 g). Después de agitar durante 4 horas a TA, la HPLC mostró que la reacción estaba completa. Y se interrumpió con NaHCO₃ ac. saturado (5 ml). Se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado (20 ml) y EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄),

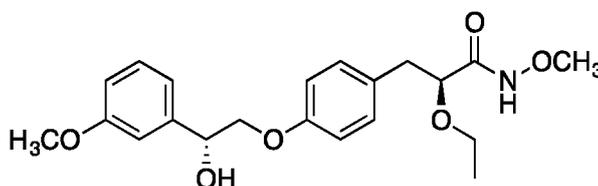
se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna CombiFlash C18Aq Gold de 15,5 g, eluyendo con un gradiente del 0-60 % de 0,1 % de TFA en MeCN:0,1 % de TFA en agua, recogida a 214 nm. Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC=EM, se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 44 mg de (2S)-2-etoxi-3-{4-[(2S)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxipropanamida (Compuesto N.º 17) en forma un aceite de color rosa pálido.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,17 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,95 (d, J = 6,71 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,47 - 3,60 (4H), 3,84 (s, 3H), 3,99 (t, J = 9,17 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,38 (s a., 1H), 5,11 (dd, J = 8,75, 2,98 Hz, 1H), 6,80 - 6,93 (3H), 7,03 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 8,10 Hz, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 3,471 min

CLEM: 404,2 (M+H)+

Ejemplo 26: (2S)-2-etoxi-3-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxipropanamida (Compuesto N.º 15).



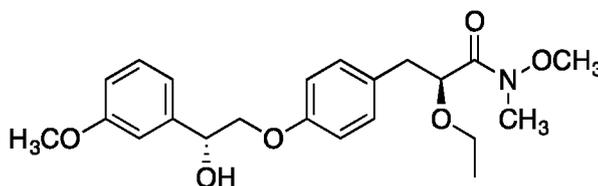
A una solución de (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}propanamida (172 mg, 0,444 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,00 ml) se añadió complejo de ácido fórmico-trietilamina (189 ul, 5:3, 1,33 mmol), seguido de (S,S)-Ts-DENEB (28,9 mg, 0,0444 mmol). La reacción se agitó y se controló por HPLC durante 4 horas, después se interrumpió con NaHCO₃ ac. saturado (1 ml) y la mezcla se purificó por inyección directa en un instrumento CombiFlash (columna C18Aq Gold de 15,5 g, gradiente de 0,1 % de TFA en MeCN:0,1 % de TFA en agua, recogida a 214 nM). Las fracciones deseadas se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se destiló azeotrópicamente en acetonitrilo hasta que ya no se observó más agua presente, después se secó al vacío para dar (2S)-2-etoxi-3-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxipropanamida (Compuesto N.º 15) (0,064 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,92 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 - 4,15 (3H), 5,11 (dd, J = 8,66, 3,17 Hz, 1H), 6,80 - 6,94 (3H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 8,88 (s a, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 3,279 min

CLEM: 412,1 (M+Na)+; 388,1 (M-H)-

Ejemplo 27: (2S)-2-Etoxi-3-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxi-N-metilpropanamida (Compuesto N.º 16).



Se disolvió (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-{4-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetoxi]fenil}-N-metilpropanamida (65 mg, 0,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,500 ml), se añadió (S,S)-Ts-DENEB (11 mg, 0,017 mmol), seguido de complejo de ácido fórmico y trietilamina (70 ul, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se controló por HPLC y después de 4 horas se consideró que estaba completa. La reacción se detuvo, se inactivó añadiendo NaHCO₃ ac. saturado (0,5 l) y se purificó por inyección directa en un instrumento CombiFlash RF (columna C18Aq Gold de 15,5 g, gradiente de 0,1 % de TFA en MeCN:0,1 % de TFA en agua, recogida a 214 nM). Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2S)-2-etoxi-3-{4-[(2R)-2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etoxi]fenil}-N-metoxi-N-metilpropanamida (Compuesto N.º 16) (0,042 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

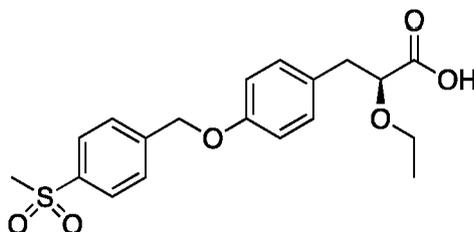
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,01 (t, J = 9,22 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,40 (t, J = 5,96 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 8,80, 3,03 Hz, 1H), 6,80 - 6,93 (3H), 7,03 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,10 Hz, 1H).

Tiempo de retención de la HPLC: 3,618 min

CLEM: 426,1 (M+Na)⁺; 404,0 (M+H)⁺

5

Ejemplo 28: Ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{[4-(metilsulfonil)bencil]oxi}fenil)propanoico.



10 Se disolvió (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (0,100 g, 0,420 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadió [4-(metilsulfonil)fenil]metanol (109 mg, 0,585 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta, después se añadió trifetilfosfina (165 mg, 0,630 mmol), seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (130 ul, 0,66 mmol). Después de 4 horas, la mezcla se diluyó con hexano (15 ml) para precipitar óxido de fenilfosfina. El filtrado se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con HCl ac. 1 N (25 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por CombiFlash Fi (columna de gel de sílice Gold de 12 g, gradiente de acetona:hexano, recogida a 220 nM). Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se concentraron al vacío para dar (2S)-2-etoxi-3-(4-{[4-(metilsulfonil)bencil]oxi}fenil)propanoato de etilo (0,170 g), que se llevó hacia adelante sin examen adicional.

20 Se disolvió (2S)-2-etoxi-3-(4-{[4-(metilsulfonil)bencil]oxi}fenil)propanoato de etilo (0,170 g, 0,418 mmol), preparado como se ha descrito anteriormente, en etanol (2 ml) y se añadió hidróxido sódico en agua (2 M, 1 ml, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta y se controló por HPLC. Cuando se interpretó que la reacción estaba completa (3 h), se concentró para proporcionar una pasta que se disolvió en agua (20 ml). La fase ac. se lavó con EtOAc (2 x 20 ml), se acidificó a pH = 1 con HCl ac. 1 N y se extrajo con éter (2 x 25 ml). Los extractos de éter combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto resultante se purificó usando un instrumento CombiFlash RF (columna de gel de sílice de 4 g, gradiente de acetona:hexano, recogida a 225 nM). Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se concentraron al vacío para dar ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{[4 (metilsulfonil)bencil]oxi}fenil)propanoico (0,021 g) en forma de un sólido de color marfil.

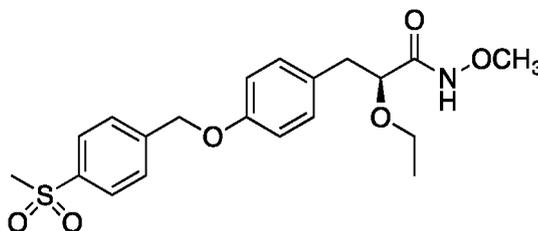
30 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,97 (m, 1H), 3,03 - 3,14 (4H), 3,47 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,07 (dd, *J* = 7,5, 4,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H).

Tiempo de retención de la HPLC: 3,449 min

35

CLEM: 401,3 (M+Na)⁺, 379,2 (M+H)⁺, 377,2 (M-H)⁻

Ejemplo 29: (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-(4-{[4-(metilsulfonil)bencil]oxi}fenil)propanamida (Compuesto N.º 9).



40

A una solución en agitación de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{[4-(metilsulfonil)bencil]oxi}fenil)propanoico (80 mg, 0,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (100 mg, 0,264 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,110 ml, 0,634 mmol) y cloruro de metoxiamonio (22,3 mg, 0,264 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante una noche. La mezcla se vertió en agua (15 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna Combiflash de fase inversa eluyendo con CH₃CN al 0-70 %/agua, recogida a 214 nm. Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-(4-{[4-(metilsulfonil)bencil]oxi}fenil)propanamida (Compuesto N.º 9) (50 mg) en forma de un aceite incoloro y transparente.

50

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,16 (t, *J* = 6,98 Hz, 3H), 2,90 (m, 1H), 3,01 - 3,19 (4H), 3,33 - 3,59 (2H),

3,67 (s, 3H), 4,01 (dd, J = 6,52, 3,91 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,38 Hz, 2H), 8,88 (s a, 1H).

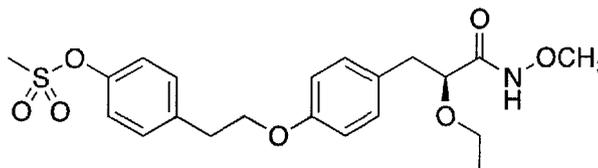
Tiempo de retención: 3,090 min

5

CLEM: 408,0 (M+H)+

Ejemplo 30 (comparativo): (2S)-2-Etoxi-N-metoxi-3-(4-{2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etoxi}fenil)propanamida (Compuesto N.º 10).

10



A una solución en agitación de Tesaglitazar (Aurora Building Blocks, A08.473.376) (200 mg, 0,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (242 mg, 0,637 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,266 ml, 1,53 mmol) y cloruro de metoxiamonio (53,8 mg, 0,637 mmol). La mezcla se dejó en agitación a re durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna Combiflash de fase inversa eluyendo con CH₃CN al 0-70 %/agua, recogida a 214 nm. Las fracciones apropiadas se identificaron por HPLC-EM, se combinaron y se repartieron entre NaHCO₃ saturado (150 ml) y EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar (2S)-2-etoxi-N-metoxi-3-(4-{2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etoxi}fenil)propanamida (Compuesto N.º 10) (54 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

15

20

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 (t, J = 6,98 Hz, 3H), 2,92 (m, 1H), 3,05 - 3,13 (3H), 3,15 (s, 3H), 3,50 (c, J = 7,05 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,05 (dd, J = 6,43, 3,91 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,75 Hz, 2H), 6,82 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 8,91 (s a, 1H).

25

Tiempo de retención de la HPLC: 3,559 min

30

CLEM: 438,0 (M+H)+

Ejemplo 31: ENSAYOS

Pueden realizarse ensayos útiles para evaluar las propiedades biológicas de los compuestos de fórmula I usando los siguientes métodos de ensayo.

35

Ensayos para medir la activación reducida del receptor PPAR_γ.

Mientras que se cree en general que la activación del receptor PPAR_γ es un criterio de selección para seleccionar moléculas que pueden tener farmacología antidiabética y sensibilizante a la insulina, la presente invención encuentra que la activación de este receptor debería ser un criterio de selección negativo. Las moléculas se elegirán de este espacio químico porque tienen activación de PPAR_γ reducida, no solo selectiva. Los compuestos óptimos tienen al menos una potencia reducida 10 veces en comparación con pioglitazona y menos de 50 % de la activación completa producida por rosiglitazona en ensayos realizados *in vitro* para la transactivación del receptor PPAR_γ. Los ensayos se realizan mediante una primera evaluación de las interacciones directas de las moléculas con el dominio de unión a ligando de PPAR_γ. Esto se puede realizar con un equipo de interacción comercial que mide la interacción directa mediante fluorescencia utilizando rosiglitazona como control positivo.

40

45

La unión a PPAR_γ se mide mediante un ensayo de unión competitiva de TR-FRET utilizando el ensayo de unión competitiva a PPAR_γ de TR-FRET LanthaScreen™ de Invitrogen (Invitrogen n.º 4894). Este ensayo utiliza un anticuerpo marcado con terbio anti GST para marcar el dominio de unión a ligando (LBD) de PPAR_γ humano etiquetado con GST. Un trazador de ligando pan-PPAR de molécula pequeña fluorescente se une al LBD provocando transferencia de energía del anticuerpo al ligando lo que da lugar a una relación TR-FRET alta. La unión competitiva por ligandos de PPAR_γ desplaza el trazador del LBD lo que provoca una señal de FRET menor entre el anticuerpo y el trazador. La relación TR-FRET se determina leyendo la emisión de fluorescencia a 490 y 520 nm utilizando un lector de placas Synergy2 (BioTek).

50

55

También se midió la capacidad de los compuestos de la presente invención para unirse a PPAR_γ utilizando un ensayo de unión comercial (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) que mide la capacidad de los compuestos de prueba para unirse con el complejo PPAR-LBD/Fluormone PPAR Green. Estos ensayos se realizan en tres ocasiones utilizando cada ensayo pocillos duplicados a cada concentración de compuesto ensayado. Los datos son el promedio y el ETM

60

de los valores obtenidos de los tres experimentos. Se puede utilizar rosiglitazona o pioglitazona como control positivo en cada experimento. Los compuestos se añadieron a las concentraciones mostradas, que variaron de 0,1 a 100 micromolar.

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

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

Glucosa, insulina y triglicéridos en ratones KKA γ diabéticos tratados con compuestos ilustrativos de la presente invención.

- 25 La farmacología sensibilizante a la insulina y antidiabética se mide en los ratones KKA γ como se ha indicado anteriormente [Hofmann, C., Lomez, K. y Colca, J.R. (1991). Glucose transport deficiency corrected by treatment with the oral antihyperglycemic agent Pioglitazone. *Endocrinology*, 129: 1915-1925]. Los compuestos se formulan en carboximetilcelulosa sódica al 1 % y Tween 20 al 0,01 % y se dosifican diariamente mediante sonda oral. Después de
30 4 días de tratamiento una vez al día, se toman muestras de sangre del seno retroorbitario y se analizan para detectar glucosa, triglicéridos e insulina como se describe en Hofmann *et al.* Las dosis de compuestos que producen al menos 80 % de la reducción máxima de glucosa, triglicéridos e insulina no aumentarán significativamente la expresión de un P2 en el hígado de estos ratones.

- Los compuestos se formularon mediante suspensión y se dosificaron por vía oral a ratones KKA γ a 93 mg/kg durante
35 4 días. Los compuestos se disolvieron primero en DMSO y después se colocaron en una suspensión acuosa que contenía DMSO al 7-10 %, metilcarboxilcelulosa de sodio al 1 % y Tween 20 al 0,01 %. El quinto día, los ratones se mantuvieron en ayunas y se obtuvieron muestras de sangre aproximadamente 18 horas después de la última dosis. Los parámetros se midieron mediante métodos de ensayo convencionales. Los datos son la media y ETM N = 6-12 ratones.

40

Diferenciación de TAP.

- Se aíslan precursores de TAP del cuerpo adiposo interescapular de ratones normales o diabéticos y se cultivan *in vitro*
45 como se describe a continuación basándose en las modificaciones citadas en Petrovic N, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295: E287-E296, 2008.

- Los cuerpos adiposos de grasa parda se agrupan y se pican, se digieren durante 45 minutos en tampón de aislamiento que contiene colagenasa al 0,15 % (peso/volumen). La suspensión celular se filtra a través de un filtro de nailon de 100 μ m y se centrifuga a 200 x g durante 5 minutos. El sedimento que contiene los preadipocitos se resuspende en
50 1,2 ml/animal de DMEM que contiene FBS al 10 %, HEPES 10 mM, 25 μ g/ml de ascorbato de sodio, 100 U/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomina. Los preadipocitos resuspendidos se distribuyen en placas de 6 pocillos y se cultivan a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 10 % en aire con 80 % de humedad. El medio se cambia el primer día y después cada dos días hasta la confluencia.

- 55 Después, las células se tratan con los compuestos o las sales de compuestos que se ensayan para detectar la diferenciación de TAP. Este tratamiento puede realizarse simultáneamente con, después o antes de estrategias para aumentar los nucleótidos cíclicos intracelulares. El desarrollo del fenotipo de TAP se evalúa mediante la medición directa de la proteína desacoplante 1 (UCP1), que es emblemática de las células adiposas pardas.

- 60 Después del tratamiento de las células, se aspira el medio de cultivo, se aclara con PBS y se lisa con tampón de KHM que contiene Igepal CA-630 al 1 % y un cóctel inhibidor de proteasa. El lisado se centrifuga a 8.000 x g durante 5 minutos (4 °C), se recoge el sobrenadante que contiene el lisado celular y se analiza la proteína total utilizando el método BCA. Se procesan 20 μ g/carril de lisado celular en geles de Tris glicina al 10-20 % en condiciones reductoras y las proteínas se transfieren a membranas de PVDF. Se realiza transferencia de Western utilizando anticuerpo
65 policlonal primario UCP1, un anticuerpo secundario conjugado con HRP y se capturan imágenes utilizando reactivos de quimioluminiscencia mejorados y película de captura de imágenes. Se realiza densitometría en las películas

escaneadas usando software ImageJ y se analiza usando software GraphPad Prism.

Ensayo de reticulación de la unión competitiva a membrana mitocondrial

5 Se sintetizó un reticulador de la fotoafinidad acoplado un análogo de ácido carboxílico de pioglitazona con un grupo p-azido-bencilo que contiene etilamina como en Amer. J. Physiol 256: E252-E260. El reticulador era un transportador yodado libre que utiliza una modificación del procedimiento del Iodogen (Pierce) y se purificó utilizando cromatografía en columna abierta (PerkinElmer). La reticulación específica se define como el marcaje que es evitado por la presencia de un fármaco competidor. Se realizan ensayos de unión competitiva en Tris 50 mM, pH 8,0. Todas las reacciones de reticulación se realizan por triplicado utilizando 8 concentraciones de competidor que varían de 0 a 25 μ M. Cada tubo de reacción de reticulación contiene 20 μ g de membranas de hígado de rata enriquecidas con mitocondrias en bruto, 0,1 μ Ci de 125I-MSDC-1101 y \pm fármaco competidor con una concentración final de DMSO al 1 %. La reacción de ensayo de unión se sometió a nutación a temperatura ambiente en oscuridad durante 20 minutos y se detuvo mediante exposición a 180.000 μ Julios. Tras la reticulación, las membranas se sedimentaron a 20.000 x g durante 5 minutos, el sedimento se resuspendió en un tampón de muestras de Laemmli que contenía BME al 1 % y se procesó en geles de Tricina al 10-20 %. Tras la electroforesis, los geles se secaron al vacío y se expusieron a película Kodak BioMax MS a -80 °C. Se cuantificó la densidad de las bandas de autorradiografía marcadas específicamente resultantes utilizando el software ImageJ (NIH) y se determinaron los valores de CI_{50} mediante análisis no lineal utilizando GraphPad PrismTM.

20 Se proporcionan a continuación en la tabla 2 datos para cada uno de los ensayos realizados con el compuesto de fórmula I:

Tabla 2: Datos de ensayo para compuestos de fórmula I.

Compuesto	CI_{50} de PPAR γ (μ M)	TAP ¹ (3 mM)	TAP ¹ (10 mM)	Glucosa ² (T/C media)	Triglicéridos ² (T/C media)	Insulina ² (T/C)
Mitoglitazona	26,6	-	-	-	-	-
Rosiglitazona	0,125	-	-	-	-	-
1	58,9	1,06	1,18	-	-	-
2	>100	0,91	1,01	-	-	-
3	>250	0,85	0,95	-	-	-
4	27,7	0,92	1,0	-	-	-
5	>250	0,94	1,0	0,97	-	-
6	>195	0,2	0,83	0,55	-	-
7	11,8	0,87	0,94	-	-	-
8	98,5	0,7	1,0	-	-	-
9	>250	0,4	0,63	-	-	-
11	30,5	0,83	0,9	-	-	-
12	164,3	1,11	1,16	0,49	-	-
13	61,4	1,16	1,0	0,59	-	-
14	>250	0,99	1,04	0,76	-	-
15	>200	0,73	0,98	-	-	-
16	190,8	0,73	0,92	-	-	-
17	27,7	0,56	0,53	-	-	-
18	>250	0,71	0,76	-	-	-
19	>250	0,35	0,69	-	-	-

¹ Estos datos se proporcionan como T/C en donde el compuesto de control es 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)-2-oxoetoxi)bencil)tiiazolidina-2,4-diona para cada una de las concentraciones probadas.

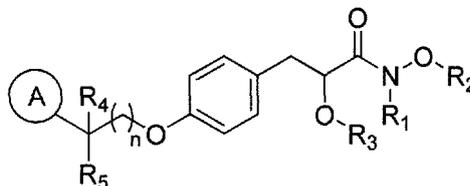
² Los datos de T/C son la actividad del compuesto de prueba que se normaliza con respecto a la actividad del vehículo.

25

Se observa que "-" en la tabla 2 indica que no hay datos disponibles.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

I

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

10 cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C₃₋₆, heterocicloalifático de 3-8 miembros, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo de 5-10 miembros, -CH₂-cicloalifático C₃₋₆, -CH₂-heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo,

15 o R₁ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

18 R₃ es -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo; cada uno de R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre -H, -OH, -NH₂, -NHC(O)R₇, -NHC(O)OR₇, -NHS(O)₂R₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -CH₂OR₇, -CH₂N(R₇)₂, -alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH,

20 o R₄ y R₅ forman juntos oxo o =N-O-R₇;

el anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆;

25 cada R₆ es independientemente halo, -H, -CN, -OR₇, -NO₂, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -S(O)₂R₇ o -C(O)R₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH;

cada R₇ es independientemente -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo; y n es 0 o 1.

30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es -H o -alquilo C₁₋₆.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R₂ es -H, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C₃₋₆ o heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo.

35

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R₂ es -H o -alquilo C₁₋₆.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R₃ es -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo.

40

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R₃ es metilo o etilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que uno de R₄ y R₅ es H y el otro se selecciona independientemente entre -H u -OH, R₄ y R₅ forman juntos oxo, o R₄ y R₅ son ambos -H.

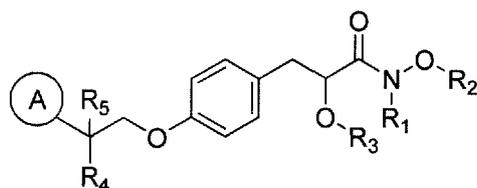
45

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆, o piridinilo opcionalmente sustituido con 1-3 de R₆.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R₇ es metilo, etilo o propilo.

50

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula II:

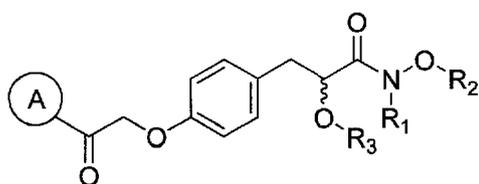


II

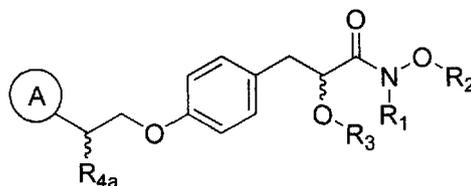
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente entre -H, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, -cicloalifático C_{3-6} , heterocicloalifático de 3-8 miembros, $-CH_2$ -arilo, $-CH_2$ -heteroarilo de 5-10 miembros, $-CH_2$ -cicloalifático C_{3-6} , $-CH_2$ -heterocicloalifático de 3-8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo,
- 10 o R_1 y R_2 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, de 5-8 miembros que incluye un átomo de N, un átomo de O y hasta 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;
- R_3 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo, -OH o fenilo;
- 15 cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre -H, -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, -alquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH,
- o R_4 y R_5 forman juntos oxo o $=N-O-R_7$;
- el anillo A es un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-3 de R_6 ;
- 20 cada R_6 es independientemente halo, -H, -CN, $-OR_7$, $-NO_2$, -alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, $-S(O)_2R_7$ o $-C(O)R_7$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH; y
- cada R_7 es independientemente -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} o fenilo.

- 25 11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula IIa o Fórmula IIb:



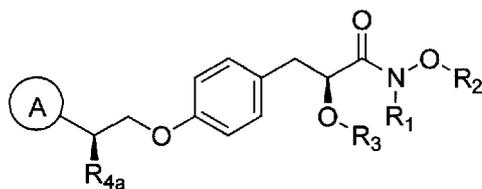
IIa



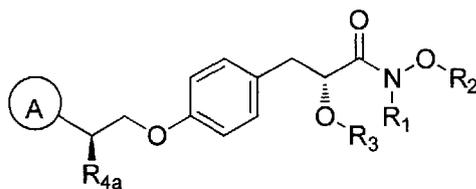
IIb

- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en las que R_{4a} se selecciona independientemente entre -OH, $-NH_2$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)OR_7$, $-NHS(O)_2R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-CH_2OR_7$, $-CH_2N(R_7)_2$, -alquilo C_{1-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre halo u -OH.

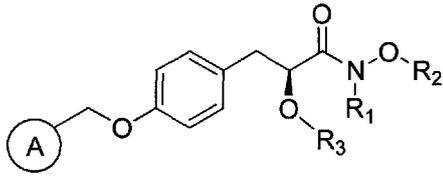
- 35 12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto de Fórmula IIb-1 es un compuesto de Fórmula IIb-1a, IIb-1b, IIb-1c o IIb-1d, IIb-3 o IIb-4:



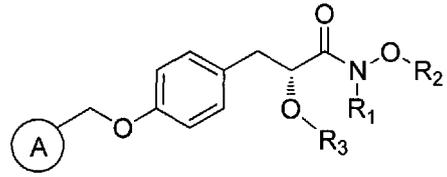
IIb-1a



IIb-1b



IIIb-1



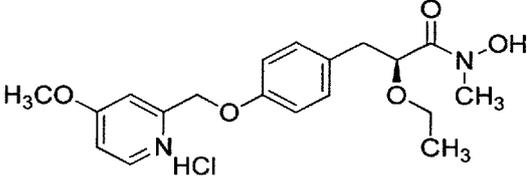
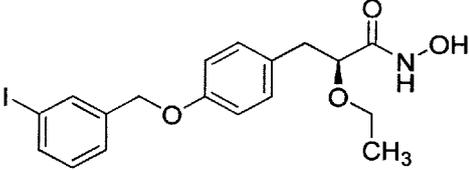
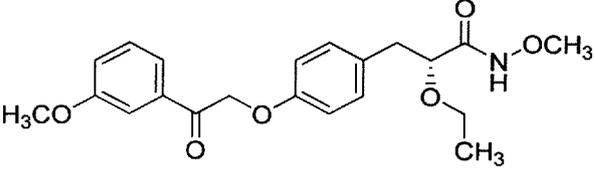
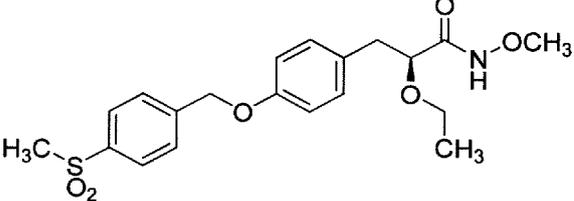
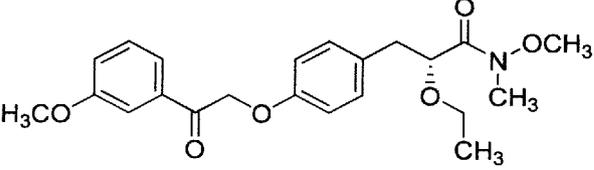
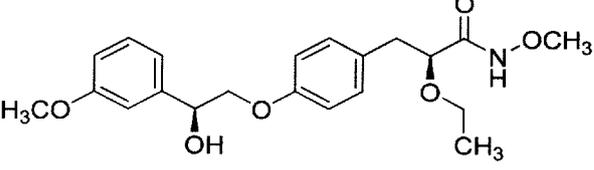
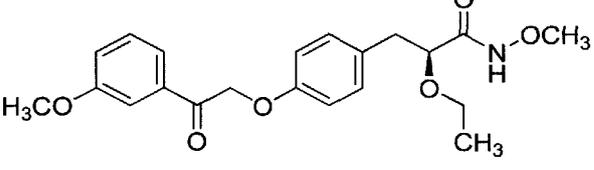
IIIb-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

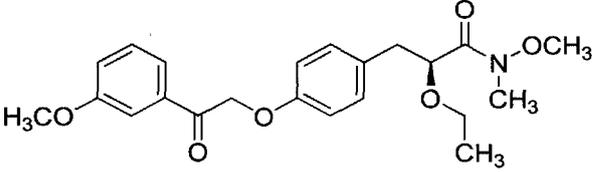
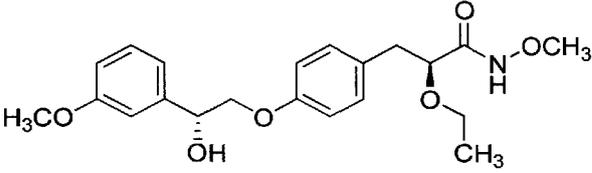
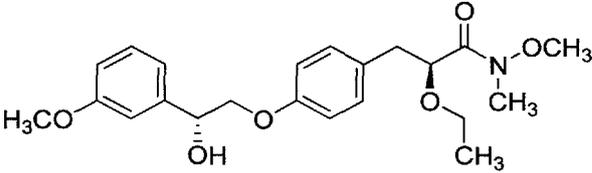
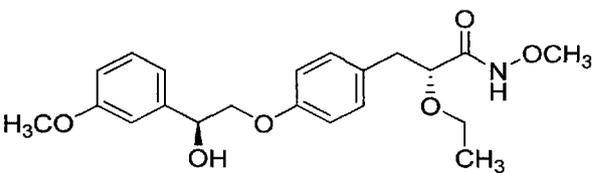
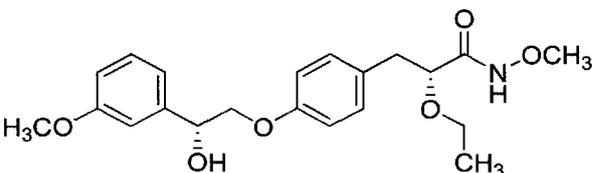
5 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre

Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	

(continuación)

Compuesto	Estructura
6	
7	
8	
9	
11	
12	
13	

(continuación)

Compuesto	Estructura
14	
15	
16	
17	
18	
19	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 18. Una composición farmacéutica para su uso en el retardo de la aparición, la reducción de los síntomas o el tratamiento de un trastorno mediado por metabolismo que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 17.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en donde el trastorno mediado por metabolismo se selecciona de diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, hipertensión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o cualquier combinación de las mismas.