



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 783**

51 Int. Cl.:

**C07C 323/52** (2006.01)

**C07C 323/61** (2006.01)

**C07C 275/34** (2006.01)

**C07C 271/56** (2006.01)

**A61K 31/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03773302 .9**

96 Fecha de presentación : **17.10.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1554240**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54 Título: **Tetralina e indano sustituidos y su utilización.**

30 Prioridad: **21.10.2002 US 420026 P**  
**15.08.2003 US 495788 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.09.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.09.2009**

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es: **Chen, Xiaoli;**  
**Demarest, Keith, T.;**  
**Lee, Jung;**  
**Matthews, Jay, M. y**  
**Rybczynski, Philip**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 325 783 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

Tetralina e indano sustituidos y su utilización.

5 **Campo de la invención**

La invención muestra derivados de tetralina e indano sustituidos, composiciones que los contienen, y estos compuestos para su uso en terapia.

10 **Antecedentes**

Un miembro de la familia de receptores nucleares, un grupo de factores de transcripción activados por ligandos, el receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR alfa) es un factor de transcripción necesario que regula los genes relacionados con el metabolismo de ácidos grasos y la acción de la insulina.

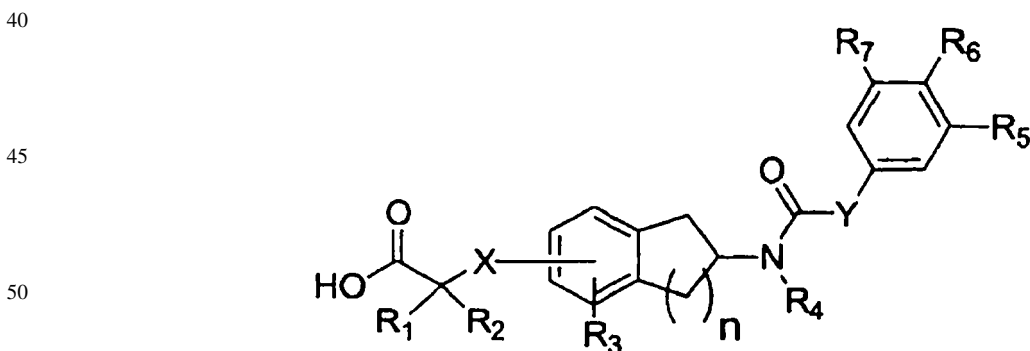
Los receptores de PPAR alfa se encuentran predominantemente en el hígado. Los genes regulados por PPAR alfa incluyen enzimas implicadas en la beta-oxidación de ácidos grasos, la proteína transportadora de ácidos grasos del hígado, y apo A1, un importante componente de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los agonistas de PPAR alfa de alta afinidad, selectivos incrementan la oxidación de ácidos grasos hepáticos, que a su vez disminuyen los triglicéridos circulantes y los ácidos grasos libres. La reducción de triglicéridos circulantes puede mediar el descenso observado, o la mejora, de la resistencia a la insulina en animales resistentes a la insulina o diabéticos cuando se tratan con agonistas de PPAR alfa. Semejante tratamiento en modelos animales de obesidad está asociado con pérdida de peso. Conocidos como tratamientos para la hiperlipidemia, los fibratos son agonistas débiles de PPAR alfa.

Los ejemplos de los agonistas conocidos de PPAR alfa diferentemente útiles para la hiperlipidemia, la diabetes, o la aterosclerosis incluyen fibratos tales como fenofibrato (Fournier), gemfibrozil (Parke-Davis/Pfizer, Milan, Watson), clofibrato (Wyet-Ayerst, Novofarm), bezafibrato, y ciprofibrato y ureidofibratos tales como GW 7647, GW 9578, y GW 9820 (GlaxoSmithKline). Los antagonistas duales de PPAR alfa/gamma útiles como sensibilizadores a la Insulina incluyen ragaglitazar (Novo Nordisk), tesaglitazar (AstraZeneca), y GW 409544 (GlaxoSmithKline/Ligand Pharmaceuticals).

En EP-A-0 399 422 se describen derivados de benzocicloalcano que se menciona que tienen una potente actividad inhibidora de la acil-CoA:colesterol acil transferasa (ACAT).

35 **Resumen**

La invención muestra los compuestos de fórmula (I) siguientes:



55 **Fórmula (I)**

60 o una de sus sales, ésteres C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o amidas C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> farmacéuticamente aceptables, donde

cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH(CO)R<sub>8</sub>, o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, donde cada uno de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, y R<sub>8</sub> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de carbono al que están anclados son cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

65 m está entre 1 y 6;

n es 1 o 2;

## ES 2 325 783 T3

X es O o S; donde X está en la posición 5 o 6 cuando n es 1; y donde X está en la posición 6 o 7 cuando n es 2;

R<sub>3</sub> es H, fenilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)tio, halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, NHCOR<sub>10</sub>, CONHR<sub>10</sub>; y COOR<sub>10</sub>; y R<sub>3</sub> está en orto o meta respecto a X;

R<sub>4</sub> es H o -(alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)R<sub>15</sub>, donde R<sub>15</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> [di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)amino](alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)acilo)(alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilenos C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o alquilenos C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, donde R<sub>4</sub> tiene no más de 9 átomos de carbono; R<sub>4</sub> puede ser también -(alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)R<sub>15</sub> donde R<sub>15</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenil-O-, fenil-S-, o heterociclilo de 5 o 6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

Y es NH, NH-CH<sub>2</sub>, u O;

cada uno de R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, ciano, nitro, COR<sub>11</sub>, COOR<sub>11</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, hidroxil, fenilo, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

R<sub>6</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, ciano, nitro, COR<sub>13</sub>, COOR<sub>13</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, hidroxil, fenilo, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

además, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> o R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se pueden tomar juntos para formar un radical divalente, saturado o insaturado, seleccionado entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, y (CH<sub>1-2</sub>)<sub>p</sub>N(CH<sub>1-2</sub>)<sub>q</sub>,

p es 0-2 y q es 1-3, donde la suma (p + q) es al menos 2;

cada uno de R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada uno de R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

donde cada uno de los radicales hidrocarbilo y heterocarbilo anteriores puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionado independientemente entre F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxil, nitro, ciano, y metoxil.

La invención también muestra composiciones que incluyen uno o más compuestos de fórmula (I) y un portador o excipiente farmacéutico.

Estas composiciones siguientes pueden incluir agentes farmacéuticamente activos adicionales, tales como agentes hipolipemiantes o agentes reductores de la presión sanguínea, o ambos.

Otro aspecto de la invención incluye los compuestos o composiciones descritos para prevenir, tratar, o inhibir el progreso de una enfermedad mediada por PPAR alfa. Los ejemplos de las enfermedades mediadas por PPAR alfa incluyen la dislipidemia y la aterosclerosis. La dislipidemia incluye hipertriglicéridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta, e hipocolesterolemia HDL. Por ejemplo, la dislipidemia puede ser una o más de las siguientes: HDL bajos (< 35 o 40 mg/dl), triglicéridos altos (> 200 mg/dl), y LDL altos (> 150 mg/dl).

Las características y ventajas adicionales de la invención resultarán evidentes del examen detallado, los ejemplos, y reivindicaciones siguientes.

### Descripción detallada

La invención muestra los compuestos descritos en la presente memoria y de fórmula (I) en la sección Resumen y las composiciones que los contienen.

De acuerdo con un aspecto de la invención, los compuestos o composiciones se pueden asociar con mejoras (p. ej., descenso) en la extensión, duración, o grado del edema o la ganancia de peso asociada normalmente a otras terapias existentes, tales como, por ejemplo, agonistas de PPAR gamma. Es deseable la terapia que está asociada con la pérdida de peso, o que es al menos neutra con respecto al peso. Un descenso del grado de ganancia de peso o del edema, o una pérdida de peso real, generalmente mejora la salud y el confort global del paciente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos o composiciones pueden ser para el tratamiento de la dislipidemia y de una forma de resistencia a la insulina, el deterioro de la tolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia, o la diabetes de Tipo II (temprana, intermedia, o de fase tardía), opcionalmente con uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Los pacientes diabéticos pueden tener también algún grado de dislipidemia. La dislipidemia incluye hipertriglicéridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta, e hipocolesterolemia HDL. Por ejemplo, la dislipidemia puede ser una o más de los siguientes: HDL bajos (< 35 mg/dl para hombres, o < 39 mg/dl para mujeres), triglicéridos altos (> 200 mg/dl), y LDL altos (>150 mg/dl). Los compuestos preferidos de la invención son agonistas potentes de PPAR alfa que proporcionan efectos tales como la elevación de niveles en suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL), mejora de niveles de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y disminución de niveles de triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL), moléculas aterogénicas, y/o ácidos grasos libres (FFA). Tales efectos son ventajosos para la salud cardiovascular, para prevenir o inhibir el progreso de la aterosclerosis

o de la enfermedad arterial coronaria (EAC). Por lo tanto es deseable reducir los niveles de triglicéridos y LDL, elevar los niveles de HDL, y reducir el colesterol total, por ejemplo, dentro de los parámetros de los intervalos generalmente aceptados para estos componentes.

5 Un objeto de la invención es el suministro de un agonista de PPAR alfa sencillo para el tratamiento de la dislipidemia y de una enfermedad mediada por PPAR alfa (tal como diabetes, resistencia a la insulina, deterioro de la tolerancia a la glucosa, o hiperinsulinemia).

10 Otro objeto de la invención es un agonista selectivo de PPAR alfa que es útil para (a) tratar, prevenir, o inhibir el progreso de la dislipidemia y de una enfermedad mediada por PPAR alfa (tal como la diabetes, la resistencia a la insulina, el deterioro de la tolerancia a la glucosa, o la hiperinsulinemia); (b) mejorar (p. ej., reducir) la glucosa en suero; (c) mejorar la tolerancia a la glucosa; (d) mejorar los niveles de insulina en suero; (e) mejorar la sensibilidad a la insulina; (f) mejorar (p. ej., reducir) los niveles de triglicéridos en suero; (g) reducir los niveles de LDL; (h) aumentar los niveles de HDL; (i) reducir los niveles de colesterol total; o (j) cualquier combinación de las anteriores.

15 La invención se describe adicionalmente más abajo.

#### A. Términos

20 Los siguientes términos se definen más abajo y mediante su uso a lo largo de esta descripción.

“Alquilo” incluye hidrocarburos de cadena lineal y ramificados con al menos un hidrógeno eliminado para formar un grupo radical. Los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etcétera. Alquilo incluye cicloalquilo, tales como 25 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

“Alquenilo” incluye los radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificados anteriores con al menos un enlace doble carbono-carbono ( $sp^2$ ). Los alquenos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, hexa-2,4-dienilo, etcétera. Los radicales 30 hidrocarbonados que tienen una mezcla de enlaces dobles y enlaces triples, tales como 2-penten-4-inilo, están agrupados como alquinilos en la presente memoria. Alquenilo incluye cicloalquenilo. En la invención están incluidas las formas *cis* y *trans* o (E) y (Z).

“Alquinilo” incluye los radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificados anteriores con al menos enlace triple carbono-carbono ( $sp$ ). Los alquinilos incluyen etinilo, propinilos, butinilos, y pentinilos. Los radicales hidrocarbonados que tienen una mezcla de enlaces dobles y enlaces triples, tales como 2-penten-4-inilo, están agrupados como alquinilos en la presente memoria. Los alquinilos no incluyen cicloalquinilo.

“Alcoxi” incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado con un oxígeno terminal que conecta el grupo alquilo al resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi etcétera. “Aminoalquilo”, “tioalquilo”, y “sulfonilalquilo” son análogos a alcoxi, remplazando el átomo de oxígeno terminal de alcoxi, respectivamente, por NH (o NR), S, y  $SO_2$ . Heteroalquilo incluye alcoxi, aminoalquilo, tioalquilo, etcétera.

“Ariilo” incluye fenilo, naftilo, bifenililo, tetrahidronaftilo, indenilo, etcétera, cualquiera de los cuales puede estar 45 sustituido opcionalmente.

“Heterociclilo” incluye anillos aromáticos y no aromáticos que tienen átomos de carbono y al menos un heteroátomo (O, S, N) o radical heteroatómico ( $SO_2$ , CO, CONH, COO) en el anillo. A no ser que se indique de otro modo, un radical heterocíclico puede tener una valencia que lo conecta al resto de la molécula a través un átomo de carbono, tal como 3-furilo o 2-imidazolilo, o a través de un heteroátomo, tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. Preferiblemente un heterociclilo monocíclico tiene entre 5 y 7 átomos anulares, o entre 5 y 6 átomos anulares; puede haber entre 1 y 5 heteroátomos o radicales heteroatómicos en el anillo, y preferiblemente entre 1 y 3, o entre 1 y 2. Un heterociclilo puede ser saturado, insaturado, aromático (p. ej., heteroarilo), no aromático, o fusionado.

55 Heterociclilo también incluye anillos fusionados, p. ej., bicíclicos, tales como los condensados opcionalmente con un anillo aromáticos de cinco o seis miembros carbocíclicos o heterocíclicos. Por ejemplo, “heteroarilo” incluye un anillo heteroaromático de seis miembros sustituido opcionalmente que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno condensados con un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico de cinco o seis miembros. Dicho anillo aromático de cinco o seis miembros heterocíclico condensado con dicho anillo aromático de cinco o seis miembros puede contener 60 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno cuando es un anillo de seis miembros, o 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre cuando es un anillo de cinco miembros.

Los ejemplos de los heterociclilos incluyen tiazolilo, furilo, tienilo, piranilo, isobenzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, furazanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, y morfolinilo. Por ejemplo, los radicales heterociclilo o heterocíclicos preferidos incluyen morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piridilo, ciclohexilimino, tienilo, y más preferiblemente, piperidilo o morfolinilo.

## ES 2 325 783 T3

Los ejemplos que ilustran heteroarilo son tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo.

“Acilo” hace referencia a un radical carbonilo anclado a un átomo de hidrógeno (es decir, un grupo formilo) o a una cadena alquímica o alquénica, o a heterocíclico.

“Halo” o “halógeno” incluye flúor, cloro, bromo, y yodo, y preferiblemente flúor o cloro como sustituyente en un grupo alquilo, con uno o más átomos de halógeno, como trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilitio, difluorometoxi, o fluorometilitio.

“Alcanodiilo” o “alquilenlo” representa radicales alcano divalentes de cadena lineal o ramificada tales como, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno.

“Alquenodiilo” representa, de manera análoga a lo anterior, radicales alqueno divalentes de cadena lineal o ramificada tales como, por ejemplo, propenileno, butenileno, pentenileno o hexenileno. En tales radicales, el átomo de carbono que se conecta al nitrógeno preferiblemente no debe ser insaturado.

“Aroilo” hace referencia a un radical carbonilo anclado a un grupo arilo, donde arilo tiene las definiciones proporcionadas antes. En concreto, benzoilo es fenilcarbonilo.

Como se ha definido en la presente memoria, dos radicales, junto con el átomo o los átomos a los que están anclados pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 7, 5 a 7, o 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático. Dichos anillos se pueden definir como antes en la sección Resumen de la Invención. Los ejemplos concretos de tales anillos se encuentran a continuación en la sección siguiente.

“Las sales, ésteres, y amidas farmacéuticamente aceptables” incluyen sales carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres, y amidas que tienen una razón beneficio/riesgo razonable, farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación, o respuesta alérgica indebidas. Estas sales, ésteres, y amidas pueden ser, por ejemplo, sales, ésteres, y amidas heterocíclicos aromáticos alquílicos  $C_1-C_8$ , cicloalquílicos  $C_3-C_8$ , arílicos, heteroarílicos  $C_2-C_{10}$ , o no aromáticos  $C_2-C_{10}$ . Las sales, los ácidos libres, y los ésteres son más preferibles que las amidas en el grupo carboxilato/ácido carboxílico terminal de la izquierda de la fórmula (I). Las sales representativas incluyen hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, y laurilsulfonato. Estas pueden incluir cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio, y magnesio, así como cationes amonio, amonio cuaternario, amina no tóxicos tales como tetrametilamonio, metilamina, trimetilamina, y etilamina. Véase ejemplo, S.M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 que se incorpora en la presente memoria como referencia. Las amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención incluyen las derivadas de amoníaco, alquil( $C_1-C_6$ )aminas primarias y di(alquil  $C_1-C_6$ )aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen radicales anulares heterocíclicos o heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas están derivadas de amoníaco, alquil( $C_1-C_3$ )aminas primarias, y di(alquil  $C_1-C_2$ )aminas. Los ésteres farmacéuticamente aceptables representativos de la invención incluyen ésteres alquílicos  $C_1-C_7$ , cicloalquílicos  $C_5-C_7$ , fenílicos, y fenilalquílicos  $C_1-C_6$ . Los ésteres preferidos incluyen los ésteres metílicos y etílicos.

“Paciente” o “sujeto” incluyen mamíferos tales como seres humanos y animales (perros, gatos, caballos, ratas, conejos, ratones, primates no humanos) que necesiten observación, experimentación, tratamiento o prevención con relación a la enfermedad o condición relevante. Preferiblemente, el paciente o sujeto es un ser humano.

“Composición” incluye un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas así como cualquier producto que resulte de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que logra la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina y otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la condición o trastorno que esté siendo tratado.

Los hidrocarbilos incluyen radicales monovalentes que contienen carbono e hidrógeno tales como alquilo, alquenilo, alquínilo, cicloalquilo, y cicloalquénilo (ya sea aromático o insaturado), así como radicales divalentes (o multivalentes) correspondientes tales como alquilenlo, alquenileno, fenileno, etcétera. Los heterocarbilos incluyen radicales monovalentes y divalentes (o multi-valentes) que contienen carbono, opcionalmente hidrógeno, y al menos un heteroátomo. Los ejemplos de heterocarbilos monovalentes incluyen acilo, aciloxi, alcoxiacilo, heterocíclico, heteroarilo, aroilo, benzoilo, dialquilamino, hidroxialquilo, etcétera.

En tercer lugar, sólo se desean compuestos estables. Por ejemplo, cuando hay un grupo  $NR_{11}R_{12}$ , y R puede ser un grupo alquenilo, el enlace doble tiene al menos un carbono eliminado del nitrógeno para evitar la formación de

## ES 2 325 783 T3

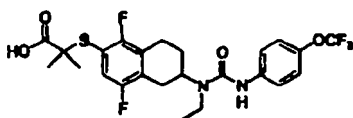
enaminas. De un modo similar, cuando  $-(CH_2)_p-N-(CH_2)_q-$  puede ser insaturado, el átomo o los átomos de hidrógeno apropiados se incluyen u omiten, como se muestra en  $-(CH_2)-N=(CH)-(CH_2)-$  o  $-(CH_2)-NH-(CH)=(CH)-$ .

Los compuestos de la invención se describen adicionalmente en la siguiente sección.

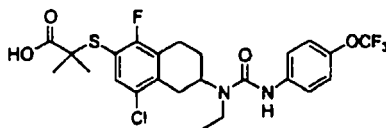
### B. Compuestos

La presente invención muestra composiciones que contienen los compuestos de fórmula (I) como se describe en la sección Resumen anterior. Los ejemplos incluyen los compuestos donde: (a) uno de  $R_1$  y  $R_2$  es metilo o etilo; (b) donde cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  es metilo; (c)  $R_1$  y  $R_2$  tomados juntos son ciclobutilo o ciclopentilo; (d)  $R_3$  es H; (e)  $R_4$  es H o alquilo  $C_2-C_7$ ; (f)  $R_4$  es H o alquilo  $C_2-C_5$ ; (g)  $R_4$  es etilo; (h)  $R_4$  es H; (i)  $n$  es 1; (j)  $n$  es 2; (k)  $Y$  es  $NHCH_2$ ; (l)  $Y$  es  $NH$ ; (m)  $X$  es S; (n)  $X$  es O; (o) al menos uno de  $R_5$  y  $R_7$  es H; (p)  $R_6$  es alquilo  $C_1-C_4$ , halometoxi, o halotiometoxi; (q)  $R_6$  es t-butilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorotiometoxi, difluorometoxi, o dimetilamino; (r)  $R_3$  es H,  $R_4$  es alquilo  $C_2-C_7$ , e  $Y$  es  $NH$ ; (s)  $R_4$  es alquilo  $C_2-C_5$ ; (t)  $R_6$  es ciclopropilmetilo, isopropilo, isobutilo, metiletilamino, o dietilamino; (u) el enantiómero (S) de la posición C-2 del indano o la tetralina; (v) el enantiómero (R) de la posición C-2 del indano o la tetralina; (w) donde  $R_{15}$  es alquilo  $C_1-C_7$ , [di(alquil  $C_1-C_2$ )amino](alquilenos  $C_1-C_6$ ), [alcoxi ( $C_1-C_3$ )acilo](alquilenos  $C_1-C_6$ ), alcoxi  $C_1-C_6$ , alquilenos  $C_3-C_7$ , o alquilenos  $C_3-C_8$ ; (x)  $R_6$  es trifluorometiltio o trifluorometoxi; o (y) combinaciones de lo anterior.

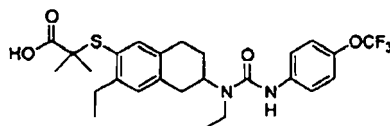
Los compuestos preferidos adicionales incluyen:



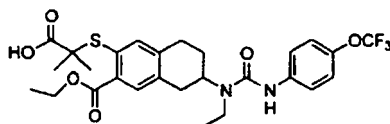
Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-1,4-difluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico



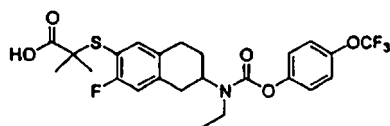
Ácido 2-{4-cloro-6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-1-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico



Ácido 2-{3-etil-6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico



Éster etílico de ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etilsulfanil)-7-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico



Ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxifenoxycarbonyl)-amino]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

## ES 2 325 783 T3

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-hidroxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Ácido 2-{6-[4-aminofenil]-1-etil-ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Los compuestos más preferidos se seleccionan entre:

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; y

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico.

### *Compuestos Relacionados*

La invención proporciona los compuestos descritos e íntimamente relacionados, las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos, tales como las sales, los ésteres, las amidas, los ácidos, los hidratos o sus formas solvatadas; las formas enmascaradas o protegidas; y las mezclas racémicas, o las formas enantioméricamente u ópticamente puras. Los compuestos relacionados también incluyen compuestos de la invención que han sido modificados para que sean detectables, p. ej., marcados isotópicamente con  $F^{18}$  para su uso como sonda en la tomografía de emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT).

La invención también incluye los compuestos descritos que tienen uno o más grupos funcionales (p. ej., hidroxilo, amino, o carboxilo) enmascarados por un grupo protector. Véase, p. ej., Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., (1999) John Wiley & Sons, NY. Algunos de estos compuestos enmascarados o protegidos son farmacéuticamente aceptables; otros serán útiles como intermedios. Los intermedios sintéticos y los procedimientos descritos en la presente memoria, y sus mínimas modificaciones, se encuentran también dentro del alcance de la invención.

### *Grupos protectores de hidroxilo*

La protección para el grupo hidroxilo incluye éteres metílicos, éteres metílicos sustituidos, éteres etílicos sustituidos, éteres bencílicos sustituidos, y éteres silílicos.

### *Éteres Metílicos Sustituidos*

Los ejemplos de los éteres metílicos sustituidos incluyen metoximetílico, metiltiometílico, t-butiltiometílico, benciloximetílico, p-metoxibenciloximetílico, (4-metoxifenoxi)metílico, t-butoximetílico.

### *Éteres Etílicos Sustituídos*

Los ejemplos de los éteres etílicos sustituidos incluyen 1-etoxietílico, 1-metil-1-metoxietílico, 1-metil-1-bencilo-  
xietílico, 2,2,2-tricloroetílico, t-butílico, alílico, p-clorofenílico, p-metoxifenílico, y bencílico.

### *Éteres Bencílicos Sustituídos*

Los ejemplos de los éteres bencílicos sustituidos incluyen p-metoxibencílico, 3,4-dimetoxibencílico, p-halobencí-  
lico, 2,6-diclorobencílico, p-cianobencílico, p-fenilbencílico, difenilmetílico.

### *Ésteres*

Además de los éteres, un grupo hidroxilo se puede proteger en forma de un éster. Los ejemplos de los ésteres  
incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofe-  
noxiacetato, benzoato.

### *Sulfonatos*

Los ejemplos de sulfonatos incluyen sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato, y tosilato.

### *Grupos protectores de amino*

La protección para el grupo amino incluye carbamatos, amidas, y grupos protectores de -NH especiales.

Los ejemplos de carbamatos incluyen carbamatos de metilo y etilo, carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos de  
escisión asistida, carbamatos de escisión fotolítica, derivados de tipo urea, y carbamatos diversos.

### *Carbamatos*

Los ejemplos de los carbamatos de metilo y etilo incluyen metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, y 4-metoxifenacilo.

### *Etilo Sustituido*

Los ejemplos de los carbamatos de etilo sustituidos incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo, t-butilo, vinilo, ali-  
lo, 1-isopropilalilo, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromobencilo, p-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo y  
difenilmetilo.

### *Escisión Fotolítica*

Los ejemplos de la escisión fotolítica incluyen m-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-  
nitrobencilo, y fenil(o-nitrofenilo)metilo.

### *Amidas*

Los ejemplos de las amidas incluyen N-formilo, N-acetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-  
3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-piridilcarboxamida, N-benzoilo, N-p-fenilbenzoilo, y ftaloilo.

### *Protección para el grupo carbonilo*

#### *Acetales y Cetales Cíclicos*

Los ejemplos de los acetales y cetales cíclicos incluyen 1,3-dioxanos y 5-metileno-1,3-dioxano.

### *Protección para el grupo carboxilo*

### *Ésteres*

### *Ésteres Metílicos Sustituídos*

Los ejemplos de los ésteres metílicos sustituidos incluyen 9-fluorenilmetílico, metoximetílico, metiltiometílico,  
metoxietoximetílico, 2-(trimetilsilílico)etoximetílico, bencílicoximetílico, fenacílico, p-bromofenacílico,  $\alpha$ -metilfe-

naclíco, y *p*-metoxifenacílico. Los ejemplos de los ésteres también incluyen ésteres alquílicos de cadena lineal o ramificados tales como terc-butílico, etílico, propílico, isopropílico, y butílico.

#### Ésteres Bencílicos Sustituídos

Los ejemplos de los ésteres bencílicos sustituídos incluyen trifenilmetílico, difenilmetílico, 9-antrilmetílico, 2,4,6-trimetilbencílico, *p*-bromobencílico, *o*-nitrobencílico, *p*-nitrobencílico, *p*-metoxibencílico, 2,6-dimetoxibencílico, piperonílico, 4-picolílico y *p*-P-bencílico.

#### Ésteres Silílicos

Los ejemplos de los ésteres silílicos incluyen trimetilsilílico, trietilsilílico, *t*-butildimetilsilílico, *i*-propildimetilsilílico, fenildimetilsilílico y *di-t*-butilmetilsilílico.

#### C. Métodos Sintéticos

La invención proporciona métodos de elaboración de los compuestos descritos de acuerdo con métodos de síntesis orgánica tradicionales así como métodos sintéticos matriciales o combinatorios. Los Esquemas 1 a 10 describen las rutas sintéticas sugeridas. Utilizando estos Esquemas, las pautas siguientes, y los ejemplos, un experto en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado que se encuentran en la invención.

Un experto en la técnica advertirá que la síntesis de los compuestos de la presente invención se puede efectuar adquiriendo un intermedio o los compuestos intermedios protegidos descritos en cualquiera de los esquemas descritos en la presente memoria. Un experto en la técnica advertirá adicionalmente que durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos en la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Estos grupos protectores se pueden eliminar en una fase conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los ejemplos de las rutas sintéticas descritas incluyen los Ejemplos Sintéticos 1 a 57. Los compuestos análogos a los compuestos objetivo de estos ejemplos pueden ser, y en muchos casos, han sido, elaborados de acuerdo con rutas similares. Los compuestos descritos son útiles en la investigación básica y como agentes farmacéuticos como se describe en la siguiente sección.

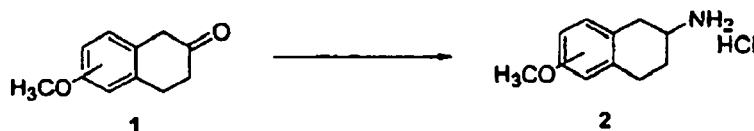
#### Guía General

Una síntesis preferida de Fórmula 14, cuando X es S (y R<sub>3</sub> es H) se demuestra en los Esquemas 1-5.

Las abreviaturas o acrónimos utilizados en la presente memoria incluyen:

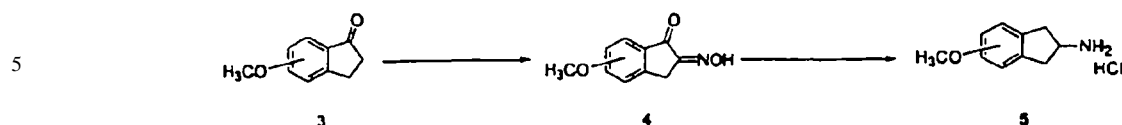
AcOH (ácido acético glacial); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida); DCE (1,2-dicloroetano); DIC (hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoisopropilo); DIEA (diisopropiletilamina); DMF (dimetilformamida); EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); EtOAc (acetato de etilo); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico); NMI (1-metilimidazol); TEA (triethylamina); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahydrofurano); TMEDA (N,N,N',N'-tetrametil-etilendiamina).

Esquema 1



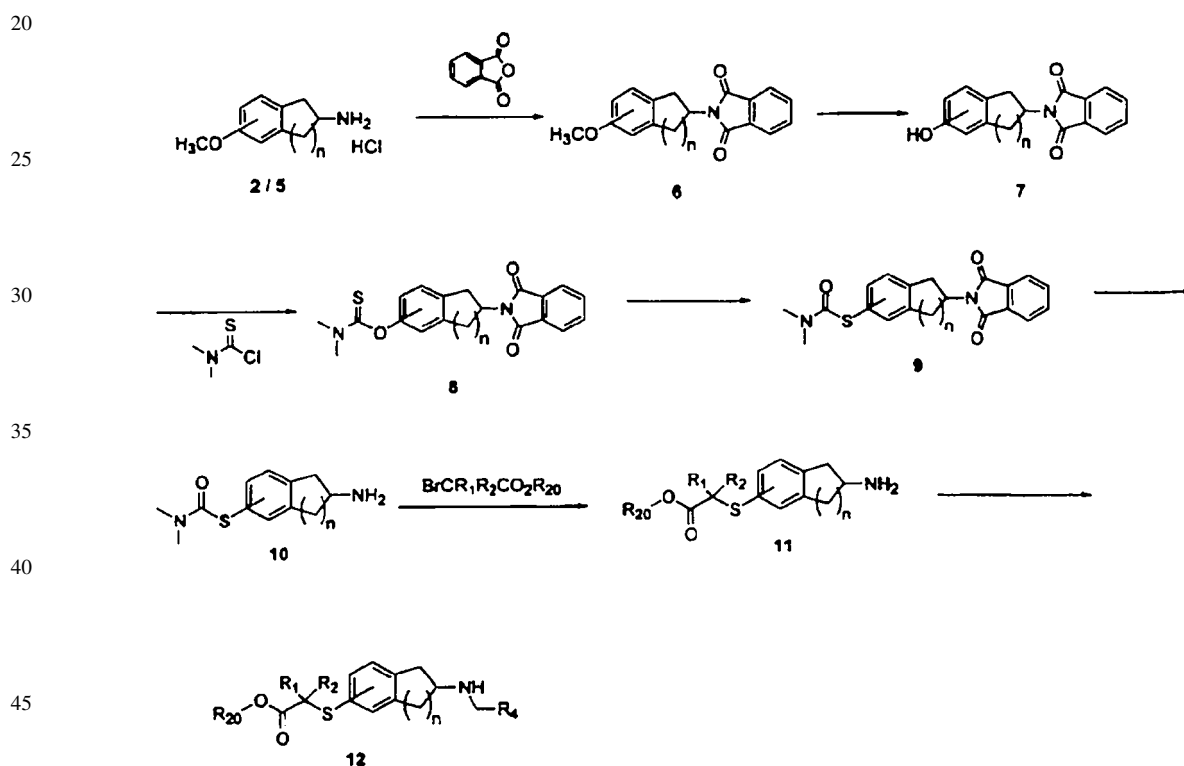
De acuerdo con el Esquema 1, las tetralinas se pueden elaborar mediante conversión de compuesto 1 en el compuesto 2. Por ejemplo, una metoxi-2-tetralona, tal como 6-metoxi-2-tetralona, se puede tratar con un reactivo tal como acetato de amonio o amoníaco, o hidroxilamina. La imina correspondiente se puede reducir con un agente reductor apropiado, tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o triacetoxiborohidruro de sodio y la oxima resultante se puede reducir catalíticamente utilizando paladio o platino en un disolvente prótico polar, tal como metanol, etanol o acetato de etilo, para obtener un compuesto racémico 2. La preparación de la sal hidrocloruro puede ser fácilmente lograda por un experto en la técnica.

Esquema 2



10 De acuerdo con el Esquema 2, los indanos se pueden preparar mediante conversión de un compuesto 3 en un compuesto 5. Por ejemplo, cuando una metoxiindanona, tal como 5-metoxi-1-indanona, se trata con un agente acilante, tal como nitrito de butilo o nitrito de isoamilo en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico en un disolvente polar, tal como metanol o éter, se obtiene una ceto-oxima 4. La reducción de un compuesto 4 se puede lograr utilizando el agente o los agentes reductores apropiados, tales como hidruro de litio y aluminio o hidrógeno y un catalizador, tal como paladio o platino, en un disolvente apropiado, tal como ácido acético-ácido sulfúrico, THF, o metanol a una temperatura apropiada. La elección de los métodos de formación de la sal puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.

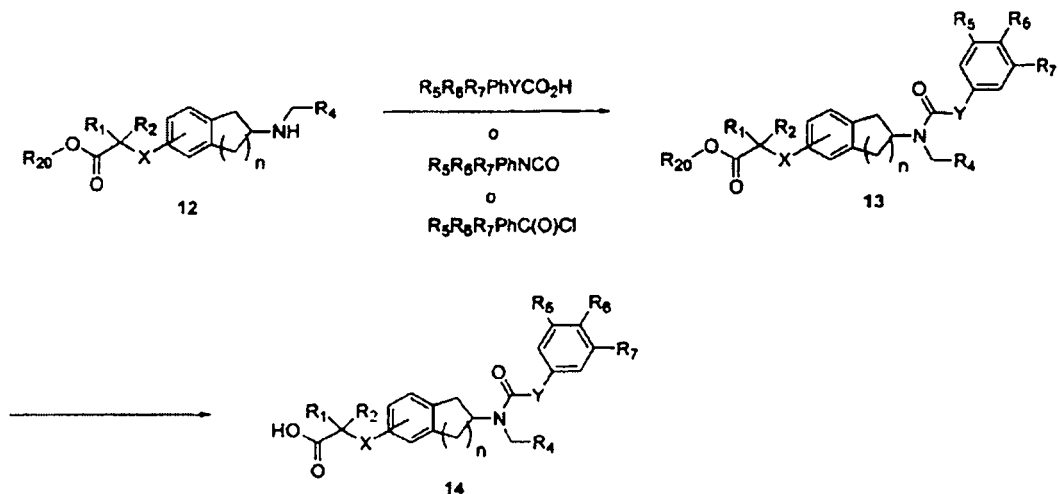
Esquema 3



50 De acuerdo con el Esquema 3, un compuesto 2 o 5 se puede convertir en un compuesto 12. Por ejemplo, cuando un hidrocloreto de amina cármico se trata con una base, tal como hidruro de sodio o hidruro de litio en un disolvente polar aprótico, tal como DMF o THF y se hace reaccionar con posterioridad con un anhídrido, tal como anhídrido ftálico a elevadas temperaturas, se puede proporcionar una amida cíclica 6. La escisión de los éteres arilmetílicos de Fórmula 6 en un compuesto de Fórmula 7 se puede lograr utilizando un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro, tricloruro de boro, cloruro de aluminio o yoduro de trimetilsililo en disolventes apróticos, no polares tales como tolueno, diclorometano, o dicloroetano con o sin refrigeración. La acilación de los fenoles de Fórmula 7 en un compuesto de Fórmula 8 se puede lograr utilizando cloruros de tiocarbamoilo, tales como cloruro de dimetilaminotiocarbamoilo o cloruro de dietiltiocarbamoilo y una amina terciaria, no reactiva, tal como trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, o 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano en un disolvente aprótico tal como diclorometano, DMF, o THF con o sin refrigeración. Los compuestos de Fórmula 8 se pueden reordenar térmicamente a los compuestos de Fórmula 9 a temperaturas entre 180°C y 350°C, puros o en forma de masa fundida utilizando disolventes de alto punto de ebullición tales como DOWTHERM® A (una mezcla de bifenilo y éter bifenílico comercializado, por ejemplo, por Fluka Chemical Corp., Milwaukee, WI USA), N,N-dimetilanilina, éter difenílico o decalina. Los compuestos de Fórmula 10 se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula 9 mediante tratamiento con un nucleófilo apropiado, tal como hidrazina, disulfuro de sodio o metilamina en un disolvente polar apropiado tal como etanol o THF a temperaturas elevadas. La conversión de la Fórmula 10 en los compuestos de Fórmula 11 se puede lograr utilizando un reactivo apropiado, tal como hidróxido de potasio en un disolvente alcohólico, tal como etanol o metanol, o hidruro de litio y aluminio en THF o éter, seguido de alquilación utilizando un haluro de alquilo apropiadamente sustituido, tal como

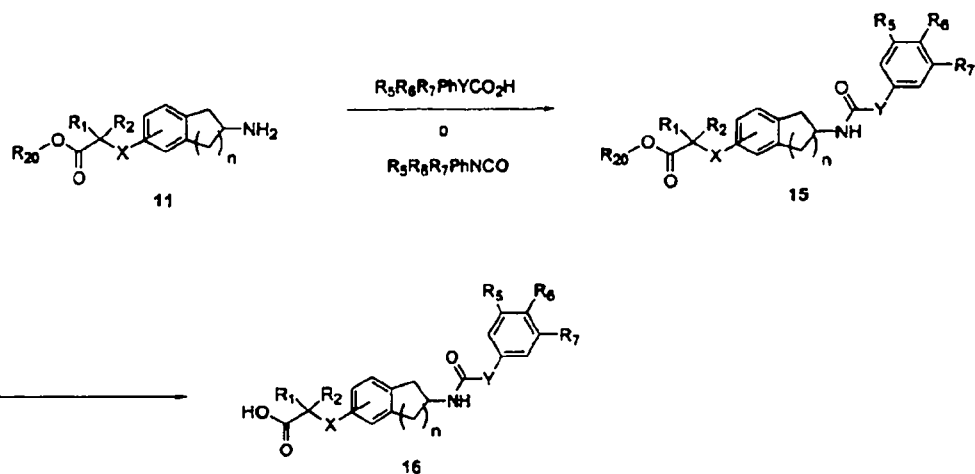
2-bromoisobutirato de *tert*-butilo, bromoacetato de etilo, o 2-bromobutirato de etilo y un agente reductor, tal como borohidruro de litio o borohidruro de sodio. Los compuestos de Fórmula 11 se pueden sustituir para proporcionar los compuestos de Fórmula 12 utilizando un ácido carboxílico o un cloruro de ácido y un agente reductor apropiado tal como borano-THF o borano-sulfuro de dimetilo, utilizando disolventes apróticos tales como THF, diclorometano, o hexanos. Alternativamente, la sustitución se puede lograr utilizando un aldehído y un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en disolventes apróticos apropiados, tales como THF, diclorometano o dicloroetano.

Esquema 4



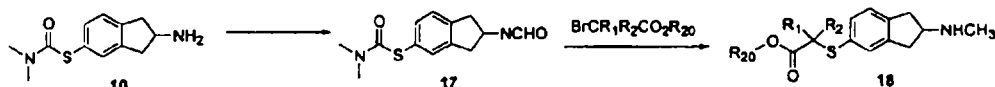
De acuerdo con el Esquema 4, los compuestos de Fórmula 13 se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula 12 acilando una amina secundaria con un ácido arilacético, utilizando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo puro o en tolueno o diclorometano con o sin DMF catalítica. Alternativamente, el acoplamiento se puede lograr utilizando condiciones para péptidos apropiadas, tales como EDC, DCC, o DIC en diclorometano. Cuando Y = NH o O, se pueden utilizar un isocianato de arilo o un cloroformiato de arilo, respectivamente, en un disolvente aprótico no polar, tal como THF, diclorometano o hexanos para proporcionar los compuestos de Fórmula 13. La elección de los métodos de desprotección puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica para proporcionar los compuestos de Fórmula 14.

Esquema 5



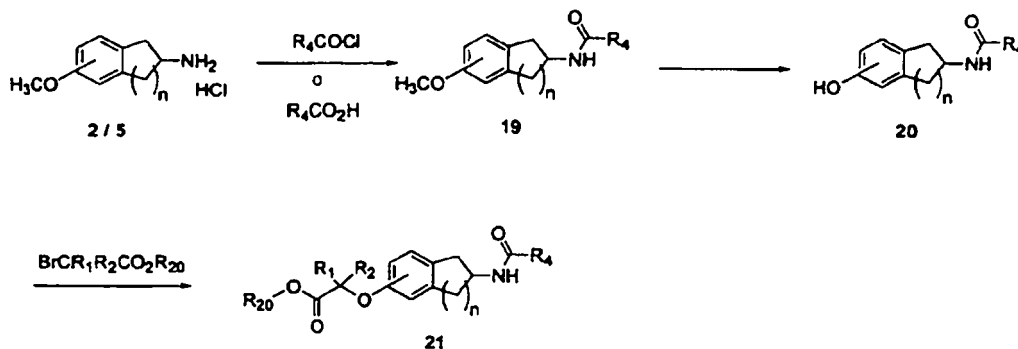
Asimismo, los compuestos de Fórmula 16 se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula 11 acilando la amina primaria como se ha esbozado en el Esquema 5 para proporcionar los compuestos de Fórmula 15. La elección de los métodos de desprotección puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica para proporcionar los compuestos de Fórmula 16.

Esquema 6



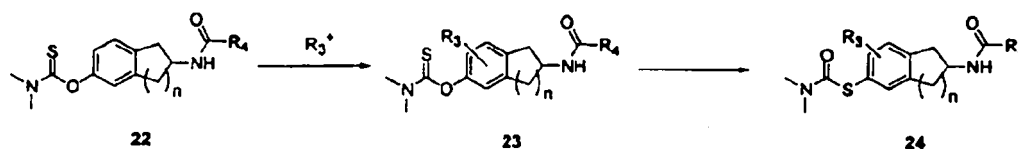
Un compuesto de Fórmula 18 se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula 10 como se ha demostrado en el Esquema 6. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 10 se puede tratar con formiato de etilo o formiato de amonio puro o en presencia de un disolvente apropiado, tal como diclorometano o dicloroetano con o sin calentamiento para proporcionar un compuesto de Fórmula 17. Los compuestos de Fórmula 17 se pueden convertir en los compuestos de Fórmula 18 utilizando un reactivo apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado, tal como THF o éter seguido de alquilación utilizando un haluro de alquilo apropiadamente sustituido, tal como 2-bromoisobutirato de *tert*-butilo, bromoacetato de etilo, o 2-bromobutirato de etilo y un agente reductor, tal como borohidruro de litio o borohidruro de sodio.

Esquema 7



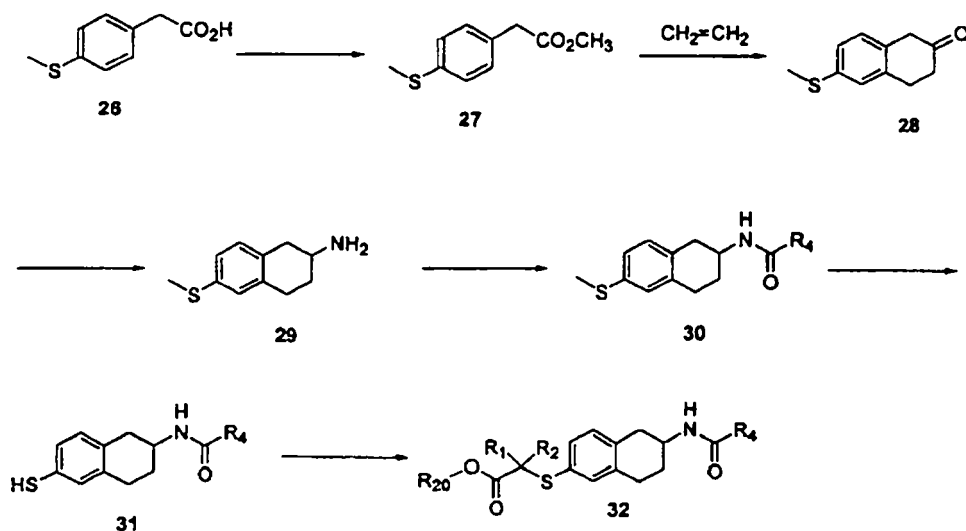
Una síntesis preferida de Fórmula 21, cuando X es O (y R<sub>3</sub> es H) se demuestra en el Esquema 7. Por ejemplo, cuando los compuestos de Fórmula 2 o 5 son acilados con un ácido carboxílico o un cloruro de ácido como se ha descrito previamente, se preparan los compuestos de Fórmula 19. La escisión de los éteres arilmetílicos de Fórmula 19 a un compuesto de Fórmula 20 se puede lograr utilizando un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro, tricloruro de boro, cloruro de aluminio o yoduro de trimetilsililo en disolventes apróticos, no polares tales como tolueno, diclorometano, o dicloroetano con o sin refrigeración. Los compuestos de Fórmula 20 se pueden convertir en los compuestos de Fórmula 21 mediante tratamiento con una base apropiada, tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidróxido de potasio y un haluro de alquilo apropiadamente sustituido, tal como 2-bromoisobutirato de *tert*-butilo, bromoacetato de etilo, o 2-bromobutirato de etilo en un disolvente adecuado, tal como DMF o metanol.

Esquema 8



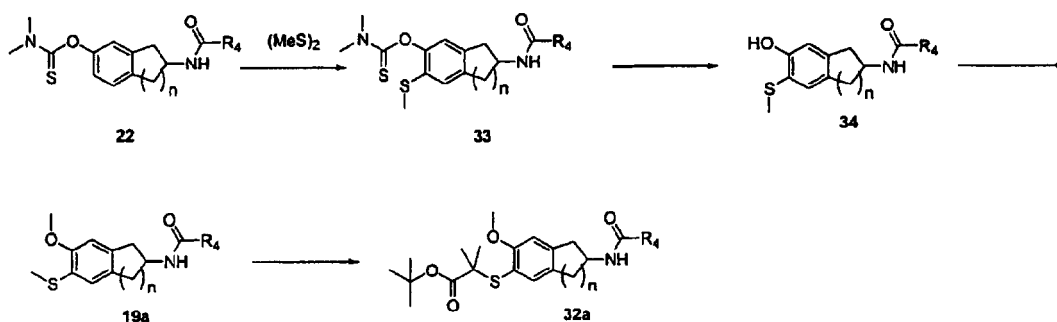
Los compuestos de Fórmula 24 se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula 22 como se ha demostrado en el Esquema 8. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 22 se puede tratar con una base apropiada, tal como butil litio o *sec*-butil litio en un disolvente apropiado, tal como éter o THF, con o sin TMEDA y refrigeración, y el electrófilo apropiado, tal como haluros de alquilo, aldehídos, o disulfuros para proporcionar los compuestos de Fórmula 23. Los compuestos de Fórmula 23 se pueden convertir en los compuestos de Fórmula 24 de una manera análoga a la descrita en el Esquema 3 para la transformación del compuesto 8 en el compuesto 9.

Esquema 9



Una síntesis alternativa hacia los compuestos de Fórmula 32 se esboza en el Esquema 9. Por ejemplo, cuando el ácido 4-metiltiofenilacético, Fórmula 26, se trata con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en presencia de metanol, se proporciona un compuesto de Fórmula 27. El tratamiento de los compuestos de Fórmula 27 con un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio, en un disolvente clorado tal como cloroformo o dicloroetano, en presencia de un alqueno, tal como etileno, proporciona las tetralonas de Fórmula 28. Utilizando el procedimiento esbozado en el Esquema 1, se pueden preparar las tetralinas de Fórmula 29. Los compuestos de Fórmula 29 se pueden sustituir para proporcionar los compuestos de Fórmula 30 utilizando un ácido carboxílico en las condiciones de acoplamiento esbozadas previamente o un cloruro de ácido con una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o dicloroetano. Un compuesto de Fórmula 30 se puede convertir en un compuesto de Fórmula 31 utilizando un agente oxidante, tal como *m*CPBA o peróxido de hidrógeno en un disolvente adecuado, tal como metileno cloruro, seguido del posterior tratamiento de los compuestos de Fórmula 30 con anhídrido trifluoroacético con o sin disolvente, tal como cloroformo, seguido de tratamiento con una amina terciaria, tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente adecuado, tal como metanol proporciona los compuestos de Fórmula 31. Alternativamente, la desprotección del tioéter a los compuestos de Fórmula 30 se puede lograr utilizando una base, tal como sulfuro de *tert*-butil sodio, sodio, metiltiol sódico en un disolvente adecuado, tal como DMF, N-metil-2-pirrolidona o amoníaco para proporcionar los compuestos de Fórmula 31. Utilizando la química de una manera análoga a la descrita en el Esquema 3 para la transformación del compuesto 10 en el compuesto 11, los compuestos de Fórmula 31 se pueden convertir fácilmente en los compuestos de Fórmula 32.

Esquema 10

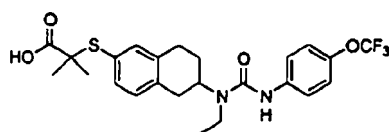


De acuerdo con el Esquema 10, los compuestos de Fórmula 22 se pueden convertir fácilmente en los compuestos de Fórmula 32a, donde  $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$ . Por ejemplo, los compuestos de Fórmula 22 se puede tratar con una base apropiada, tal como butil litio o *sec*-butil litio en un disolvente apropiado, tal como éter o THF, con o sin TMEDA y refrigerando, y el disulfuro apropiado, tal como disulfuro de dimetilo o disulfuro de dibencilo proporcionan los compuestos de

## ES 2 325 783 T3

Fórmula 33. La eliminación de dimetilaminotiocarbamato a partir de los compuestos de Fórmula 33 se logra utilizando hidróxido de potasio o sodio en un disolvente apropiado, tal como agua, metanol, o etanol con o sin calentamiento, para proporcionar los compuestos de Fórmula 34. Los compuestos de Fórmula 34 se pueden metilar para proporcionar los compuestos de Fórmula 19a utilizando yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, o diazometano en un disolvente apropiado, tal como DMF, metanol, o diclorometano, con o sin base, tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio. Utilizando una química análoga a la descrita en el Esquema 9 para la transformación de los compuestos de Fórmula 30 en los Compuestos de Fórmula 32. Los compuestos de Fórmula 32a se pueden sintetizar fácilmente a partir de los Compuestos de Fórmula 19a.

Ruta 1



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenilureido)]-5,6,7,8-tetrahidronaftal-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico  
Compuesto 1.0 (Ejemplo 1)

A. Hidrocloruro de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina

Esquema 1. A una solución de 6-metoxi-2-tetralona (10,0 g; 56,7 mmoles) disuelta en MeOH (400 mL) se le añadió acetato de amonio (65 g; 0,84 moles) y la reacción se agitó durante 30 min. a RT. A la reacción se le añadió después cianoborohidruro de sodio (17,8 g; 0,28 moles) y la reacción se sometió a reflujo durante 1-2 h. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se añadió NaOH 1 N para sofocar la reacción. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>) eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : NH<sub>4</sub>OH (10%) para proporcionar 5,0 g (50%) de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina en forma de un aceite oscuro. En una solución del compuesto del título en éter (100 mL) refrigerada a 0°C se hizo burbujear HCl (g) hasta que la solución se saturó. La suspensión se agitó durante 30 min adicionales a RT y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido restante se trituroó con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó a presión reducida para proporcionar 4,9 g de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina hidrocloruro en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO: m/z 178 (M+1).

B. 2-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)isoindolo-1,3-diona

Esquema 3, A una suspensión agitada de NaH al 60% (6 g; 0,182 mmoles) en DMF (400 mL) se le añadió 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina (30 g; 0,140 moles), en porciones a 0°C. La mezcla de reacción se templó a RT y se agitó durante 1 h adicional. Se añadió anhídrido ftálico (20,7 g; 0,139 moles) en 1 porción a RT, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional seguido de 18 h a 120°C. La reacción se dejó enfriando a RT, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido bruto se trituroó con MeOH, se filtró, y se secó a vacío para proporcionar 29,1 g (67%) de 2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)isoindolo-1,3-diona en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83-7,86 (m, 2 H), 7,70-7,73 (m, 2H), 6,96-6,99 (d, 1H), 6,67-6,72 (m, 2H), 4,50-4,59 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,52-3,61 (m, 1 H), 2,95-2,98 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 1 H), 2,65-2,76 (m, 1 H), 1,97-2,01 (m, 1H).

LC/MS: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: m/z 308 (M+1).

C. 2-(6-Hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo)isoindolo-1,3-diona

Esquema 3. A 2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)isoindolo-1,3-diona (29 g; 94,3 mmoles) disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (500 mL), refrigerada a -60°C, se le añadió una solución 1,0 M de tribromuro de boro-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (471 mL), gota a gota para mantener la temperatura de reacción entre -50 y -60°C. Una vez completada la adición, la mezcla

## ES 2 325 783 T3

de reacción se dejó templando a RT y se agitó durante 4 h adicionales. La reacción se enfrió a 0°C, se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (400 mL) y se agitó durante 0,5 h adicionales a RT. El precipitado se filtró, se lavó cuidadosamente con H<sub>2</sub>O, se suspendió en éter, se filtró y se secó a vacío para proporcionar 25,4 g (92%) de 2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo)isoindolo-1,3-diona en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,11 (s ancho, 1H), 7,82-7,89 (m, 4 H), 6,84-6,87 (d, 1 H), 6,52-6,56 (m, 2H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,45 (s ancho, 1 H), 3,25-3,34 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 3H), 2,37-2,47 (m, 1H), 1,94-1,98 (m, 1H).

LC/MS: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>; m/z 294 (M+1).

### D. Éster O-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ílico] de ácido dimetil-tiocarbámico

Esquema 3. A 2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)isoindolo-1,3-diona (25,4 g; 86,5 mmoles) disuelta en DMF anhidra (200 mL) se le añadió 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (48,5 g; 4,32 moles) seguido de cloruro de dimetilaminotiocarbamoilo (53,4 g; 4,32 moles) y la solución se agitó a RT durante 4 h. La reacción se vertió sobre agua helada (1 L) y se agitó durante 18 h. El precipitado se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó a vacío. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 30 g (91%) de éster O-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico en forma de un sólido de color blanco.

RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83-7,86 (m, 2 H), 7,70-7,73 (m, 2 H), 7,07-7,10 (d, 1 H), 6,83-6,86 (m, 2H), 4,54-4,65 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 1 H), 3,46 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,88-3,09 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 1H).

LC/MS: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S; m/z 381 (M+1).

### E. Éster S-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico

Esquema 3: A un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un condensador de reflujo y barra agitadora, precalentado a 330°C en un baño de arena, se le añadió éster O-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico (5,32 g; 13,9 mmoles) en 1-porción. La masa fundida se agitó durante 7-8 min. a 330°C, después se enfrió rápidamente a RT con una corriente de N<sub>2</sub>. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 3,1 g (58%) de éster S-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico en forma de un sólido de color blanco.

RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82-7,86 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 2 H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,07-7,10 (d, 1 H), 4,52-4,63 (m, 1 H), 3,61-3,70 (m, 1 H), 2,89-3,09 (m, 9H), 2,61-2,75 (m, 1 H), 1,97-2,04 (m, 1 H).

LC/MS: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S; m/z 381 (M+1).

### F. Éster S-[6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico

Esquema 3. Un matraz de 3 cuellos, equipado con un condensador de reflujo y un agitador mecánico, se cargó con EtOH (115 mL) y éster S-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico (8,7 g; 23,5 mmoles). Se añadió hidrazina (6,6 mL; 2,11 moles) en 1 porción a RT y la reacción se sometió a reflujo con agitación mecánica durante 40 min. La reacción se enfrió a RT y el sólido de color blanco gelatinoso se filtró y se lavó cuidadosamente con éter. Los lavados de éter se combinaron, se evaporaron a presión reducida y el residuo bruto se trituró adicionalmente con éter, se filtraron y el éter se evaporó a presión reducida para proporcionar 6,1 g (100%) de éster S-[6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico en forma de un aceite de color amarillo.

LC/MS: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS; m/z 251 (M+1).

### G. Éster *terc*-butílico de ácido 2-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico

Esquema 3. A éster S-[6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico (6,1 g; 24,4 mmoles), disuelto en MeOH (25 mL) se le añadió una solución de KOH (4,1 g; 73,2 mmoles) en MeOH (25 mL) a RT. La solución se agitó a reflujo durante 5 h y se enfrió a RT. A la solución se le añadió 2-bromoisobutirato de *terc*-butilo (16,3 g; 73,2 mmoles) y se agitó durante 16 h a RT. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (9,2 g; 2,44 moles) y la reacción se agitó durante 48 h adicionales a RT. La reacción se sofocó con H<sub>2</sub>O, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo bruto se repartió entre H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos orgánicos combinados se

## ES 2 325 783 T3

secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 4,7 g (60%) de éster terc-butílico de ácido 2-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico en forma de un aceite de color pardo. LC/MS:  $\text{C}_{181}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$ ; m/z 266 (M+1).

5

### H. Éster terc-butílico de ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico

Esquema 3. A éster terc-butílico de ácido 2-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (4,7 g; 14,6 mmol), disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL), se le añadió DIEA (3,3 mL; 18,9 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,25 mL; 17,5 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura entre 0-5°C. La reacción se dejó templando a RT y se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a presión reducida. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 1,7 g (32%) de éster terc-butílico de ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico en forma de un sólido de color tostado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23-7,26 (m, 2 H), 6,99-7,01 (d, 1 H), 5,46-5,48 (m, 1 H), 4,25-4,29 (m, 1 H), 3,08-3,15 (dd, 1H), 2,82-2,88 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 1 H), 1,98 (s, 3H), 1,70-1,82 (m, 1 H), 1,43 (s, 15H).

20

LC/MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$ ; m/z 308 (M+1).

### I. Éster terc-butílico de ácido 2-(6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico

Esquema 3. A una solución de éster terc-butílico de ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (1,7 g; 4,64 mmol) en THF (42 mL) se le añadió una solución de 1,0 M borano-THF (42 mL), gota a gota a RT. La reacción se dejó agitando durante 18 h a RT, se sofocó cuidadosamente con MeOH y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se formó adicionalmente el azeotro del aceite con MeOH (3x) para proporcionar 1,9 g (100%) de una mezcla de éster terc-butílico de ácido 2-(6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico y de su complejo con borano en forma de un aceite.

LC/MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$ ; m/z 308 ((M+BH<sub>3</sub>)+1).

35

### J. Éster terc-butílico de ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Esquema 4. A una mezcla de éster terc-butílico de ácido 2-(6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil)-2-metilpropiónico y complejo de borano (1,9 g; 5,2 mmol) disuelta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) se le añadió isocianato de 4-trifluorometoxifenilo (1,6 g; 7,8 mmol) y la reacción se agitó a RT durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 1,66 g (58%) de éster terc-butílico de ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico en forma de una espuma de color blanco.

LC/MS:  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ; m/z 497 ((M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)+1).

50

### K. Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

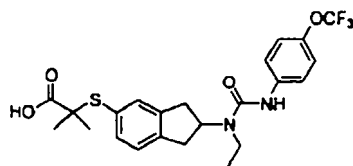
Esquema 4. A éster terc-butílico de ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (1,66 g; 3,0 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) se le añadió TFA (15 mL) y la reacción se agitó a RT durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 0,643 g (43%) de ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico en forma de un sólido de color blanco.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,45-7,48 (m, 2H), 7,06-7,24 (m, 5H), 4,44 (m, 1 H), 3,43-3,45 (m, 2H), 2,96-3,02 (m, 4H), 2,00-2,05 (m, 2H), 1,41-1,46 (s, 6H), 1,21-1,29 (m, 3H).

LC/MS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ; m/z 497 (M+1).

65

## Ruta 2

*Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

## Compuesto 2.0 (Ejemplo 2)

## A. 5-Metoxiindan-1,2-diona-2-oxima

Esquema 2. A una solución de 5-metoxiindan-1-ona (75,8 g; 0,467 moles) en MeOH (1,4 L) a 45°C se le añadió nitrito de butilo (81 mL; 0,693 moles) gota a gota a lo largo de 45 min. Después se añadió HCl concentrado (45 mL) a la solución caliente a lo largo de 20 min y la reacción se dejó agitando a 45°C durante 1,5-2 h adicionales. La suspensión de reacción se enfrió, el precipitado se filtró, se lavó varias veces con MeOH frío, y se secó a vacío para proporcionar 55,8 g (62%) de 5-metoxiindan-1,2-diona-2-oxima en forma de un sólido de color beige.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,80-7,83 (m, 1H), 6,95 (s ancho, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,47 (s ancho, 1 H).

LC/MS:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$ ; m/z 192 (M+1).

## B. Hidrocloruro de 5-metoxiindan-2-ilamina

Esquema 2. A 5-metoxiindan-1,2-diona-2-oxima (55,7 g; 0,291 moles), suspendida en glacial ácido acético (0,99 L) se le añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (67 mL) seguido de Pd-C al 10% (27 g) y la reacción se mezcló en un aparato Parr en  $\text{H}_2$  a 4,22 kg/cm<sup>2</sup> durante 18 h. La reacción se purgó con  $\text{N}_2$ , se filtró a través un lecho de celite y se lavó con AcOH. El disolvente se eliminó a presión reducida hasta 1/5 del volumen y el disolvente restante se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL), se enfrió a 0°C, y se neutralizó a pH 10 con NaOH acuoso al 50%. La fase acuosa se extrajo extensamente con  $\text{CHCl}_3$  varias veces y los extractos se combinaron, se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 77,3 g (66%) de un aceite bruto. El aceite se sometió a cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ) eluyendo con  $\text{CHCl}_3$  : MeOH :  $\text{NH}_4\text{OH}$  40 : 2,2 : 0,2 para proporcionar 43,8 g (37%) de un aceite oscuro. El aceite se disolvió en éter (1 L), se enfrió a 0°C, y la solución se saturó con HCl (g). El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido se trituró con éter, se filtró, y se lavó con éter para proporcionar 43,8 g (30%) de hidrocloruro de 5-metoxiindan-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,08-7,11 (d, 1H), 6,77 (s, 1 H), 6,69-6,72 (d, 1 H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,08-3,19 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 2H), 1,51 (s, 2H).

LC/MS:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$ ; m/z 192 (M+1).

P.F. = 240 - 241°C.

## C. 2-(5-Metoxiindan-2-il)isoindolo-1,3-diona

Esquema 3. A una suspensión de NaH al 60% (8 g; 0,240 moles) en DMF (250 mL), refrigerada a 0°C, se le añadió hidrocloruro de 5-metoxiindan-2-ilamina (40,0 g; 0,2 moles) y la suspensión se agitó durante 1 h a RT. Se añadió anhídrido ftálico (30 g; 0,2 moles) en 1-porción y la suspensión se agitó durante 1-1,5 h adicionales a RT seguido de agitación a 120°C durante 96 h. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , el precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc, MeOH y se secó a vacío para proporcionar 25,2 g (43%) de 2-(5-metoxiindan-2-il)isoindolo-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se evaporaron a presión reducida y el sólido es se trituró con MeOH, se filtró, y se secó para proporcionar 19,7 (33%) g adicionales de 2-(5-metoxiindan-2-il)isoindolo-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,83-7,87 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,10-7,13 (d, 1 H), 6,73-6,78 (m, 2H), 5,08-5,21 (m, 1 H), 3,79 (s, 3H), 3,48-3,65 (m, 2H), 3,07-3,18 (m, 2H).

LC/MS:  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ; m/z 294 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

### D. 2-(5-Hidroxiindan-2-il)isoindolo-1,3-diona

Esquema 3. A 2-(5-metoxiindan-2-il)isoindolo-1,3-diona (19,7 g; 67 mmoles) disuelta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (350 mL) y refrigerada a  $-60^\circ\text{C}$ , se le añadió una solución 1,0 M de tribromuro de boro- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (340 mL), gota a gota a una velocidad para mantener la temperatura interna entre  $-50$  y  $-60^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se dejó templando a RT y se agitó durante 5 h adicionales. La reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se sofocó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (500 mL) y se agitó durante 0,5 h adicionales a RT. El precipitado se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se suspendió en éter, se filtró y se secó a vacío para proporcionar 14,8 g (79%) de 2-(5-hidroxiindan-2-il)isoindolo-1,3-diona en forma de un sólido de color beige.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,16 (s, 1H), 7,82-7,91 (m, 4H), 6,98-7,01 (d, 1H), 6,56-6,62 (m, 2H), 4,91-5,03 (m, 1H), 3,27-3,43 (m, 3H), 2,99-3,10 (m, 2H).

LC/MS:  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ; m/z 280 (M+1).

### F. Éster O-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico

Esquema 3. A 2-(5-hidroxiindan-2-il)isoindolo-1,3-diona (31 g; 0,11 moles) disuelta en DMF anhidra (400 mL) se le añadió 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (62 g; 0,55 moles) seguido de cloruro de dimetilaminotiocarbamoilo (68 g; 0,55 moles) y la solución se agitó a RT durante 16 h. La reacción se vertió sobre agua helada (1 L) y se agitó durante 18 h. El precipitado se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secó a vacío para proporcionar 41,6 g (100%) de éster O-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico en forma de un sólido de color beige.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82-7,87 (m, 2 H), 7,69-7,75 (m, 2 H), 7,17-7,24 (d, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 5,13-5,25 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,09-3,23 (m, 2H).

### G. Éster S-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico

Esquema 3. A un matraz de fondo redondo de 50 mL, equipado con un condensador de reflujo y una barra agitadora, precalentado a  $330^\circ\text{C}$  en un baño de arena se le añadió éster O-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico (6,30 g; 18,7 mmoles) en 1 porción. La masa fundida se agitó durante 12 min. a  $338^\circ\text{C}$ , se enfrió rápidamente a RT con una corriente de  $\text{N}_2$  y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 3,88 g (61%) de éster S-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81-7,87 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 2 H), 7,22-7,36 (m, 3H), 5,10-5,22 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,06-3,23 (m, 9H).

LC/MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ; m/z 367 (M+1).

### H. Éster S-(2-aminoindan-5-ílico) de ácido dimetiltiocarbámico

Esquema 3. Un matraz de 3 cuellos, equipado con un condensador de reflujo y un agitador mecánico, se cargó con EtOH (98 mL) y éster S-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)indan-5-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico (6,9 g; 20,6 mmoles). Se añadió hidrazina (5,8 mL; 186 mmoles) en 1 porción a RT y la reacción se sometió a reflujo con agitación mecánica durante 30 min. La reacción se enfrió a RT y el sólido gelatinoso, de color blanco se filtró y se lavó con éter varias veces. Los lavados de éter se combinaron, se evaporaron a presión reducida y el residuo bruto se trituró adicionalmente con éter, se filtró y el éter se evaporó a presión reducida para proporcionar 4,6 g (95%) de éster S-[2-aminoindan-5-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico en forma de un aceite de color pardo.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,15-7,33 (m, 3H), 3,80-3,88 (m, 1 H), 3,05-3,22 (m, 8H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,17 (s ancho, 2H).

LC/MS:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ ; m/z 237 (M+1).

### I. Éster terc-butílico de ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico

Esquema 3. A éster S-(2-aminoindan-5-ílico) de ácido dimetiltiocarbámico (4,9 g; 20,9 mmoles), disuelto en MeOH (60 mL) se le añadió una solución de KOH (11,8 g; 0,210 moles) en MeOH (110 mL) a RT. La solución se agitó a reflujo durante 5 h y se enfrió a RT. Se añadió 2-bromoisobutirato de terc-butilo (7,0 g; 31,3 mmoles) a la solución y se agitó durante 18 h a RT. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se repar-

## ES 2 325 783 T3

tió entre H<sub>2</sub>O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 4,9 g (76%) de éster terc-butilico de ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico en forma de un aceite de color pardo.

LC/MS: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S: m/z 308 (M+1).

### J. Éster terc-butilico de ácido 2-(2-acetilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico

Esquema 3. A éster terc-butilico de ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (14,6 g; 47,4 mmoles), disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), se le añadió TEA (8,6 mL; 61,7 mmoles) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (4,1 mL; 57,6 mmoles) a una velocidad para mantener la temperatura entre 0 - 5°C. La reacción se dejó templando a RT, se agitó durante 16 h, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 11,7 g (71%) de éster terc-butilico de ácido 2-(2-acetilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico en forma de un sólido de color beige.

RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31-7,35 (m, 2 H), 7,15-7,18 (d, 1 H), 5,73 (m, 1H), 4,68-4,78 (m, 1H), 3,25-3,39 (dd, 2H), 2,74-2,80 (d, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,43 (s, 15H).

LC/MS: C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S: m/z 294 (M+1).

### K. Éster terc-butilico de ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico

Esquema 3. A una solución de éster terc-butilico de ácido 2-(2-acetilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (11,7 g; 33,5 mmoles) en THF (280 mL) se le añadió una solución de 1,0 M borano-THF (226 mL), gota a gota a RT. La reacción se dejó agitando durante 5 h a RT, se enfrió a 0°C, se sofocó con MeOH (100 mL) y se evaporó a presión reducida. Se formó adicionalmente el azeótropo del aceite residual con MeOH (3x) para proporcionar 11 g (100%) de una mezcla de éster terc-butilico de ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico y su complejo de borano en forma de un aceite.

LC/MS: C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>SBH<sub>3</sub>: m/z 336 ((M+BH<sub>3</sub>)+1).

### L. éster terc-butilico de ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Esquema 4. A una mezcla de éster terc-butilico de ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico y complejo de borano (11,0 g; 33 mmoles), disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), se le añadió isocianato de 4-trifluorometoxifenilo (10,2 g; 50,2 mmoles) y la reacción se dejó agitando a RT durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 11,2 g (62%) de éster terc-butilico de ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico en forma de una espuma de color blanco.

RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30-7,36 (m, 4H), 7,10-7,19 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,97-5,08 (m, 1 H), 3,22-3,39 (m, 4H), 3,01-3,09 (dd, 2H), 1,42-1,44 (m, 15H), 1,23-1,28 (t, 3H).

LC/MS: C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: m/z 483 ((M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)+1).

### M. Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Esquema 4. A éster terc-butilico de ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (4,8 g; 8,91 mmoles) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) se le añadió TFA (15 mL) y la reacción se agitó a RT durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub>) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 3,13 g (73%) de ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico en forma de un sólido de color blanco.

RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,35 (m, 4H), 7,15-7,17 (d, 1H), 7,08-7,11 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,94-5,04 (m, 1H), 3,18-3,36 (m, 4H), 2,98-3,07 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,19-1,28 (t, 3H).

LC/MS: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: m/z 483 (M+1).

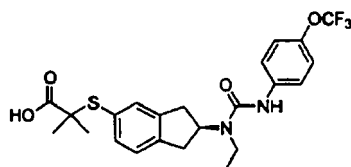
P.F. = 73-77°C

## ES 2 325 783 T3

Los siguientes 14 compuestos se prepararon siguiendo los Esquemas 3 y 4 y las Etapas J, K, L y M de la Ruta 2, sustituyendo los reactivos y ajustando las condiciones de reacción según se necesite:

### 5 Ácido (S)-2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Compuesto 2.1 (Ejemplo 3)

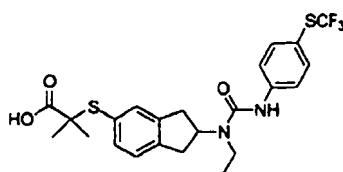


El intermedio L (11 g) de la Ruta 2 se resolvió mediante cromatografía quiral (columna Chiralpak AD; gradiente isocrático con hexano/metanol/etanol: 92/4/4) para proporcionar el intermedio L (S) (4,8 g). Utilizando la Etapa M de la Ruta 2, se preparó el Compuesto 2.1 (3,1 g).

LC/MS:  $C_{23}H_{25}F_3N_2O_4S$ : m/z 483 (M+1).

### 25 Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Compuesto 2.2 (Ejemplo 4)



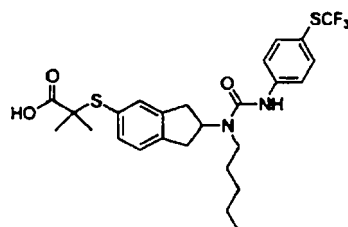
El Compuesto 2.2 (0,33 g; 57% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 reemplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 4-trifluorotiometoxi.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ );  $\delta$  1,16-1,20 (t, 3H), 1,38 (s, 6H), 3,09-3,23 (m, 4H), 3,37-3,44 (c, 2H), 4,95-5,06 (m, 1 H), 7,14-7,17 (m, 1 H), 7,32-7,35 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,55 (s, 4H).

LC/MS:  $C_{23}H_{25}F_3N_2O_3S_2$ : m/z 499 (M+1).

### Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico

Compuesto 2.3 (Ejemplo 5)



El Compuesto 2.3 (0,22 g; 32% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.2 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de valerilo.

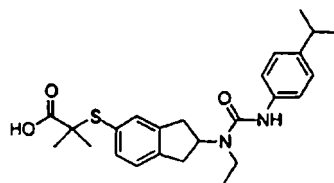
RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ );  $\delta$  0,844-0,890 (t, 3H), 1,20-1,31 (m, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,45-1,58 (m, 2H), 3,07-3,22 (m, 6H), 4,89-4,99 (m, 1 H), 7,15-7,18 (m, 1 H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,33-7,35 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,50-7,57 (m, 4H).

LC/MS:  $C_{26}H_{31}F_3N_2O_3S_2$ : m/z 541 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

### Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4isopropilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

#### Compuesto 2.4 (Ejemplo 6)



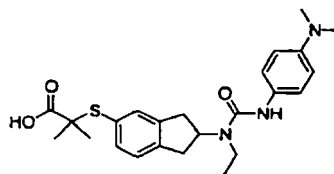
El Compuesto 2.4 (0,18 g; 34% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 remplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 4-isopropilfenilo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  1,16-1,23 (m, 9H), 1,38 (s, 6H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,10-3,21 (m, 4H), 3,37-3,39 (m, 2H), 4,99-5,04 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,32-7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 1H).

LC/MS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ; m/z 441 (M+1).

### Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-etilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

#### Compuesto 2.5 (Ejemplo 7)



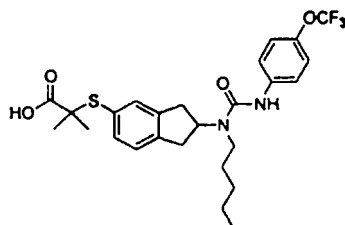
El Compuesto 2.5 (0,34 g; 66% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 remplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 4-dimetilaminofenilo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  1,15-1,20 (t, 3H), 1,42 (s, 6H), 2,88 (s, 1H), 3,05-3,69 (m, 4H), 3,31-3,69 (m, 2H), 4,94-5,06 (m, 1H), 6,78-6,81 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,29-7,41 (m, 2H).

LC/MS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ; m/z 442 (M+1).

### Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

#### Compuesto 2.6 (Ejemplo 8)



El Compuesto 2.6 (0,29 g; 77% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 remplazando cloruro de acetilo por cloruro de valerilo.

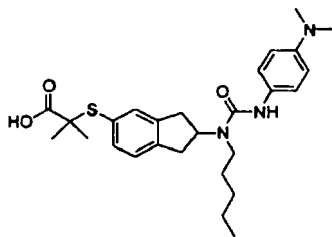
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  0,847-0,893 (t, 3H), 1,20-1,29 (m, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,58-1,60 (m, 2H), 3,04-3,29 (m, 6H), 4,89-4,99 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H).

LC/MS:  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ; m/z 525 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.7 (Ejemplo 9)



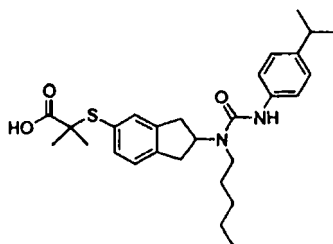
El Compuesto 2.7 (0,25 g; 36% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el compuesto 2.5 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de valerilo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,869-0,915 (t, 3H), 1,17-1,31 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,57-1,65 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 3,12-3,29 (m, 6H), 4,94-5,02 (m, 1H), 6,80-6,83 (d, 2H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H).

LC/MS:  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : m/z 484 (M+1).

*Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-pentilo)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.8 (Ejemplo 10)

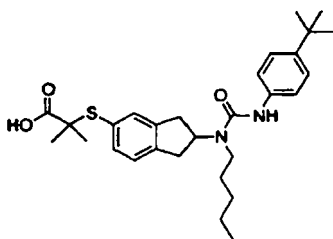


El Compuesto 2.8 (5 mg; 14% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el compuesto 2.4 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de valerilo.

LC/MS:  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : m/z 483 (M+1).

*Ácido 2-{2-[3-(4-terc-butilfenil)-1-(3-pentilo)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.9 (Ejemplo 11)

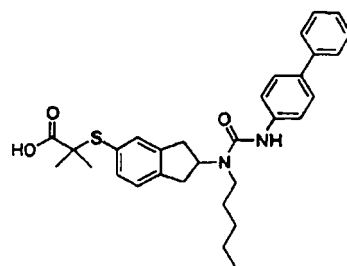


El Compuesto 2.9 (4 mg; 9% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el compuesto 2.3 reemplazando isocianato de 4-trifluorofenilo por isocianato de 4-terc-butilfenilo.

LC/MS:  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : m/z 497 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-[2-(3-(Bifenil-4-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico Compuesto 2.10 (Ejemplo 12)*

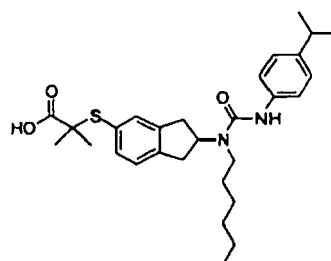


El Compuesto 2.10 (3 mg; 7% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el compuesto 2.3 reemplazando isocianato de 4-trifluorofenilo por isocianato de 4-bifenililo.

LC/MS:  $C_{31}H_{36}N_2O_3S$ : m/z 517 (M+1).

*Ácido 2-[2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-hexilo)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.11 (Ejemplo 13)

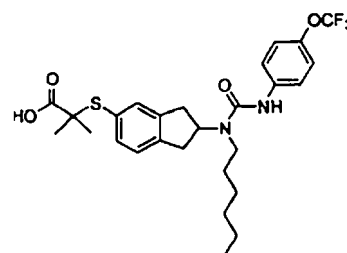


El Compuesto 2.11 (13 mg; 44% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.4 reemplazando cloruro de valerilo por cloruro de caproilo.

LC/MS:  $C_{29}H_{40}N_2O_3S$ : m/z 497 (M+1).

*Ácido 2-metil-2-[2-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil]propiónico*

Compuesto 2.12 (Ejemplo 14)



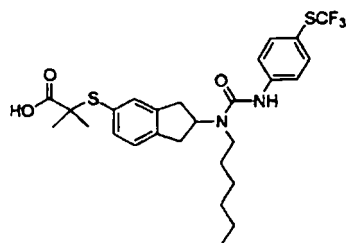
El Compuesto 2.12 (18 mg; 54% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 reemplazando cloruro de valerilo por cloruro de caproilo.

LC/MS:  $C_{27}H_{33}F_3N_2O_4S$ : m/z 539 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico*

Compuesto 2.13 (Ejemplo 15)

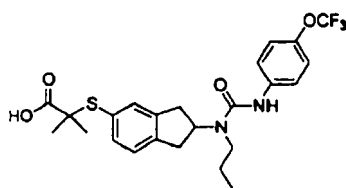


El Compuesto 2.13 (14 mg; 36% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.2 reemplazando cloruro de valerilo por cloruro de caproilo.

LC/MS:  $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3S_2$ : m/z 555 (M+1).

*Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico*

Compuesto 2.14 (Ejemplo 16)

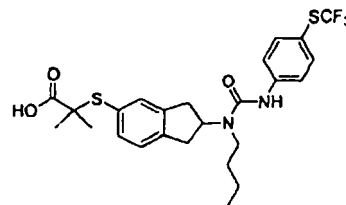


El Compuesto 2.14 (1,2 mg; 3% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de propionilo.

LC/MS:  $C_{24}H_{27}F_3N_2O_4S$ : m/z 497 (M+1).

*Ácido 2-metil-2-{2-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico*

Compuesto 2.15 (Ejemplo 17)



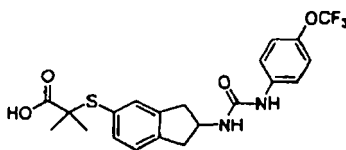
El Compuesto 2.15 (11 mg; 32% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.2 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de butirilo.

LC/MS:  $C_{25}H_{29}F_3N_2O_3S_2$ : m/z 527 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-indan-5-ilsulfanil}propiónico*

Compuesto 2.16 (Ejemplo 18)



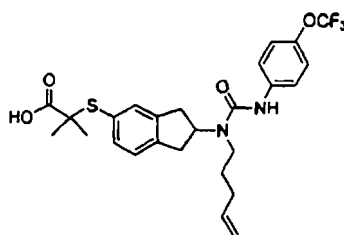
El Compuesto 2.16 (11 mg; 49% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 acilando con isocianato de 4-trifluorometoxifenilo.

LC/MS:  $C_{21}H_{21}F_3N_2O_4S$ ; m/z 455 (M+1).

Ruta 3

*Ácido 2-metil-2-{2-[1-pent-4-enil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico*

Compuesto 3.0 (Ejemplo 19)



A éster terc-butílico de ácido 2-(2-aminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (0,220 g; 0,72 mmoles), disuelto en DCE (4 mL), se le añadió pent-4-enal (0,060 mg; 0,72 mmoles) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,21 g; 1,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a RT. La mezcla de reacción se diluyó con  $CH_2Cl_2$ , se lavó con  $H_2O$ , salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar éster terc-butílico de ácido 2-metil-2-(2-pent-4-enilaminoindan-5-ilsulfanil)propiónico en forma de un aceite bruto.

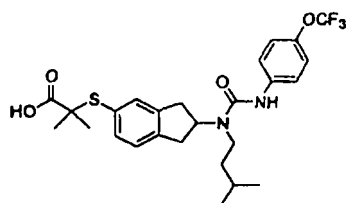
Compuesto 3.0 (0,149 mg; 40% para 3 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y las etapas L y M acilando con isocianato de 4-trifluorometoxifenilo:

LC/MS:  $C_{26}H_{29}F_3N_2O_4S$ ; m/z 522 (M+1).

Los siguientes 2 compuestos se prepararon siguiendo los Esquemas 3 y 4, Ruta 3, Etapas L y M de la Ruta 2, sustituyendo los reactivos y ajustando las condiciones de reacción según se necesite:

*Ácido 2-metil-2-{2-[1-(3-metilbutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 3.1 (Ejemplo 20)



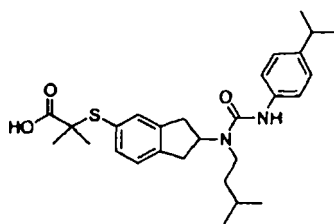
El Compuesto 3.1 (13 mg; 29% para 3 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 3 sustituyendo pent-4-enal por isobutiraldehído y acilando con isocianato de 4-trifluorometoxifenilo.

LC/MS:  $C_{26}H_{31}F_3N_2O_4S$ ; m/z 525 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-{2-[3-(4-Isopropilfenil)-1-(3-metilbutilo)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 3.2 (Ejemplo 21)



El Compuesto 3.2 (11 mg; 27% para 3 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 3 y compuesto 3.1 reemplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 4-isopropilfenilo.

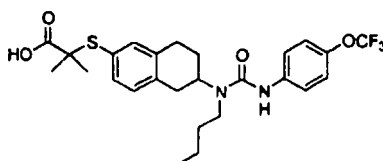
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  0,877-0,895 (dd, 6H), 1,19-1,22 (dd, 6H), 1,42-1,53 (m, 9H), 2,80-2,89 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 2H), 3,17-3,48 (m, 4H), 4,98-5,03 (m, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 7,10-7,22 (m, 5H), 7,32-7,35 (m, 2H).

LC/MS:  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ; m/z 483 (M+1).

Los siguientes 3 compuestos se prepararon siguiendo los Esquemas 1 y 3 y las Etapas J y K de la Ruta 1, sustituyendo los reactivos y ajustando las condiciones de reacción según se necesite:

*Ácido 2-{6-[1-butil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 1.1 (Ejemplo 22)

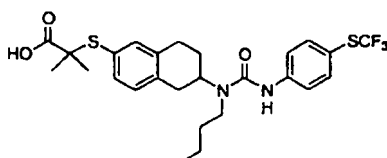


El Compuesto 1.1 (41 mg; 68% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 1 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de butirilo.

LC/MS:  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ; m/z 525 (M+1).

*Ácido 2-{6-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)-ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 1.2 (Ejemplo 23)



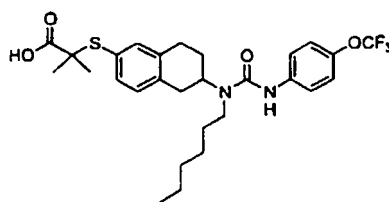
El Compuesto 1.2 (23 mg; 34% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 1 y compuesto 1.1 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de butirilo e isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 4-trifluorofenilo.

LC/MS:  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ; m/z 541 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-[6-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico*

Compuesto 1.3 (Ejemplo 24)



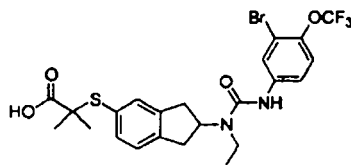
El Compuesto 1.3 (36 mg; 57% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 1 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de caproilo.

LC/MS:  $C_{28}H_{35}F_3N_2O_4S$ ; m/z 553 (M+1).

Los siguientes 2 compuestos se prepararon siguiendo los Esquemas 3 y 4 y las Etapas L y M de la Ruta 2, sustituyendo los reactivos y ajustando las condiciones de reacción según se necesite:

*Ácido 2-[2-[3-(3-Bromo-4-trifluorometoxifenil)-1-etilureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.17 (Ejemplo 25)



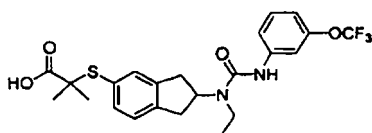
El Compuesto 2.17 (0,018 g; 19% para 3 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 reemplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por 3-bromo-isocianato de 4-trifluorometoxifenilo. A 3-bromo-4-trifluorometoxianilina (0,214 g; 0,836 mmoles) en THF (1 mL) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,255 g; 1,17 mmoles) seguido de 4-dimetilaminopiridina (0,102 g; 0,835 mmoles). Después del cese de la efervescencia (30 min.), se añadió una solución de éster terc-butílico de ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (0,058 g; 0,167 mmoles) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a RT.

Utilizando la Etapas K y L de la Ruta 2, se preparó el compuesto del título.

LC/MS:  $C_{23}H_{24}BrF_3N_2O_4S$ ; m/z 563 (M+1).

*Ácido 2-[2-[1-Etil-3-(3-trifluorometoxifenil)ureido]-indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.18 (Ejemplo 26)

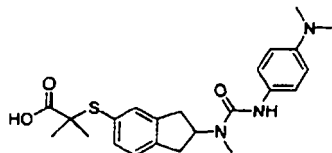


El Compuesto 2.18 (13 mg; 12% para 3 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo el Ejemplo 2,0 reemplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 3-trifluorometoxifenilo. A una solución de carbonildiimidazol (0,454 g; 2,8 mmoles) en THF (2 mL), calentada a 50°C, se le añadió 3-trifluorometoxianilina (0,522 g; 2,94 mmoles), gota a gota. Al cabo de 15 min. la reacción se enfrió y se añadió a una solución de éster terc-butílico de ácido 2-(2-etilaminoindan-5-ilsulfanil)-2-metilpropiónico (0,077 g; 0,22 mmoles) en THF (1 mL).

LC/MS:  $C_{23}H_{25}F_3N_2O_4S$ ; m/z 483 (M+1).

## Ácido 2-{2-[3-(4-Dimetilaminofenil)-1-metilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

## Compuesto 2.19 (Ejemplo 27)

A. Éster *S*-(2-formilamino-indan-5-ílico) de ácido dimetiltiocarbámico

Esquema 6. A éster *S*-[2-aminoindan-5-ílico] de ácido dimetiltiocarbámico (2,0 g; 8,46 mmoles) en  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) se le añadió formiato de etilo (50 mL) y la reacción se calentó a 55°C durante 24 h. La reacción se enfrió, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el aceite bruto se purificó mediante cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-metanol para proporcionar 0,77 g (35%) de éster *S*-(2-formilaminoindan-5-ílico) de ácido dimetiltiocarbámico en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ ;  $m/z$  264 (M+1).

B. Éster *terc*-butílico de ácido 2-metil-2-(2-metilaminoindan-5-ilsulfanil)-propiónico

Esquema 6. a éster *S*-(2-formilaminoindan-5-ilo) de ácido dimetiltiocarbámico (0,772 g; 2,9 mmoles) en THF (9 mL) en  $\text{N}_2$  se le añadió una solución de hidruro de litio y aluminio 1,0 M (9 mL) a 0°C. La reacción se templó a RT después se agitó a reflujo durante 24 h. La reacción se enfrió a 0°C, se sofocó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (4 mL), a lo que se añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,304 g; 0,93 mmoles), 2-bromoisobutirato de *terc*-butilo (0,311 mL; 1,39 mmoles), y  $\text{NaBH}_4$  (2,0 g; 52,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, después se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ) eluyendo con un gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH para proporcionar 0,186 g (20%) de éster *terc*-butilico de ácido 2-metil-2-(2-metilaminoindan-5-ilsulfanil)-propiónico en forma de un aceite.

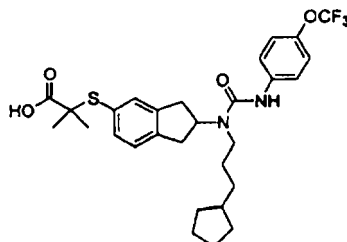
LC/MS:  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$ ;  $m/z$  321 (M+1).

El Compuesto 2.19 (44 mg; 65% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y las Etapas L y M reemplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 4-dimetilaminofenilo.

LC/MS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ;  $m/z$  428 (M+1).

## Ácido 2-{2-[1-(3-ciclopentilpropil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

## Compuesto 2.20 (Ejemplo 28)



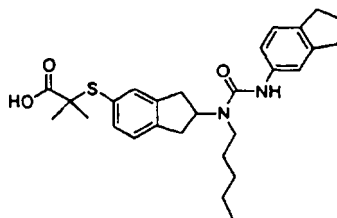
El Compuesto 2.20 (39 mg; 49% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de 3-ciclopentilpropionilo.

LC/MS:  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ;  $m/z$  565 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-[2-(3-indan-5-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.21 (Ejemplo 29)

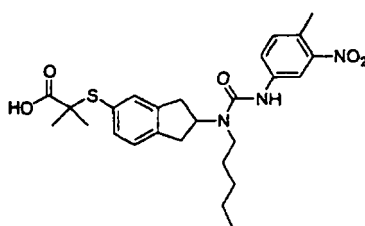


El Compuesto 2.21 (9,3 mg; 24% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.3 remplazando cloruro de acetilo por cloruro de valerilo e isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de indanilo.

LC/MS:  $C_{28}H_{36}N_2O_3S$ ; m/z 481 (M+1).

*Ácido 2-metil-2-[2-[3-(4-metil-3-nitrofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil]propiónico*

Compuesto 2.22 (Ejemplo 30)

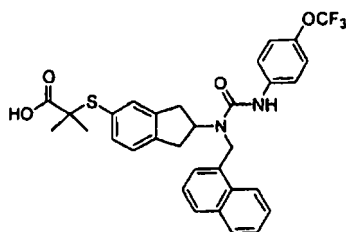


El Compuesto 2.22 (5,0 mg; 12% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el compuesto 2.3 remplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 4-metil-3-nitrofenilo.

LC/MS:  $C_{26}H_{33}N_3O_5S$ ; m/z 500 (M+1).

*Ácido 2-metil-2-[2-[1-naftalen-1-ilmetil-3-(4-trifluorometoxifenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil]-propiónico*

Compuesto 3.4 (Ejemplo 31)



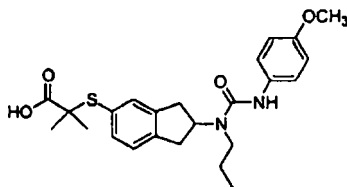
El Compuesto 3.4 (2,9 mg; 4% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 3 remplazando pent-4-enal por 1-naftaldehído.

LC/MS:  $C_{32}H_{29}F_3N_2O_4S$ ; m/z 595 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-{2-[3-(4-metoxifenil)-1-propilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.23 (Ejemplo 32)

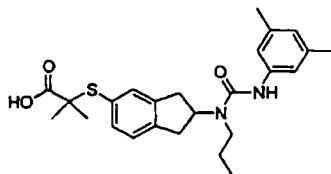


El Compuesto 2.23 (21 mg; 64% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.14 reemplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 4-metoxifenilo.

LC/MS:  $C_{24}H_{27}F_3N_2O_4S$ ; m/z 443 (M+1).

*Ácido 2-{2-[3-(3,5-dimetilfenil)-1-propilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.24 (Ejemplo 33)

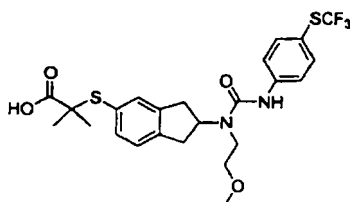


El Compuesto 2.24 (19 mg; 57% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.14 reemplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 3,5-dimetilfenilo.

LC/MS:  $C_{25}H_{32}N_2O_3S$ ; m/z 441 (M+1).

*Ácido 2-{2-[1-(2-metoxietil)-3-(4-trifluorometil-sulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.25 (Ejemplo 34)



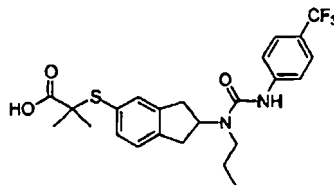
El Compuesto 2.25 (7,0 mg; 16% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.2 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de metoxiacetilo.

LC/MS:  $C_{24}H_{27}F_3N_2O_4S_2$ ; m/z 529 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil}-propiónico*

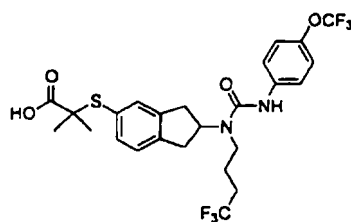
Compuesto 2.26 (Ejemplo 35)



El Compuesto 2.26 (20 mg; 56% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.14 reemplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 4-trifluorometilfenilo.

LC/MS:  $C_{24}H_{27}F_3N_2O_3S_2$ ; m/z 481 (M+1) Ácido 2-metil-2-{2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)-ureido]-indan-5-ilsulfanil}propiónico.

Compuesto 2.27 (Ejemplo 36)

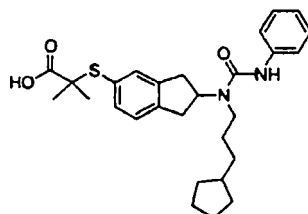


El Compuesto 2.27 (10 mg; 26% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.0 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de trifluorometilbutirilo.

LC/MS:  $C_{25}H_{26}F_6N_2O_4S$ ; m/z 564 (M+1).

*Ácido 2-{2-[1-(3-ciclopentilpropil)-3-fenilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.28 (Ejemplo 37)



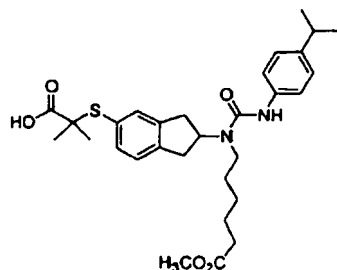
El Compuesto 2.28 (38 mg; 56% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.0 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de ciclopentilpropionilo e isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de fenilo.

LC/MS:  $C_{28}H_{36}N_2O_3S$ ; m/z 481 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Éster metílico de ácido 6-[1-[5-(1-Carboxi-1-metiletilsulfanilo)indan-2-il]-3-(4-isopropilfenil)-ureido]hexanoico*

Compuesto 2.29 (Ejemplo 38)

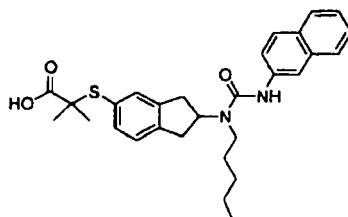


El Compuesto 2.29 (12 mg; 38% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.4 reemplazando cloruro de acetilo por éster metílico de ácido 5-clorocarbonil-pentanoico.

LC/MS:  $C_{30}H_{40}N_2O_5S$ ; m/z 541 (M+1).

*Ácido 2-metil-2-[2-(3-naftalen-2-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]propiónico*

Compuesto 2.30 (Ejemplo 39)

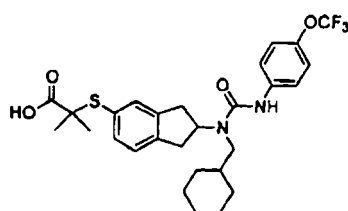


El Compuesto 2.30 (15 mg; 39% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.3 reemplazando isocianato de 4-trifluorotiometoxifenilo por isocianato de 2-naftilo.

LC/MS:  $C_{29}H_{34}N_2O_3S$ ; m/z 491 (M+1).

*Ácido 2-{2-[1-ciclohexilmetil-3-(4-trifluorometoxifenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.31 (Ejemplo 40)



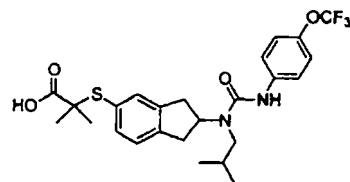
El Compuesto 2.31 (15 mg; 25% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.0 reemplazando cloruro de acetilo por ciclohexilcloruro de acetilo.

LC/MS:  $C_{28}H_{33}F_3N_2O_4S$ ; m/z 551 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-{2-[1-isobutil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 3.5 (Ejemplo 41)

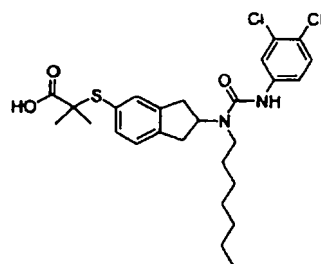


El Compuesto 3.5 (10 mg; 12% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 3 y el Compuesto 3.0 reemplazando pent-5-enal por 2-metilpropionaldehído.

LC/MS:  $C_{25}H_{29}F_3N_2O_4S$ ; m/z 511 (M+1).

*Ácido 2-{2-[3-(3,4-diclorofenil)-1-heptilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.32 (Ejemplo 42)

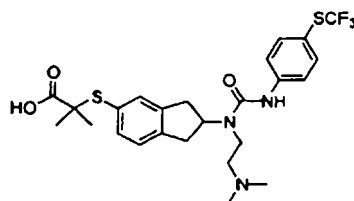


El Compuesto 2.32 (6,7 mg; 12% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.0 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de heptanoilo e isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 3,4-diclorofenilo.

LC/MS:  $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_3S$ ; m/z 538 (M+1).

*Ácido 2-{2-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.33 (Ejemplo 43)



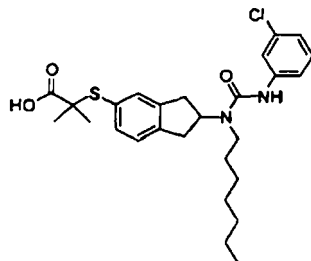
El Compuesto 2.33 (1,9 mg; 4% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.2 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de dimetilaminoacetilo e isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 4-trifluorometiltiofenilo.

LC/MS:  $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3S_2$ ; m/z 542 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-{2-[3-(3-clorofenil)-1-heptilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 2.34 (Ejemplo 44)

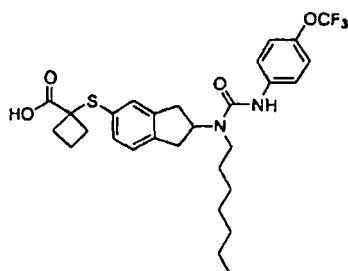


El Compuesto 2.34 (7,4 mg; 14% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.32 e isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por 3-clorofenilo.

LC/MS:  $C_{27}H_{35}ClN_2O_3S$ ; m/z 542 (M+1).

*Ácido 1-{2-[1-Heptil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-indan-5-ilsulfanil}-ciclobutanocarboxílico*

Compuesto 2.35 (Ejemplo 45)

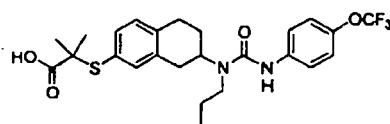


El Compuesto 2.35 (1,0 mg; 1,3% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 2 y el Compuesto 2.32 reemplazando 2-bromoisobutirato de terc-butilo por 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo.

LC/MS:  $C_{29}H_{35}F_3N_2O_4S$ ; m/z 565 (M+1).

*Ácido 2-metil-2-{7-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}propiónico*

Compuesto 1.4 (Ejemplo 46)



El Compuesto 1.4 (53 mg; 25% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 1 y el Compuesto 1.0 reemplazando cloruro de acetilo por cloruro de propionilo.

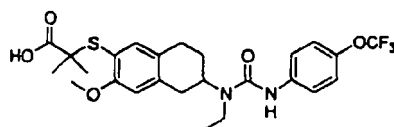
LC/MS:  $C_{25}H_{29}F_3N_2O_4S$ ; m/z 511 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

Los dos compuestos siguientes se pueden preparar siguiendo los Esquemas 10 y 4, Etapas I, J y K de la Ruta 1, sustituyendo los reactivos y ajustando las condiciones de reacción según se necesite:

### 5 *Ácido 2-[6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico*

Compuesto 1.5 (Ejemplo 47)

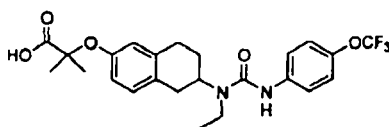


El Compuesto 1.5 (9,8 mg; aceite) se puede preparar siguiendo la Ruta 1, etapas I, J, y K y Esquemas 4 y 10.

RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,45-7,48 (d, 2H), 7,15-7,18 (m, 3H), 6,71 (s, 1 H), 4,43-4,79 (m, 1 H), 3,75 (s, 3H), 3,43-3,45 (m, 2H), 2,88-3,08 (m, 4H), 1,99-2,03 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,25-1,52 (t, 3H).

LC/MS:  $C_{25}H_{29}F_3N_2O_5S$ ; m/z 527 (M+1).

Ruta 4



### *Ácido 2-[6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]-2-metilpropiónico*

Compuesto 4.0 (Ejemplo 48)

A. *N*-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida

Esquema 7. A una suspensión agitada de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina (2,54 g; 14,3 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (20 mL) se le añadió DIEA (3,4 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ C$ . Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,22 mL; 17,1 mmoles) a  $0^\circ C$  y la reacción se dejó templando a RT y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $CH_2Cl_2$ , se lavó con  $H_2O$ , se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido bruto. La purificación mediante cromatografía instantánea ( $SiO_2$ ) eluyendo con hexanos-EtOAc proporcionó 1,57 g (50%) de *N*-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS:  $C_{13}H_{17}NO_2$ ; m/z 220 (M+1).

B. *N*-(6-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida

Esquema 7. A una suspensión de *N*-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida (1,57 g; 7,2 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (70 mL), refrigerada a  $-60^\circ C$ , se le añadió una solución de tribromuro de boro- $CH_2Cl_2$  (36 mL), gota a gota para mantener la temperatura de reacción entre  $-50$  y  $-60^\circ C$ . La suspensión gelatinosa se dejó templando a RT y se agitó durante 30 min. La reacción se enfrió a  $0^\circ C$ , se sofocó con  $NaHCO_3$  saturado y se agitó durante 30 min a RT. La mezcla se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (2X), los extractos se combinaron, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un sólido bruto, que se purificó mediante cromatografía instantánea ( $SiO_2$ ) eluyendo con un gradiente de  $CH_2Cl_2$ -MeOH para proporcionar 1,13 g (76%) de *N*-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida en forma de un sólido de color beige.

LC/MS:  $C_{12}H_{15}NO_2$ ; m/z 206 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

### C. Éster terc-butílico de ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-2-metilpropiónico

Esquema 7. A una suspensión de N-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida (0,439 g; 2,1 mmoles) en DMF (6 mL) se le añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,7 g; 5,2 mmoles) y 2-bromoisobutirato de terc-butilo (2,1 mL; 9,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 h. La reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un aceite bruto, que se purificó mediante cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 0,51 g (69%) de éster terc-butílico de ácido 2-(6-acetilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-2-metilpropiónico en forma de un aceite.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,89-6,92 (d, 1 H), 6,58-6,65 (m, 2H), 5,85-5,88 (m, 1 H), 4,24-4,30 (m, 1 H), 2,99-3,06 (dd, 1 H), 2,76-2,86 (m, 2H), 2,51-2,59 (dd, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,98-2,02 (m, 1H), 1,74-1,79 (m, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,46 (s, 9H).

LC/MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ : m/z 292 (M+1).

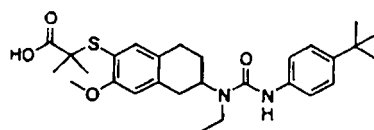
Los siguientes compuestos se completaron siguiendo los Esquemas 3 y 4 y las Etapas I, J y K de la Ruta 1, sustituyendo los reactivos y ajustando las condiciones de reacción según se necesite:

El Compuesto 4.0 (0,0168 g; 23% para 2 etapas; aceite) se preparó siguiendo la Ruta 1 y el Compuesto 1.0.

LC/MS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ : m/z 481 (M+1).

### Ácido 2-{6-[3-(4-terc-Butilfenilo)1-etilureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Compuesto 1.6 (Ejemplo 49)

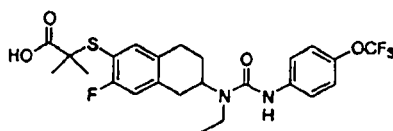


El Compuesto 1.6 (10 mg; aceite) se puede preparar remplazando isocianato de 4-trifluorometoxifenilo por isocianato de 4-terc-butilfenilo y utilizando la Ruta 1, etapas I, J, y K y los Esquemas 4 y 10.

LC/MS:  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : m/z 499 (M+1).

### Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Compuesto 1.7 (Ejemplo 50)



El Compuesto 1.7 (16 mg; 30% después de 2 etapas; sólido de color blanco) se puede preparar siguiendo la Ruta 1, etapas I, J, y K y los Esquemas 4 y 10.

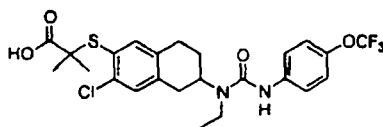
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46-7,51 (m, 2H), 7,25-7,28 (d, 1 H), 7,17-7,20 (d, 2H), 6,92-6,95 (d, 1 H), 4,43 (m, 1 H), 3,42-3,49 (m, 2H), 2,90-3,11 (m, 4H), 2,02-2,07 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,25-1,31 (t, 3H).

LC/MS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : m/z 515 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

Ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Compuesto 1.8 (Ejemplo 51)

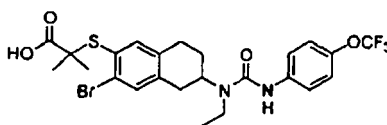


El Compuesto 1.8 (15 mg; 22% después de 2 etapas; sólido de color blanco) se puede preparar siguiendo la Ruta 1, etapas I, J, y K y los Esquemas 4 y 10.

LC/MS:  $C_{25}H_{29}F_3N_2O_5S$ : m/z 532 (M+1).

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Compuesto 1.9 (Ejemplo 52)



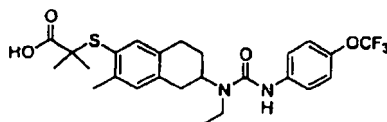
El Compuesto 1.9 (55 mg; 43% para 2 etapas; sólido de color blanco) se puede preparar siguiendo la Ruta 1, etapas I, J, y K y los Esquemas 4 y 10.

RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,45-7,48 (m, 3H), 7,36 (s, 1 H), 7,15-7,18 (d, 2H), 4,41-4,79 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 4H), 2,01-2,03 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,24-1,29 (t, 3H).

LC/MS:  $C_{25}H_{29}F_3N_2O_5S$ : m/z 576 (M+1).

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

Compuesto 1.10 (Ejemplo 53)



El Compuesto 1.10 (73 mg; 26% para 2 etapas; sólido de color blanco) se puede preparar siguiendo la Ruta 1, etapas I, J, y K y Esquemas 4 y 10.

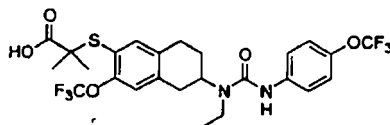
RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,45-7,48 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15-7,18 (d, 2H), 7,02 (s, 1 H), 4,41-4,79 (m, 1 H), 3,40-3,47 (m, 2H), 2,85-3,03 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,01-2,03 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,24-1,29 (t, 3H).

LC/MS:  $C_{25}H_{29}F_3N_2O_5S$ : m/z 511 (M+1).

## ES 2 325 783 T3

*Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 1.11 (Ejemplo 54)



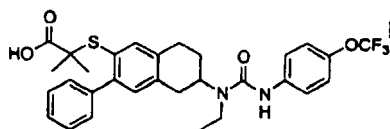
El Compuesto 1.11 (118 mg; 58% para 2 etapas; sólido de color blanco) se puede preparar siguiendo la Ruta 1, etapas I, J, y K y Esquemas 4 y 10.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45-7,48 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,12-7,18 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 2H), 2,97-3,21 (m, 4H), 2,03-2,05 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,25-1,30 (t, 3H).

LC/MS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ; m/z 580 (M+1).

*Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

Compuesto 1.12 (Ejemplo 55)

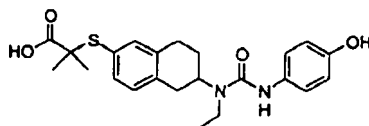


El Compuesto 1.12 (118 mg; 58% para 2 etapas; sólido de color blanco) se puede preparar siguiendo la Ruta 1, etapas I, J, y K y los Esquemas 4 y 10.

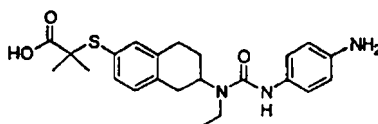
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45-7,48 (d, 2H), 7,29-7,38 (m, 6H), 7,15-7,18 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 4H), 2,04-2,06 (m, 2H), 1,26-1,30 (t, 3H), 1,14 (s, 6H).

LC/MS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ; m/z 573 (M+1).

*Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-hidroxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (Ejemplo 56)*



*Ácido 2-{6-[4-aminofenil]-1-etilureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico (Ejemplo 57)*

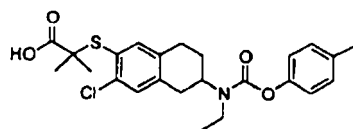


## ES 2 325 783 T3

### Ruta 5

Éster *terc-butilico* de ácido 2-[3-cloro-6-(etil-*p*-toliloxicarbonil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil]-2-metil-propiónico

Compuesto 5.0 (Ejemplo 58)



A una mezcla de éster *terc-butilico* de ácido 2-(3-cloro-6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil)-2-metil-propiónico y complejo de borano (80 mg; 201  $\mu$ moles), disueltos en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), a 0°C se le añadió cloroformiato de *p*-tolilo (35  $\mu$ L; 241  $\mu$ moles). La reacción se templó lentamente a RT y se dejó agitando a RT durante 6 días. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea ( $\text{SiO}_2$ ) eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc para proporcionar 30 mg (29%) de éster *terc-butilico* de ácido 2-[3-cloro-6-(etil-*p*-toliloxicarbonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil]-2-metil-propiónico en forma de un aceite claro.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,67-7,29 (m, 6H), 4,28 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,87-2,97 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,89-2,06 (m, 2H), 1,39-1,46 (m, 15H), 1,21-1,31 (m, 3H).

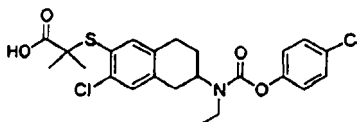
Compuesto 5.0 (23 mg; 59%) se preparó siguiendo la Etapa M de la Ruta 2.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6,96-7,34 (m, 6H), 4,27 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,91-3,14 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,45 (m, 6H), 1,28 (m, 3H).

LC/MS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4\text{S}$ : m/z 462 (M+1).

Ácido 2-[3-cloro-6-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-etil-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil]-2-metil-propiónico

Compuesto 5.1 (Ejemplo 59)



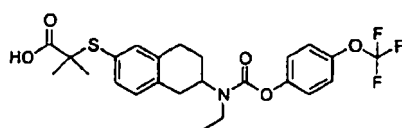
El Compuesto 5.1 (34 mg; 35% para 2 etapas; sólido de color blanco) se preparó siguiendo la Ruta 5, sustituyendo cloroformiato de 4-clorofenilo por cloroformiato de *p*-tolilo y la Etapa M de la Ruta 2.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,11-7,39 (m, 6H), 4,30 (m, 1 H), 3,47 (m, 2H), 2,91-3,15 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,45 (m, 6H), 1,28 (m, 3H).

LC/MS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$ : m/z 482 (M+1).

Ácido 2-[6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxicarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil]-2-metil-propiónico

Compuesto 5.2 (Ejemplo 60)



El Compuesto 5.2 se puede preparar siguiendo la Ruta 5, sustituyendo éster 4-trifluorometoxifenílico de 1-éster cloro-etílico de ácido carbónico por cloroformiato de *p*-tolilo y la Etapa M de la Ruta 2.

Alternativamente, el compuesto 5.2 se puede preparar utilizando el procedimiento siguiente:

5 A. *Éster 4-trifluorometoxifenílico de éster 1-cloro-etílico de ácido carbónico*

Esquema 1. Una solución de cloroformiato de 1-cloroetilo (1,03 g; 7,20 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se añadieron trifluorometoxifenol (1,09 g; 6,0 mmoles) y trietilamina, y la solución resultante se templó a RT. Después de agitar durante 3 h, la reacción se sofocó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con Hexano-EtOAc (10:1) para proporcionar 1,54 g (90%) de éster 4-trifluorometoxifenílico de éster 1-cloro-etílico de ácido carbónico en forma de un aceite incoloro.

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26 (m, 4 H), 6,49 (c, 1 H), 1,91 (d, 3H).

B. *Éster 4-trifluorometoxi-fenílico de ácido etil-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico*

20 Esquema 1. A una mezcla de 6-metoxi-2-tetralona (950 mg; 5,39 mmoles), 2 M de etilamina en THF (5,4 mL; 10,78 mmoles) y ácido acético (648 mg; 10,78 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,29 g; 10,78 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 h, después se añadió una solución 1 N de NaOH, y se extrajo con éter (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir un aceite de color amarillo claro. Este aceite se añadió a una solución de éster 4-trifluorometoxi-fenílico de éster 1-cloro-etílico de ácido carbónico (1,23 g; 4,31 mmoles) en tolueno (8 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a RT seguido de 1 h a  $90^\circ\text{C}$ . La reacción se dejó enfriando a RT, se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se lavó con HCl acuoso 1 N y  $\text{NaHCO}_3$  saturado. El extracto orgánico se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía instantánea del residuo con un gradiente de hexano- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  produjo 1,05 g (48%) de éster 4-trifluorometoxi-fenílico de ácido etil-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,10-7,30 (m, 4 H), 6,99 (d, 1 H), 6,71 (d, 1H), 6,64 (s, 1 H), 4,33 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,41 (m, 2 H), 2,93 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,31 (m, 3H).

35 LC/MS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_4$ ; m/z 410 (M+1).

C. *Éster 4-trifluorometoxi-fenílico de ácido etil-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico*

40 Esquema 1. Una solución de éster 4-trifluorometoxi-fenílico de ácido etil-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (898,6 mg; 2,19 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (8 mL) se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió lentamente una solución 1,0 M de tribromuro de boro- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,57 mL, 6,57 mmoles). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó templando a RT, se sofocó con MeOH (10 mL) y se agitó durante 2 horas adicionales. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con hexano-EtOAc (2,5:1) para producir 649,4 mg (75%) de éster 4-trifluorometoxi-fenílico de ácido etil-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,05-7,30 (m, 4 H), 6,90 (m, 1 H), 7,41-7,60 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,30 (m, 1 H), 3,41 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,31 (m, 3H).

50 LC/MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_4$ ; m/z 396 (M+1).

55 D. *Éster 4-trifluorometoxi-fenílico de ácido etil-(6-triisopropilsilanilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico*

Esquema 1. A una solución de éster 4-trifluorometoxi-fenílico de ácido etil-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (245,1 mg; 0,62 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (3 mL) y THF (3 mL) refrigerada a  $-30^\circ\text{C}$ , se le añadieron sucesivamente trietilamina (216  $\mu\text{L}$ , 1,55 mmoles) y anhídrido trifílico (125  $\mu\text{L}$ , 0,74 mmoles). La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 h, después se sofocó con agua, y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía instantánea del residuo con hexano-EtOAc (5:1) produjo 301,6 mg (92%) del triflato. Este triflato (279,8 mg; 0,53 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (61,2 mg; 0,053 mmoles) se añadieron a una solución en tolueno generada a partir de triisopropilsilanotiol (126  $\mu\text{L}$ , 0,58 mmoles) y NaH (13,9 mg; 0,58 mmoles) a RT. La mezcla resultante se sometió a vacío dos veces, y se sometió a reflujo durante 4 h, y se concentró a presión reducida. La cromatografía instantánea del residuo con hexano-EtOAc (10:1) proporcionó 261,8 mg (87%) de éster 4-

## ES 2 325 783 T3

trifluorometoxi-fenílico de ácido etil-(6-triisopropilsilanilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico en forma de un aceite de color claro.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,82-7,29 (m, 7H), 4,32 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,81-3,05 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,12-1,34 (m, 6H), 1,03-1,10 (m, 18H).

LC/MS:  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SSi}$ : m/z 568 (M+1).

### E. Éster terc-butílico de ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxycarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico

Esquema 1. A una solución de éster 4-trifluorometoxi-fenílico de ácido etil-(6-triisopropilsilanilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (260,0 mg; 0,46 mmoles) y 2-bromoisobutirato de terc-butilo (130  $\mu\text{L}$ , 0,69 mmoles) en THF anhidro (2 mL) refrigerada a 0°C, se le añadió una solución 1,0 M de TBAF (690  $\mu\text{L}$ , 0,69 mmoles), después la reacción se templó a RT, se agitó durante 1 h, y después se diluyó con agua, se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con Hexano-EtOAc (7:1) para proporcionar 229,2 mg (90%) de éster terc-butílico de ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxycarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico en forma de un aceite de color claro.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,95-7,28 (m, 7 H), 4,34 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,28 (m, 3H).

LC/MS:  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{NO}_5\text{SNa}$ : m/z 576 (M+Na).

### F. Ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxycarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico

Esquema 1. Una solución de ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxycarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico (120,8 mg; 0,22 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) se enfrió a -78°C, y se añadió lentamente ácido trifluoroacético (4 mL). La mezcla de reacción se dejó templando a RT, y se agitó durante 1,5 h. Los disolventes se evaporaron después, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (94:6) para producir ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxycarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico en forma de un sólido de color blanco.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,96-7,28 (m, 7H), 4,30 (m, 1 H), 3,39 (m, 2H), 2,85-3,10 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,28 (m, 3H).

LC/MS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ : m/z 498 (M+1).

### D. Formulación y Administración

Los presentes compuestos son agonistas de PPAR alfa y por lo tanto son útiles para tratar o inhibir el progreso de las enfermedades y condiciones mediadas por PPAR alfa, tales como diabetes, y sus complicaciones, tales como neuropatía, nefropatía, y retinopatía.

La invención muestra compuestos y composiciones para tratar un sujeto con una enfermedad mediada por PPAR alfa. La invención también proporciona compuestos y composiciones para tratar o inhibir el progreso de la diabetes o el deterioro de la tolerancia a la glucosa en un sujeto.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en diferentes formas farmacéuticas con el fin de administrarlos. Para preparar estas composiciones farmacéuticas, se mezcla íntimamente una cantidad efectiva de un compuesto concreto, en forma de sal de adición de base o ácido, como ingrediente activo con un portador farmacéuticamente aceptable.

Un portador puede adoptar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración oral o la inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en una forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Estos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas tales como las suspensiones, los jarabes, los elixires y las soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de los polvos, las píldoras, las cápsulas y los comprimidos. En vista de su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean generalmente portadores farmacéuticos sólidos. Para

las composiciones parenterales, el portador comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para colaborar en la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes suspensores y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones mínimas, cuyos aditivos no ocasionan un efecto perjudicial significativo en la piel. Tales aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser provechosos para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diferentes maneras, p. ej., en forma de un parche transdérmico, en forma de aplicación localizada con pipeta, como una pomada. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I, debido a su solubilidad en agua aumentada sobre la forma de la base correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antedichas en formas de dosificación unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria utilizada en la presente memoria hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son los comprimidos (incluyendo los comprimidos ranurados o recubiertos), las cápsulas, las píldoras, los paquetes de polvos, las obleas, las soluciones o suspensiones inyectables, las cucharaditas, las cucharadas y similares, y sus múltiples segregados.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos descritos. Las últimas se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como los ácidos hidrohalegenados, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, palmoico y ácidos similares. El término sal de adición también comprende los solvatos que son capaces de formar los compuestos descritos, así como sus sales. Tales solvatos son por ejemplo los hidratos, los alcoholatos y similares. Por el contrario la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con un álcali en la forma de la base libre.

Las formas estereoméricas definen todas las formas isoméricas posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A no ser que se indique o mencione lo contrario, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas isoméricas estereoquímicamente posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración (R) o (S); los sustituyentes de los radicales saturados cíclicos divalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*. La invención abarca las formas estereoquímicamente isoméricas incluyendo los diastereoisómeros, así como sus mezclas en cualquier proporción de los compuestos descritos. Los compuestos descritos pueden existir también en sus formas tautoméricas. Se pretende que estas formas aunque no indicadas explícitamente en lo anterior y las siguientes fórmulas estén incluidas en el alcance de la presente invención. Por ejemplo, en el compuesto 2.1 o el Ejemplo 3, hay un centro quiral en el C-2 del anillo de indano.

45

#### E. *Uso*

Los expertos en el tratamiento de los trastornos o las condiciones mediadas por PPAR alfa podrían determinar fácilmente la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de ensayo presentados más adelante y de otra información. En general se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz sería de 0,001 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen de 0,05 mg a 250 mg o 750 mg, y en particular de 0,5 a 50 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Los ejemplos incluyen formas de dosificación de 2 mg, 4 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, y 35 mg. Los compuestos de la invención se pueden preparar también en formulaciones en parches de liberación controlada o subcutáneos o transdérmicos. El compuesto descrito se puede formular también en forma de pulverización o de otras formulaciones tópicas o inhalables.

La dosis y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (I) concreto utilizado, la condición concreta que esté siendo tratada, la gravedad de la condición que esté siendo tratada, la edad, el peso y las condiciones físicas generales del paciente concreto así como de otra medicación que esté tomando el paciente, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, resulta evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o aumentar dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Los intervalos de la cantidad diaria eficaz mencionados en la presente memoria son sólo por lo tanto pautas.

La siguiente sección incluye información detallada referente al uso de los compuestos y composiciones descritos.

Los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente activos, por ejemplo, como agonistas de PPAR alfa. De acuerdo con un aspecto de la invención, los compuestos son preferiblemente agonistas selectivos de PPAR alfa, que tienen un índice de actividad (p. ej., potencia de PPAR alfa sobre potencia de PPAR gamma) de 10 o más, y preferiblemente 15, 25, 30, 50 o 100 o más.

Los agonistas de PPAR alfa son útiles para el tratamiento, la prevención, o la inhibición del progreso de una o más de las siguientes condiciones o enfermedades: diabetes de Tipo II, deterioro de la tolerancia a la glucosa, glucemia basal alterada, neuropatía, nefropatía, retinopatía, resistencia a la insulina, hiperglucemia, y hiperinsulinemia.

#### *Terapia combinada*

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar combinados con otros agentes farmacéuticamente activos. Estos agentes incluyen agentes anti-diabéticos, tales como metformina, insulina, y sensibilizadores a la insulina (tales como los TZD; agentes reductores de la presión sanguínea; agentes reductores de lípidos; y moduladores de Acrp30 o Adiponectina tales como la Famoxina.

Los métodos son conocidos en la técnica para determinar las dosis eficaces para los fines terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas descritas o las combinaciones de fármacos descritas, se formulan o no en la misma composición. Para los fines terapéuticos, el término "cantidad eficaz en conjunto" según se utiliza en la presente memoria, significa la cantidad de cada compuesto o agente farmacéutico activo, solo o combinado, que logra la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que esté siendo tratado. Con fines profilácticos (es decir, inhibición del comienzo o progreso de un trastorno), el término "cantidad eficaz en conjunto" hace referencia a la cantidad de cada compuesto o agente farmacéutico activo, solo o combinado, que trata o inhibe en un sujeto el comienzo o el progreso de un trastorno que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina o otro médico clínico. De este modo, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz independientemente; (b) al menos un fármaco de la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra solo, peso es terapéutica o profiláctica cuando se administra combinado con el segundo o con fármacos adicionales de acuerdo con la invención; o (c) ambos fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administran solos, pero es terapéutica o profiláctica cuando administran juntos.

Los agentes antidiabéticos incluyen sensibilizadores a la insulina de tiazolidinodiona y no tiazolidinodiona, que disminuyen la resistencia periférica a la insulina aumentando los efectos de la insulina en órganos y tejidos diana.

Algunos de los siguientes agentes son conocidos por unirse y activar el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) que aumenta la transcripción de genes sensibles a la insulina específicos. Los ejemplos de los agonistas de PPAR-gamma son tiazolidinodionas tales como:

1. (1) rosiglitazona (2,4-tiazolidinodiona, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-, (Z)-2-butenodiolato (1:1) o 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocida como AVANDIA; también conocida como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, o maleato de rosiglitazona);
2. (2) pioglitazona (2,4-tiazolidinodiona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-, monohidrócloruro, (+)- o 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocida como ACTOS, ZACTOS, o GLUSTIN; también conocida como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, hidrócloruro de pioglitazona (USAN));
3. (3) troglitazona (5-((4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-il)-metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocida como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN, o PRELAY; también conocida como CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);
4. (4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidinodiona o 5-((6-((2-fluorofenil)metoxi)-2-naftalenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona o 5-(6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona, también conocida como MCC-555 o neoglitazona); y
5. (5) 5-BTZD.

Adicionalmente, las no tiazolidinodionas que actúan como agentes sensibilizadores a la insulina incluyen, pero no están limitadas a:

1. (1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, o PNU 182716: isoxazolidino-3,5-diona, 4-((4-(2-fenil-5-metil)-1,3-oxazolidil)etilfenil-4)-metil-);

## ES 2 325 783 T3

2. (2) KRP-297 (5-(2, 4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida o 5-((2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil)-2-metoxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida); y
3. (3) farglitazar (L-tirosina, N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)- o N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)-L-tirosina, o GW2570 o GI-262570).

También se ha demostrado que otros agentes también tienen actividad moduladora de PPAR tal como actividad agonística de PPAR gamma, SPPAR gamma, y/o PPAR delta/gamma. Los ejemplos se enumeran más abajo:

1. (1) AD 5075;
2. (2) R 119702 Hidrocloruro de ((+)-5-(4-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)bencil)tiazolin-2,4-diona, o CI 1037 o CS 011);
3. (3) CLX-0940 (agonista del receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas/agonista del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas);
4. (4) LR-90 ácido (2,5,5-tris(4-clorofenil)-1,3-dioxano-2-carboxílico, agonista de PPAR delta/gamma);
5. (5) Tularik (agonista de PPAR $\gamma$ );
6. (6) CLX-0921 (agonista de PPAR $\gamma$ );
7. (7) CGP-52608 (agonista de PPAR);
8. (8) GW-409890 (agonista de PPAR);
9. (9) GW-7845 (agonista de PPAR);
10. (10) L-764406 (agonista de PPAR);
11. (11) LG-101280 (agonista de PPAR);
12. (12) LM-4156 (agonista de PPAR);
13. (13) Risarestat (CT-112);
14. (14) YM 440 (agonista de PPAR);
15. (15) AR-H049020 (agonista de PPAR);
16. (16) GW 0072 ácido (4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis-(fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazolidinil)butil)benzoico);
17. (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);
18. (18) NN 2344 (DRF 2593);
19. (19) NN 622 (DRF 2725);
20. (20) AR-H039242 (AZ-242);
21. (21) GW 9820 (fibrato);
22. (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L-tirosina, conocida como GW 2331, agonista de PPAR alfa/gamma);
23. (23) SB 219994 ácido ((S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenopropanoico o ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etoxi)-fenil)-2-(S)-(2,2,2-trifluoroetoxi)propiónico o ácido bencenopropanoico, 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)-, (alfas)-, agonista de PPAR alfa/gamma);
24. (24) L-796449 (agonista de PPAR alfa/gamma);
25. (25) fenofibrato (Ácido propanoico, 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-, éster 1-metiletilico, conocido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO agonista de PPAR alfa);

## ES 2 325 783 T3

26. (26) GW-9578 (agonista de PPAR alfa);
27. (27) GW-2433 (agonista de PPAR alfa/y);
- 5 28. (28) GW-0207 (agonista de PPAR $\gamma$ );
29. (29) LG-100641 (agonista de PPAR $\gamma$ );
30. (30) LY-300512 (agonista de PPAR $\gamma$ );
- 10 31. (31) NID525-209 (NID-525);
32. (32) VDO-52 (VDO-52);
- 15 33. (33) LG 100754 (agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas);
34. (34) LY-510929 (agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas);
35. (35) bexaroteno ácido (4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etenil)benzoico, conocido  
20 como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; también conocido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); y
36. (36) GW-1536 (agonista de PPAR alfa/ $\gamma$ ).

(B) Otros agentes sensibilizadores a la insulina incluyen, pero no están limitados a:

1. (1) INS-1 (D-quirositol o D-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidroxiciclohexano);
- 30 2. (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1 B (PTP-1 B);
3. (3) inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3);
- 35 4. (4) agonistas del adrenoceptor beta 3 tales como ZD 2079 cloruro de ((R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenoxi)etil)-N-(2-hidroxi-2-fenetil)amonio, también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140;
5. (5) inhibidores de la glucógeno fosforilasa;
6. (6) inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa;
- 40 7. (7) picolinato crómico, sulfato de vanadilo (oxisulfato de vanadio);
8. (8) KP 102 (compuesto de organo-vanadio);
- 45 9. (9) polinicotinato crómico;
10. (10) agonista del canal del potasio NN 414;
11. (11) YM 268 (5,5'-metilen-bis(1,4-fenilen)bismetilenbis(tiazolidino-2,4-diona);
- 50 12. (12) TS 971;
13. (13) T 174 ((+)-5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)benzoxazol);
- 55 14. (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2-(S-((4-clorofenoxi)metil)-7-alfa-(3,4-diclorofenil)tetrahidropirrol(2,1-b)oxazol-5(6H)-ona);
15. (15) S 15261 éster 2-((2-metoxi-2-(3-(trifluorometilo)fenil)etil)amino)etilico de ácido ((-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)-etil)benzoico);
- 60 16. (16) AZM 134 (Alizyme);
17. (17) ARIAD;
- 65 18. (18) R 102380;
19. (19) PNU 140975 ácido (1-(hidrazinoiminometil)-hidrazino)acético;

## ES 2 325 783 T3

20. (20) PNU 106817 ácido (2-(hidrazinoiminometil)-hidrazino)acético;
21. (21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidinodiona;
- 5 22. (22) MXC 3255;
23. (23) MBX 102;
24. (24) ALT 4037;
- 10 25. (25) AM 454;
26. (26) JTP 20993 diéster dimetílico de ácido (2-(4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi)-bencil)malónico);
- 15 27. (27) Dexlipotam (5 ácido (R)-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico, también conocido como ácido (R)-alfa-lipoico o ácido (R)-tióctico);
28. (28) BM 170744 ácido (2,2-dicloro-12-(p-clorofenil)dodecanoico);
- 20 29. (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-metil-2-(2-tienil)-oxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)-tiazolidino-2,4-diona);
30. (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona);
- 25 31. (31) CRE 16336 (EML 16336);
32. (32) HQL 975 ácido (3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)fenil)-2-(S)-(propilamino)propiónico);
33. (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-Indolil)etoxi)-fenil)metil)tiazolidino-2,4-diona);
- 30 34. (34) DRF 554158;
35. (35) DRF-NPCC;
- 35 36. (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900, o CLX 0901;
37. (37) Inhibidores de la Kinasa IkappaB (IKK B)
38. (38) Inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) Estimuladores de MAPK p38
- 40 39. (39) trifosfato de fosfatidil-inosítido
40. (40) inhibidores del reciclaje de receptores de insulina
- 45 41. (41) moduladores del transportador 4 de glucosa
42. (42) antagonistas de TNF- $\alpha$
43. (43) Antagonistas del antígeno 1 de diferenciación celular plasmática (PC-1)
- 50 44. (44) inhibidores de la proteína de unión a lípidos de adipocitos (ALBP/aP2)
45. (45) fosfoglicanos
- 55 46. (46) Galparan;
47. (47) Receptron;
48. (48) factor de maduración de las células de los islotes;
- 60 49. (49) factor potenciador de insulina (IPF o factor 1 potenciador de insulina);
50. (50) somatomedina C acoplada a proteína de unión (también conocida como IGF-BP3, IGF-BP3, Somato-Kine);
- 65 51. (51) Diab II (conocida como V-411) o Glucanina, producida por Biotech Holdings Ltd. o Volque Pharmaceutical;

## ES 2 325 783 T3

- 52. (52) inhibidores de glucosa-6-fosfatasa;
- 53. (53) proteínas transportadoras de ácidos grasos y glucosa;
- 5 54. (54) agonistas del receptor de glucocorticoides; y
- 55. (55) moduladores de la glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT).

(C) Biguanidas, que disminuyen la producción de glucosa en el hígado y aumentan la absorción de glucosa. Los ejemplos incluyen metforminas tales como:

- 1. (1) 1,1-dimetilbiguanida (p. ej., Metformin-DepoMed, Metformin-Biovail Corporation, o METFORMIN GR (polímero de retención de metformina gástrica)); y
- 15 2. (2) hidrocloreto de metformina (monohidrocloreto de diamina N,N-dimetilimidodicarbonimídica, también conocida como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE, o GLUCOPHAGE XR.

(D) Inhibidores de la alfa-glucosidasa, que inhiben la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa en glucosa, retrasando de ese modo la digestión de los carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos se rompen con posterioridad en el intestino, reduciendo el pico de glucosa post-prandial. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a:

- 25 1. (1) acarbosa (D-glucosa, O-4,6-didesoxi-4-(((1S-(1alfa,4alfa,5beta,6alfa))-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il)amino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-, también conocida como AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDE, o ASCAROSE);
- 30 2. (2) Miglitol (3,4,5-piperidinotriol, 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-, (2R(2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))- o (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinotriol, también conocido como BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);
- 35 3. (3) CKD-711 (0-4-desoxi-4-((2,3-epoxi-3-hidroximetil-4,5,6-trihidroxiciclohexan-1-il)amino)-alfa-b-glucopiranosil-(1-4)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosil);
- 40 4. (4) emgilitato éster etílico de ácido (4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil)etoxi)benzoico, también conocida como BAY o 1248 o MKC 542);
- 5. (5) MOR 14 (3,4,5-piperidinotriol, 2-(hidroximetil)-1-metil-, (2R-(2alfa,3beta,4alfa,5beta))-, también conocida como N-metildesoxinojirimicina o N-metilmoranolina); y
- 45 6. (6) Voglibosa (3,4-didesoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol o D-epi-Inositol, 3,4-dideoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-, también conocida como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

(E) Las insulinas incluyen insulinas regulares o de corta actuación, de acción intermedia, y de larga duración, insulina no inyectable o inhalada, insulina selectiva del tejido, glucofosfoquinina (D-quirositol), análogos de insulina tales como moléculas insulina con diferencias mínimas en la secuencia de aminoácidos natural y mímicos de molécula pequeña de insulina (miméticos de insulina), y moduladores del endosoma. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a:

- 1. (1) Biota;
- 55 2. (2) LP 100;
- 3. (3) (SP-5-21)-oxobis(1-pirrolidinocarboditioato-S,S')vanadio,
- 4. (4) insulina aspart (insulina humana (ácido 28B-L-aspartico) o B28-Asp-insulina, también conocida como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX, o NOVOLOG);
- 60 5. (5) insulina detemir (29B-(N6-(1-Oxotetradecil)-L-lisina humana)-(1A-21A), (1B-29B)-Insulina o NN 304);
- 65 6. (6) insulina lispro ("insulina humana 28B-L-lisina-29B-L-prolina", o Lis(B28), análogo de insulina humana Pro(B29), también conocida como insulina lis-pro, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25, o HUMALOG MIX 50/50);

## ES 2 325 783 T3

7. (7) insulina glargine (insulina (A21-glicina, B31-arginina, B32-arginina) humana HOE 901, también conocida como LANTUS, OPTISULIN);
8. (8) Suspensión de insulina Cinc, extendida (Ultralente), también conocida como HUMULIN U o ULTRA-LENTE;
9. (9) Suspensión de insulina Cinc (Lente), una suspensión de insulina 70% cristalina y 30% amorfa, también conocida como LENTE ILETIN II, HUMULIN L, o NOVOLIN L;
10. (10) HUMULIN 50/50 (inyección de 50% de insulina isofánica y 50% de inyección de insulina);
11. (11) HUMULIN 70/30 (70% de insulina isofánica NPH y 30% de inyección de insulina), también conocida como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Precargada;
12. (12) suspensión de insulina isofánica tal como NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Precargada, HUMULIN N;
13. (13) inyección de insulina regular tal como ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Precargada, HUMULIN R, o Regular U-500 (Concentrada);
14. (14) ARIAD;
15. (15) LY 197535;
16. (16) L-783281; y
17. (17) TE-17411.

(F) Moduladores de la secreción de insulina tales como:

1. (1) péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) y sus miméticos;
2. (2) péptido insulínico de pendiente de glucosa (GIP) y sus miméticos;
3. (3) exendina y sus miméticos;
4. (4) inhibidores de la dipeptil proteasa (DPP o DPPIV) tales como
  - (4a) DPP-728 o LAF 237 (2-pirrolidincarbonitrilo, 1-(((2-((5-ciano-2-piridinil)amino)etil)amino)-acetilo), conocido como NVP-DPP-728, DPP-728A, LAF-237);
  - (4b) P 3298 o P32/98 (di-(3N-((2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoil)-1,3-tiazolidino)fumarato);
  - (4c) TSL 225 (ácido triptofilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-3-carboxílico);
  - (4d) Valina pirrolidina (valpir);
  - (4e) 1-aminoalquilisoquinolinon-4-carboxilatos y sus análogos;
  - (4f) SDZ 272-070 (1-(L-Valil)pirrolidina);
  - (4g) TMC-2A, TMC-2B, o TMC-2C;
  - (4h) Nitrilos de Dipéptidos (2-cianopirrolodidos);
  - (4i) inhibidores de CD26; y
  - (4j) SDZ 274-444;
5. (5) antagonistas de glucagón tales como AY-279955; y
6. (6) agonistas de amilina que incluyen, pero no están limitados a, pramlintida (AC-137, Symlin, triproamilina o acetato de pramlintida).

Los presentes compuestos pueden aumentar también la sensibilidad a la insulina con un aumento menor del peso corporal que el encontrado con el uso de los agonistas existentes de PPAR gamma. Los agentes anti-diabéticos orales pueden incluir insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGI, agonistas de PPAR alfa, y agonistas de PPAR gamma, y agonistas de PPAR alfa/gamma duales.

Los agonistas de PPAR alfa son útiles para tratar, prevenir, o inhibir el progreso de una o más de las siguientes condiciones o enfermedades: hiperlipidemia en fase I, hiperlipidemia pre-clínica, hiperlipidemia en fase II, hipertensión, enfermedad arterial coronaria (CAD), e hipertrigliceridemia. Los compuestos preferidos de la invención son útiles para reducir los niveles en suero de lipoproteínas de baja densidad (LDL), IDL, y/o LDL de densidad reducida y otras moléculas aterogénicas, o moléculas que ocasionan complicaciones ateroscleróticas o dislipidémicas, reduciendo así las complicaciones cardiovasculares. Los compuestos preferidos también son útiles para elevar los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), para reducir los niveles de triglicéridos, LDL, y/o ácidos grasos libres. También es deseable reducir FPG/HbA1c.

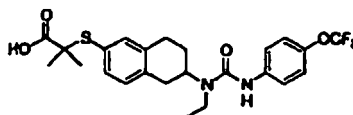
Como agonistas de PPAR alfa, los compuestos de la invención pueden ser más potentes y eficaces para reducir los triglicéridos que los fibratos conocidos. Los presentes compuestos también pueden aumentar el metabolismo de las grasas y/o el metabolismo de los lípidos, proporcionando un método para perder peso, perder peso de grasa, reducir el índice de masa corporal, reducir los lípidos (por ejemplo reducir los triglicéridos), o tratar la obesidad o la condición de tener exceso de peso. Los ejemplos de los agentes reductores de lípidos incluyen secuestradores de ácidos biliares, derivados de ácido fíbrico, ácido nicotínico, e inhibidores de la HMGCoA reductasa. Los ejemplos específicos incluyen estatinas tales como LIPITOR™, ZOCOR™, PRAVACHOL™, LESCOL™, y MEVACOR™, y pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) y sus formas de liberación prolongada, tales como ADX-159 (lovastatina de liberación prolongada), así como Colestid, Locolest, Questran, Atromid, Lopid, y Tricor.

Los ejemplos de los agentes para reducir la presión sanguínea incluyen agentes antihipertensores, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec, y Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tales como Cardura, Dibencilina, Hilorel, Hytrin, Minipress, y Minizide) bloqueadores alfa/beta adrenérgicos (tales como Coreg, Normodine, y Trandate), bloqueadores del canal del calcio (tales como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DinaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor, y Verelan), diuréticos, antagonistas del receptor de angiotensina II (tales como Atacand, Avapro, Cozaar, y Diovan), bloqueadores beta adrenérgicos (tales como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL, y Zebeta), vasodilatadores (tales como Deponit, Dilatrat, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titradose, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat, y Sorbitrate), y sus combinaciones (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

## F. Ejemplos

Se pretende que los siguientes ejemplos químicos y biológicos ilustren, no limiten, la invención.

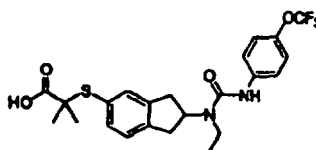
### Ejemplo 1



*Ácido 2-[6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil]-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,023 \mu M$

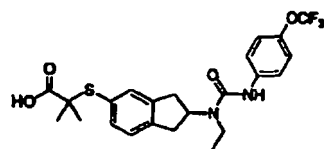
### Ejemplo 2



*Ácido 2-[2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico*

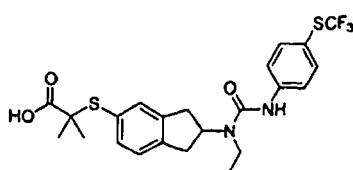
$CE_{50} = 0,027 \mu M$

Ejemplo 3



*Ácido (S)-2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

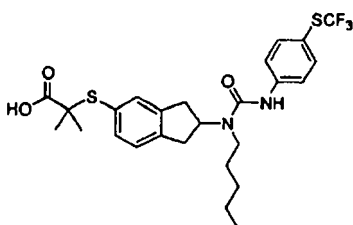
Ejemplo 4



*Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,037 \mu M$ .

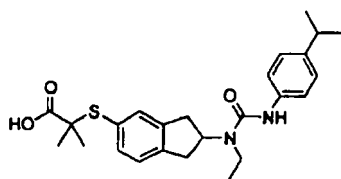
Ejemplo 5



*Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico*

$CE_{50} = 0,053 \mu M$ .

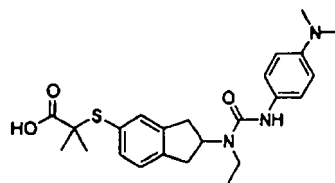
Ejemplo 6



*Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-isopropilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,056 \mu M$ .

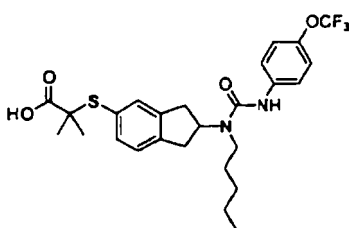
Ejemplo 7



*Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-etilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,075 \mu M$ .

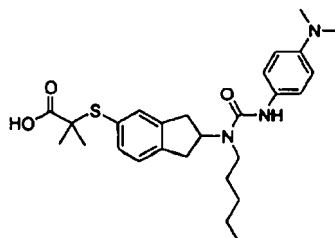
Ejemplo 8



*Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometoxifenil)-ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,073 \mu M$ .

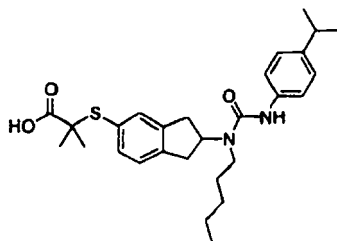
Ejemplo 9



*Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,131 \mu M$ .

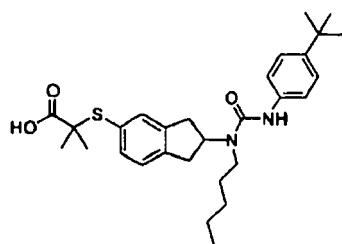
Ejemplo 10



*Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-pentilo)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,165 \mu M$ .

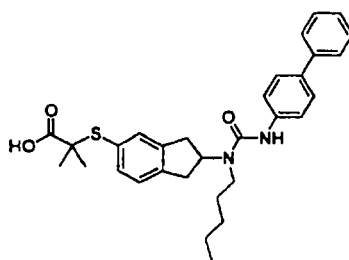
Ejemplo 11



*Ácido 2-{2-[3-(4-terc-butilfenil)-1-(3-pentilo)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,173 \mu M$ .

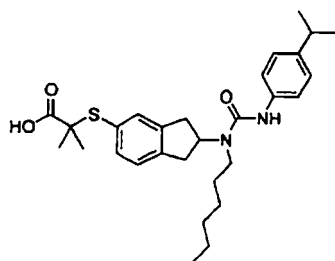
Ejemplo 12



*Ácido 2-[2-(3-(bifenil-4-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,183 \mu M$ .

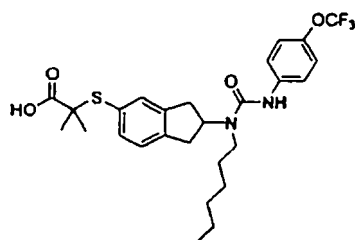
Ejemplo 13



*Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-hexilo)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,184 \mu M$ .

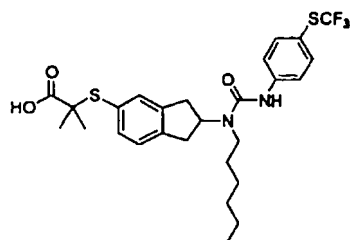
Ejemplo 14



*Ácido 2-metil-2-(2-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico*

$CE_{50} = 0,213 \mu M$ .

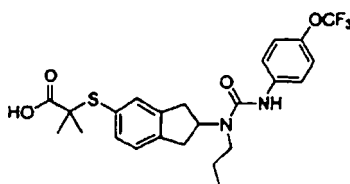
Ejemplo 15



*Ácido 2-metil-2-(2-[1-hexil-3-(4-trifluorometil-sulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico*

$CE_{50} = 0,123 \mu M$ .

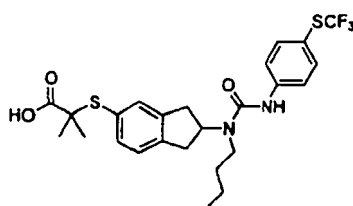
Ejemplo 16



*Ácido 2-metil-2-(2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico*

$CE_{50} = 0,158 \mu M$ .

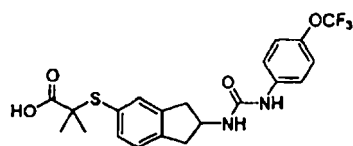
Ejemplo 17



*Ácido 2-metil-2-(2-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico*

$CE_{50} = 0,160 \mu M$ .

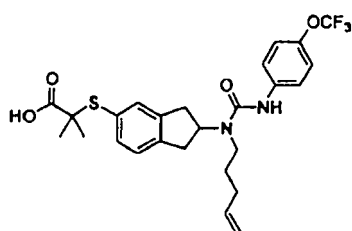
Ejemplo 18



*Ácido 2-metil-2-[2-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil]propiónico*

$CE_{50} = 0,135 \mu M$ .

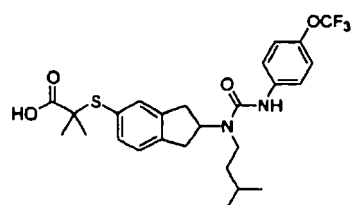
Ejemplo 19



*Ácido 2-metil-2-[2-[1-pent-4-enil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil]propiónico*

$CE_{50} = 0,125 \mu M$ .

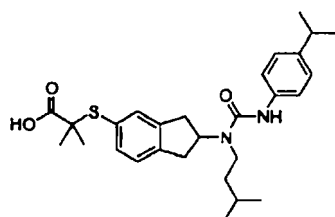
Ejemplo 20



*Ácido 2-metil-2-[2-[1-(3-metilbutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,106 \mu M$ .

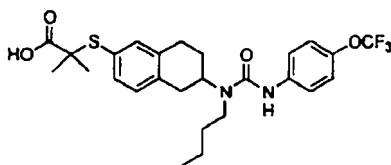
Ejemplo 21



*Ácido 2-[2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-metilbutilo)ureido]indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico*

$CE_{50} = 0,106 \mu M$ .

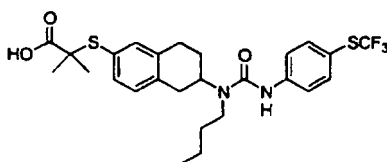
Ejemplo 22



Ácido 2-{6-[1-butil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

CE<sub>50</sub> = 0,219 μM.

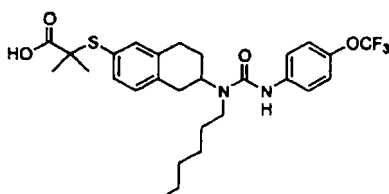
Ejemplo 23



Ácido 2-{6-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

CE<sub>50</sub> = 0,244 μM.

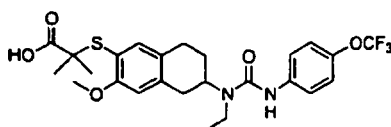
Ejemplo 24



Ácido 2-{6-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

CE<sub>50</sub> = 0,235 μM.

Ejemplo 47

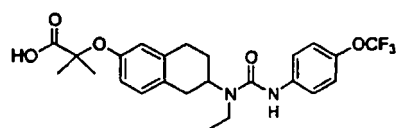


Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

CE<sub>50</sub> = 0,045 μM.

## ES 2 325 783 T3

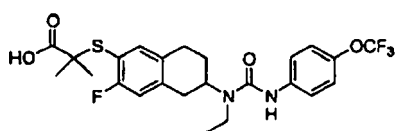
### Ejemplo 49



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi}-2-metil-propiónico

$CE_{50} = 0,309 \mu M$ .

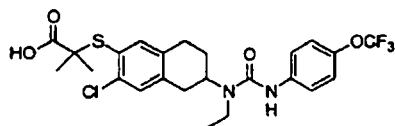
### Ejemplo 50



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$CE_{50} = 0,010 \mu M$ .

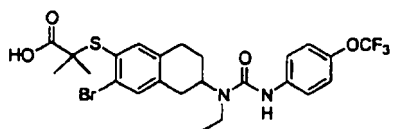
### Ejemplo 51



Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$CE_{50} = 0,027 \mu M$ .

### Ejemplo 52

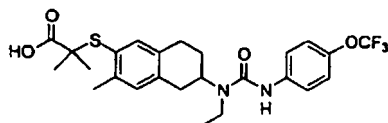


Ácido 2-{6-[1-Etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

$CE_{50} = 0,017 \mu M$ .

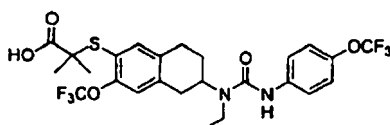
## ES 2 325 783 T3

### Ejemplo 53



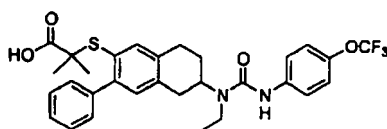
Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico  
 $CE_{50} = 0,042 \mu M$ .

### Ejemplo 54



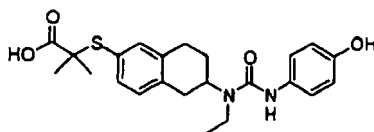
Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico  
 $CE_{50} = 0,131 \mu M$ .

### Ejemplo 55



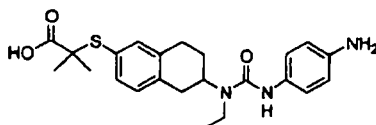
Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico  
 $CE_{50} = 0,545 \mu M$ .

### Ejemplo 56



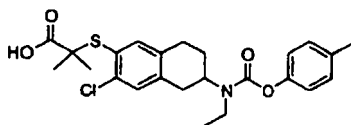
Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-hidroxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

### Ejemplo 57



Ácido 2-{6-[4-aminofenil]-1-etil-ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico

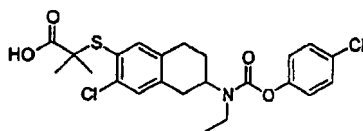
## Ejemplo 58



Ácido 2-{3-cloro-6-[(4-metil-fenoxicarbonil)-etil-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico

$CE_{50} = 0,340 \mu M$ .

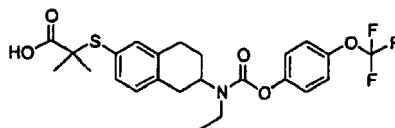
## Ejemplo 59



Ácido 2-{3-cloro-6-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-etil-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico

$CE_{50} = 0,390 \mu M$ .

## Ejemplo 60



Ácido 2-{6-[etil-(4-trifluorometoxi-fenoxicarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metil-propiónico

$CE_{50} = 0,002 \mu M$ .

## Ejemplo Biológico 1

## Análisis de ADN de HD

La línea celular de hepatoma de rata H4IIE se obtuvo de la ATCC. Las células se cultivaron en matraces para el cultivo de tejido de 175 cm<sup>2</sup> o se sembraron en placas de 96 pocillos con medio de cultivo (alto contenido de suero, suero bovino fetal al 10% y suero de ternera al 10%) y se mantuvo a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub> para el estudio completo. Después de veinticuatro horas de la siembra inicial de la placa de 96 pocillos a mano (100.000/pocillo aproximado), se inició el análisis de inducción del gen HD. El medio se retiró y se reemplazó por 100  $\mu$ l de medio de cultivo con poco suero (5% de carbono/suero de ternera tratado con dextrano) que contenía vehículo (DMSO) o compuestos de ensayo o patrón. Las células se devolvieron a la incubadora durante el cultivo de 24 horas. A la terminación de la sensibilización, se añadieron 50  $\mu$ l de tampón de lisis con sondas CE, LE, BL específicas del gen HD directamente a cada pocillo para iniciar el análisis del ARNm del ADN de HD. El análisis del ADN ramificado "ADNb" se realizó de acuerdo con el protocolo del fabricante (Bayer Diagnostics; Emeryville, CA.). Al final del análisis, la luminiscencia se cuantificó en un luminómetro con placa de microtitulación Dinex MLX. Las  $CE_{50}$  se determinaron mediante una regresión no lineal con un ajuste sigmoideo utilizando Graphpad Prism.

## ES 2 325 783 T3

### Ejemplo Biológico 2

#### *Análisis de Transfección para receptores de PPAR $\delta$*

5 Las células HEK293 se hicieron crecer en medio DMEM/F-12 con un suplemento de FBS al 10% y glutamina (GIBCOBRL). Las células se co-transfectaron con ADN para el receptor PPAR-Gal4 y el Informador Gal4-Luciferasa utilizando el Reactivo DMRIE-C. Al día siguiente, se reemplazó el medio que contenía ADN por medio de crecimiento de FBS tratado con Carbón al 5%. Al cabo de seis horas, las células se sembraron en placas de 96 pocillos y se incubaron a 37°C en una incubadora con CO<sub>2</sub> durante la noche. Las células se sensibilizaron con los compuestos de  
10 ensayo y se incubaron durante 24 horas a 37°C en una incubadora con 5% de CO<sub>2</sub>. La actividad luciferasa se sometió a ensayo utilizando el Steady-Glo Luciferase Assay Kit de Promega. El reactivo DMRI E-C se adquirió de GIBCO Núm. de Cat. 10459-014, el Medio con Suero Reducido OPTI-MEM I se adquirió de GIBCO Núm. de Cat. 31985, el Steady-Glo Luciferase Assay Kit se obtuvo de Promega Part# E254B.

15

#### *Datos In Vitro*

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Ejemplo | PPAR $\alpha$ CB <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) | PPAR $\delta$ MI <sup>*1</sup><br>[CE <sub>50</sub> ( $\mu$ M)] | PPAR $\gamma$ MI <sup>*2</sup><br>[CE <sub>50</sub> ( $\mu$ M)] |
|---------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1       | 0,023                                        |                                                                 |                                                                 |
| 2       | 0,027                                        | 4,2                                                             | 0,24                                                            |
| 3       |                                              | [> 10]                                                          | [> 10]                                                          |
| 4       | 0,037                                        |                                                                 | 3,7                                                             |
| 5       | 0,053                                        | 2,5                                                             | 4,0                                                             |
| 6       | 0,056                                        | 3,6                                                             | 1,9                                                             |
| 7       | 0,075                                        | 0,8                                                             | 0                                                               |
| 8       | 0,073                                        | 5,9                                                             | 1,9                                                             |
| 9       | 0,131                                        | 1,0                                                             | 2,9                                                             |
| 10      | 0,165                                        |                                                                 | 5,1                                                             |
| 11      | 0,173                                        |                                                                 | 6,1                                                             |
| 12      | 0,183                                        |                                                                 | 11                                                              |
| 13      | 0,184                                        |                                                                 | 1,2                                                             |
| 14      | 0,213                                        | 1,3                                                             | 03                                                              |
| 15      | 0,123                                        | 1,2                                                             |                                                                 |

# ES 2 325 783 T3

| Ejemplo | PPAR $\alpha$ CB <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) | PPAR $\delta$ MI <sup>*1</sup><br>[CE <sub>50</sub> ( $\mu$ M)] | PPAR $\gamma$ MI <sup>*2</sup><br>[CE <sub>50</sub> ( $\mu$ M)] |
|---------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 16      | 0,158                                        |                                                                 | 0,37                                                            |
| 17      | 0,160                                        |                                                                 | 0,43                                                            |
| 18      | 0,135                                        |                                                                 | 0,31                                                            |
| 19      | 0,125                                        | 1,4                                                             |                                                                 |
| 20      | 0,106                                        |                                                                 | 0,44                                                            |
| 21      | 0,106                                        |                                                                 | 0,05                                                            |
| 22      | 0,219                                        |                                                                 |                                                                 |
| 23      | 0,244                                        |                                                                 |                                                                 |
| 24      | 0,235                                        |                                                                 |                                                                 |
| 25      | 0,208                                        | 4,5                                                             |                                                                 |
| 26      | 0,130                                        | 2,1                                                             |                                                                 |
| 27      | 0,294                                        |                                                                 |                                                                 |
| 28      | 0,323                                        | 8,2                                                             |                                                                 |
| 29      | 0,382                                        |                                                                 |                                                                 |
| 30      | 0,385                                        |                                                                 |                                                                 |
| 31      | 0,497                                        |                                                                 |                                                                 |
| 32      | 0,497                                        | 1,5                                                             |                                                                 |
| 33      | 0,537                                        | 0,8                                                             |                                                                 |
| 34      | 0,657                                        |                                                                 |                                                                 |
| 35      | 0,772                                        | 5,6                                                             |                                                                 |
| 36      | 0,796                                        |                                                                 |                                                                 |
| 37      | 0,838                                        | 1,9                                                             |                                                                 |
| 38      | 0,950                                        |                                                                 |                                                                 |
| 39      | 1,00                                         | 9,3                                                             |                                                                 |

## ES 2 325 783 T3

| Ejemplo                                                                       | PPAR $\alpha$ CB <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) | PPAR $\delta$ MI <sup>*1</sup><br>[CE <sub>50</sub> ( $\mu$ M)] | PPAR $\gamma$ MI <sup>*2</sup><br>[CE <sub>50</sub> ( $\mu$ M)] |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 40                                                                            | 1,30                                         |                                                                 |                                                                 |
| 41                                                                            | 2,21                                         |                                                                 |                                                                 |
| 42                                                                            | 2,34                                         |                                                                 |                                                                 |
| 43                                                                            | 2,99                                         |                                                                 |                                                                 |
| 44                                                                            | 2,09                                         |                                                                 |                                                                 |
| 45                                                                            | 0,780                                        |                                                                 |                                                                 |
| 46                                                                            | 1,39                                         | 6,0                                                             |                                                                 |
| 47                                                                            | 0,045                                        | [> 3]                                                           |                                                                 |
| 48                                                                            | 0,014                                        | [> 3]                                                           |                                                                 |
| 49                                                                            | 0,309                                        | [> 3]                                                           |                                                                 |
| 50                                                                            | 0,010                                        | [> 3]                                                           | [> 3]                                                           |
| 51                                                                            | 0,027                                        | [> 10]                                                          |                                                                 |
| 52                                                                            | 0,017                                        | [> 3]                                                           |                                                                 |
| 53                                                                            | 0,042                                        | [0,873]                                                         |                                                                 |
| 54                                                                            | 0,131                                        | [> 3]                                                           |                                                                 |
| 55                                                                            | 0,545                                        | [1,72]                                                          |                                                                 |
| 58                                                                            | 0,340                                        | [0,613]                                                         | [> 3]                                                           |
| 59                                                                            | 0,390                                        | [0,655]                                                         | [1,11]                                                          |
| 60                                                                            | 0,002                                        | [> 3]                                                           | [> 3]                                                           |
| * <sup>1</sup> Múltiplo de inducción para el patrón PPAR $\delta$ : MI = 36,1 |                                              |                                                                 |                                                                 |
| * <sup>2</sup> Múltiplo de inducción para el patrón PPAR $\gamma$ : MI = 70,3 |                                              |                                                                 |                                                                 |

### Ejemplo Biológico 3

#### Análisis aP2 para agonistas de PPAR gamma

El procedimiento lo describen con detalle Burris *et al.*, en Molecular Endocrinology, 1999, 13:410, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad, y los resultados del análisis aP2 de la actividad intrínseca del agonista se pueden presentar como las veces que aumenta sobre el vehículo la inducción de la producción de ARNm de aP2.

## ES 2 325 783 T3

Veinticuatro horas después de la siembra inicial de las placas de 96 pocillos a mano (alrededor de 20.000/pocillo), se puede iniciar el análisis de diferenciación. El medio se puede retirar y remplazar por 150  $\mu$ l de medio de diferenciación que contiene vehículo (DMSO) o compuestos de ensayo. Las células se pueden devolver a la incubadora para el cultivo de 24 horas. A la terminación de la sensibilización, el medio se puede retirar y se pueden añadir 100  $\mu$ l de tampón de lisis para iniciar el análisis del ARNm del ADNb de aP2. El análisis del ADN ramificado se puede realizar de acuerdo con el protocolo del fabricante (Bayer Diagnostics; Emeryville, CA). El resultado se puede expresar como las veces que aumenta la producción de ARN aP2 activada sobre los controles de vehículo. Las  $CE_{50}$  y Emax se pueden determinar mediante regresión no lineal con una curva de ajuste sigmoidea.

Después de la sensibilización de los preadipocitos, las células se pueden lisar con tampón de lisis (Bayer Diagnostics) que contiene los oligonucleótidos aP2. Después de una incubación de 15 minutos a 53°C o 30 minutos en una incubadora a 37°C, se pueden añadir 70  $\mu$ l del tampón de lisis de cada pocillo a un pocillo de captura correspondiente (preincubado con 70  $\mu$ l de tampón de bloqueo (Bayer Diagnostics)). La placa de captura se puede incubar durante la noche a 53°C en una incubadora de placas (Bayer Diagnostics). Después de esta incubación, el ADNb y las sondas marcadas se pueden hibridar siguiendo las directrices del fabricante. Después de una incubación de 30 minutos con el sustrato de fosfatasa alcalina luminiscente, dioxitano, se puede cuantificar la luminiscencia en un luminómetro con placa de microtitulación Dinex MLX. Las sondas oligonucleotídicas diseñadas para hibridarse al ARNm de aP2 y que funcionan en el sistema de detección del ARNm del ADNb se diseñan con el soporte lógico ProbeDesigner (Bayer Diagnostics). Este paquete de soporte lógico analiza una secuencia diana de interés con una serie de algoritmos con el fin de determinar qué regiones de la secuencia pueden funcionar como localizaciones para la hibridación con la sonda de captura, marcadora, o espaciadora. Las secuencias de los oligonucleótidos son las siguientes:

SEQ ID NO.1

CATTTTGTGAGTTTCTAGGATTATTCTTTCTCTTGGAAGAAAGT

SEQ ID NO.2 ATGTTAGGTTTGGCCATGCCTTTCTCTTGGAAGAAAGT

SEQ ID NO.3

CCTCTCGTTTTCTCTTTATGGTTTTCTCTTGGAAGAAAGT

SEQ ID NO.4

GCTTATGCTCTCTCATAACTCTCGTGGTTTCTCTTGGAAGAAAGT

SEQ ID NO.5

CCAGGTACCTACAAAAGCATCACATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEQ ID NO.6

GCCCACTCCTACTTCTTTCATATAATCATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEQ ID NO.7

AGCCACTTTCCTGGTGGCAAATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEQ ID NO.8

CATCCCCATTACACTGATGATCTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEQ ID NO.9

GTACCAGGACACCCCATCTAAGGTTTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

## ES 2 325 783 T3

SEQ ID NO.10

GGTTGATTTTCCATCCCATTTCTGCACATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEQ ID NO.11

GCATTCCACCACCAGTTTATCATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEQ ID NO.12

GCGAACTTCAGTCCAGGTCAACGTCCCTTGTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEQ ID NO.13

TCCCACAGAATGTTGTAGAGTTCAATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT

SEQ ID NO.14

AAAACAACAATATCTTTTTGAACAATATATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT.

SEQ ID NO.15 TCAAAGTTTTCACTGGAGACAAGTTT

SEQ ID NO.16 AAAGGTACTTTCAGATTTAATGGTGATCA

SEQ ID NO.17 CTGGCCCAGTATGAAGGAAATCTCAGTATTTTT

SEQ ID NO.18 TCTGCAGTGACTTCGTCAAATTC

SEQ ID NO.19 ATGGTGCTCTTGACTTTCCTGTCA

SEQ ID NO.20 AAGTGACGCCTTTCATGAC

### Ejemplo Biológico 4

#### *Dosificación de 11 Días del Ejemplo 3 en Ratones Hembra db/db de 6-7 semanas*

Ratones db/db hembra (C57 BLK S/J-m+/+Lepr<sup>db</sup>, Jackson Labs, Bar Harbor, ME), de 6-7 semanas de edad, se alojaron cuatro por jaula en jaulas caja de zapato de fondo continuo. La temperatura ambiente se mantuvo a 20-22,2°C y humedad al 50-65%. La iluminación de la sala fue un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Los ratones se alimentaron con una dieta con poca grasa NIH Rat and Mouse/Auto 6F certificada #5K52 (P M I Nutrition Int'l, St. Louis, MO, via W. F. Fisher and Son, Inc., Bound Brook, NJ). El alimento y el agua se suministraron *ad libitum*.

El compuesto se preparó en forma de suspensiones en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (Dow Chemical, Midland, MI). El volumen de dosificación fue de 10 mL/kg de peso corporal. Los ratones diabéticos db/db hembra (8/grupo) se alimentaron oralmente mediante gavage una vez al día durante 11 días con metilcelulosa al 0,5% en dH<sub>2</sub>O (vehículo) o agonista de PPAR a 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 mg/kg/día. El peso corporal se midió las mañanas del Día 1, antes de la dosificación, y el Día 12 antes de la sangría. Después de 18-24 horas de la dosis final para cada grupo, los ratones se anestesiaron con CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> (70:30) y sangraron mediante punción en el seno retro-orbital en microtubos que contenían activador de la coagulación y después se colocaron en hielo. Las muestras de suero se prepararon mediante centrifugación. La glucosa y los triglicéridos en suero se determinaron utilizando un analizador químico de sangre COBAS Mira Plus (Roche Diagnostics, NJ). La insulina en suero se midió utilizando el kit ALPCO insulín ELISA.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Prism (Graphpad, Monrovia, CA) y realizando un ANOVA de una vía con una prueba de comparación múltiple de Dunnett.

## ES 2 325 783 T3

### *Datos In Vivo*

|    |                                                                                                                                                                                |                       |                            |                          |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|
| 5  | Ejemplo                                                                                                                                                                        | $\Delta$ TG en Plasma | $\Delta$ Glucosa en Plasma | $\Delta$ Insulina Plasma |
| 10 | 1 <sup>2</sup>                                                                                                                                                                 | -52 %                 | -73 %                      | -46 %                    |
|    | 2 <sup>3</sup>                                                                                                                                                                 | -56 %                 | -60 %                      | -53 %                    |
| 15 | 3 <sup>4</sup>                                                                                                                                                                 | -66 %                 | -66 %                      | -69 %                    |
|    | 4 <sup>4</sup>                                                                                                                                                                 | -47 %                 | -49 %                      | -13 %                    |
| 20 | 5 <sup>4</sup>                                                                                                                                                                 | -19 %                 | -31 %                      | -43 %                    |
|    | 6 <sup>4</sup>                                                                                                                                                                 | -50 %                 | -49 %                      | -19 %                    |
| 25 | 7 <sup>4</sup>                                                                                                                                                                 | -63 %                 | -44 %                      | -40%                     |
|    | 8 <sup>4</sup>                                                                                                                                                                 | -27 %                 | -28 %                      | -38 %                    |
| 30 | 9 <sup>4</sup>                                                                                                                                                                 | -6 %                  | -13 %                      | -40%                     |
| 35 | <sup>1</sup> Ratones <i>db/db</i> con dosificación @ 1,0 mpk. Los datos se representan como % de cambio en comparación con los animales tratados con vehículo; NC = Sin cambio |                       |                            |                          |
|    | <sup>2</sup> dosificación oral de 10 días                                                                                                                                      |                       |                            |                          |
|    | <sup>3</sup> dosificación oral de 11 días                                                                                                                                      |                       |                            |                          |
| 40 | <sup>4</sup> dosificación oral de 5 días                                                                                                                                       |                       |                            |                          |

### 45 Ejemplo Biológico 5

#### *Dosificación de 11 Días del Ejemplo en Ratones Hembra ob/ob de 7 semanas de edad*

50 Ratones ob/ob hembra (C57 BL/6J-Lep<sup>ob</sup>, Jackson Labs, Bar Harbor, ME), 7 semanas de edad, se albergaron dos por jaula en jaulas caja de zapato de fondo continuo. La temperatura ambiente se mantuvo a 20-22,2°C y la humedad a 50-65%. La iluminación de la sala fue un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Los ratones se alimentaron con una dieta NIH Rat and Mouse certificada #5K50 (P M I Nutrition Int'l, St. Louis, MO, via W. F. Fisher and Son, Inc., Bound Brook, NJ). El alimento y el agua se suministraron *ad libitum*.

55 El compuesto se preparó en forma de suspensiones en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (Dow Chemical, Midland, MI). El volumen de dosificación fue de 10 mL/kg de peso corporal. Los ratones diabéticos ob/ob hembra (8/grupo) se alimentaron mediante gavage oralmente una vez al día durante 11 días con metilcelulosa al 0,5% en dH<sub>2</sub>O (vehículo) o agonista de PPAR a 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1 mg/kg/día. El peso corporal se midió en la mañana del Día 1, antes de la dosificación, y el Día 12 antes de la sangría. Después de 18 horas de la dosis final para cada grupo, los ratones se anestesiaron con CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> (70%:30%) y se sangraron mediante punción en el seno retroorbital en microtubos que contenían activador de la coagulación y después se colocaron en hielo. Las muestras de suero se prepararon mediante centrifugación. La glucosa y los triglicéridos en suero se determinaron utilizando un analizador químico de sangre COBAS Mira Plus (Roche Diagnostics, NJ). La insulina en suero y los ácidos grasos libres se midieron utilizando el kit ALPCO insulín ELISA y el kit Wako NEFA, respectivamente.

## ES 2 325 783 T3

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Prism (Graphpad, Monrovia, CA) con ANOVA de una vía y una prueba de comparación múltiple de Dunnett.

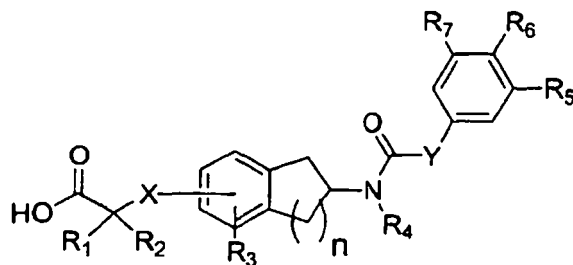
### 5 *Datos In Vivo*

|                      |                          |                               |                                |
|----------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Ejemplo <sup>1</sup> | $\Delta$ TG<br>en Plasma | $\Delta$ Glucosa<br>en Plasma | $\Delta$ Insulina<br>en Plasma |
| 50                   | -86 %                    | -74%                          | -93%                           |

<sup>1</sup> Ratones *ob/ob* con dosificación @ 1,0 mpk. Los datos se representan como % de cambio en comparación con los animales tratados con vehículo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

o una de sus sales, ésteres C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o amidas C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> farmacéuticamente aceptables, donde

cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH(CO)R<sub>8</sub>, o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, donde cada uno de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, y R<sub>8</sub> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de carbono al que están anclados son cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

m está entre 1 y 6;

n es 1 o 2;

X es O o S; donde X está en la posición 5 o 6 cuando n es 1; y donde X está en la posición 6 o 7 cuando n es 2;

R<sub>3</sub> es H, fenilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)tio, halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, NHCOR<sub>10</sub>, CONHR<sub>10</sub>; y COOR<sub>10</sub>; y R<sub>3</sub> está en orto o meta respecto a X;

R<sub>4</sub> es H o -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)R<sub>15</sub>, donde R<sub>15</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> [di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)amino](alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)acilo)(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o alquino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, donde R<sub>4</sub> tiene no más de 9 átomos de carbono; R<sub>4</sub> puede ser también -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)R<sub>15</sub> donde R<sub>15</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenil-O-, fenil-S-, o heterociclilo de 5 o 6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

Y es NH, NH-CH<sub>2</sub>, y O;

cada uno de R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, ciano, nitro, COR<sub>11</sub>, COOR<sub>11</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, hidroxi, fenilo, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

R<sub>6</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, ciano, nitro, COR<sub>13</sub>, COOR<sub>13</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, hidroxi, fenilo, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

además, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> o R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se pueden tomar juntos para formar un radical divalente, saturado o insaturado, seleccionado entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, y (CH<sub>1-2</sub>)<sub>p</sub>N(CH<sub>1-2</sub>)<sub>q</sub>,

p es 0-2 y q es 1-3, donde la suma (p + q) es al menos 2;

cada uno de R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada uno de R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

donde cada uno de los radicales hidrocarbilo y heterocarbilo anteriores puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionado independientemente entre F, Cl, Br, I, amino, metilo, etilo, hidroxi, nitro, ciano, y metoxi.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es metilo o etilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, donde cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es metilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados juntos son ciclobutilo o ciclopentilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R<sub>3</sub> es H.

## ES 2 325 783 T3

6. Un compuesto de la reivindicación 1, donde  $R_3$  es alcoxi  $C_1-C_3$ , alquil( $C_1-C_3$ )tio, halo, ciano, alquilo  $C_1-C_6$ , nitró,  $NR_9R_{10}$ ,  $NHCOR_{10}$ ,  $CONHR_{10}$ ; o  $COOR_{10}$ .

7. Un compuesto de la reivindicación 1, donde  $R_4$  es H o alquilo  $C_2-C_7$ .

8. Un compuesto de la reivindicación 7, donde  $R_4$  es H o alquilo  $C_2-C_5$ .

9. Un compuesto de la reivindicación 8, donde  $R_4$  es etilo.

10. Un compuesto de la reivindicación 8, donde  $R_4$  es H.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, donde n es 1.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, donde n es 2.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, donde Y es  $NH-CH_2$ .

14. Un compuesto de la reivindicación 1, donde Y es NH.

15. Un compuesto de la reivindicación 1, donde X es S.

16. Un compuesto de la reivindicación 1, donde X es O.

17. Un compuesto de la reivindicación 1, donde al menos uno de  $R_5$  y  $R_7$  es H.

18. Un compuesto de la reivindicación 17, donde  $R_6$  es alquilo  $C_1-C_4$ , halometoxi, halometiltio, o di(alquil  $C_1-C_3$ ) amino.

19. Un compuesto de la reivindicación 18, donde  $R_6$  es trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometiltio, t-butilo, isopropilo, o dimetilamino.

20. Un compuesto de la reivindicación 3, donde  $R_3$  es H,  $R_4$  es alquilo  $C_2-C_7$ , e Y es NH.

21. Un compuesto de la reivindicación 20, donde X es S.

22. Un compuesto de la reivindicación 20, donde n es 1.

23. Un compuesto de la reivindicación 20, donde n es 2.

24. Un compuesto de la reivindicación 20, donde  $R_4$  es alquilo  $C_2-C_5$ .

25. Un compuesto de la reivindicación 24, donde  $R_4$  es etilo.

26. Un compuesto de la reivindicación 20, donde  $R_6$  es trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometiltio, t-butilo, isopropilo, o dimetilamino.

27. Un compuesto de la reivindicación 1, donde cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $(CH_2)_mNR_aR_b$ , o  $(CH_2)_mOR_8$ , donde cada uno de  $R_a$ ,  $R_b$ , y  $R_8$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ ;

m está entre 1 y 6;

n es 1 o 2;

X es O o S; donde X está en la posición 5 o 6 cuando n es 1; y donde X está en la posición 6 o 7 cuando n es 2;

$R_3$  es H, fenilo, alcoxi  $C_1-C_3$ , alquil( $C_1-C_3$ )tio, halo, alquilo  $C_1-C_6$ , o  $NR_9R_{10}$ , y  $R_3$  está en orto o meta respecto a X;

$R_4$  es H o -(alquilenos  $C_1-C_5$ ) $R_{15}$ , donde  $R_{15}$  es H, alquilo  $C_1-C_7$  [di(alquil  $C_1-C_2$ )amino](alquilenos  $C_1-C_6$ ), (alcoxi  $(C_1-C_3)$ acilo)(alquilenos  $C_1-C_6$ ), alcoxi  $C_1-C_6$ , o alquilenos  $C_3-C_7$ , donde  $R_4$  tiene no más de 9 átomos de carbono;

$R_4$  puede ser también -(alquilenos  $C_1-C_5$ ) $R_{15}$  donde  $R_{15}$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ , fenilo, fenil-O-, fenil-S-, o heterociclo de 5 o 6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

Y es NH o  $NHCH_2$ ;

cada uno de  $R_5$  y  $R_7$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_1-C_6$ , halo,  $COR_{11}$ ,  $COOR_{11}$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alquil( $C_1-C_4$ )tio, hidroxilo, y  $NR_{11}R_{12}$ ;

## ES 2 325 783 T3

R<sub>6</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, COR<sub>13</sub>, COOR<sub>13</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, fenilo, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros con entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

cada uno de R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada uno de R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

donde cada uno de los radicales hidrocarbilo y heterocarbilo anteriores puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionado independientemente entre F, Cl, amino, metilo, etilo, hidroxilo, y metoxi.

28. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-isopropilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pentil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-etilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-(3-metilbutil)-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-metilbutilo)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-pent-4-enil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; y

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-trifluorometoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

29. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre

Ácido 2-metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-{2-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-pentilureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

## ES 2 325 783 T3

Ácido 2-metil-2-{2-[1-butil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-pentilo)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

5 Ácido 2-{2-[3-(4-*terc*-butilfenil)-1-(3-pentilo)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-[2-(3-(bifenil-4-il-1-pentilureido)indan-5-ilsulfanil]-2-metilpropiónico;

10 Ácido 2-{2-[3-(4-isopropilfenil)-1-(3-hexilo)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-butil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico;

15 Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

20 Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

25 Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

30 Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; y

Ácido 2-metil-2-{2-[1-hexil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico.

35 30. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

40 Ácido 2-{6-[3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

45 Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

50 Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico; y

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico.

55 31. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

60 Ácido 2-{2-[1-etil-3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}-2-metilpropiónico;

Ácido 2-metil-2-{2-[1-propil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]indan-5-ilsulfanil}propiónico; y

65 Ácido 2-{6-[1-etil-3-(4-trifluorometoxifenil)ureido]-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfanil}-2-metilpropiónico.

## ES 2 325 783 T3

32. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1, 20, 27, 28, 30, o 31,

33. Un compuesto de la reivindicación 1, 20, 27, 28 o 31 para su uso en terapia.

5 34. Un compuesto de la reivindicación 1, 20, 27, 28 o 31 para tratar o inhibir el progreso de una enfermedad mediada por PPAR alfa, donde dicha enfermedad mediada por PPAR alfa se selecciona entre el deterioro de la tolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, y diabetes de Tipo II (NIDDM) temprana, intermedia o tardía, y sus complicaciones.

10 35. Un compuesto de la reivindicación 34, donde dicha complicación se selecciona entre la retinopatía, la nefropatía, y la neuropatía.

15 36. Un compuesto de la reivindicación 34, donde dicha enfermedad mediada por PPAR alfa se selecciona entre el deterioro de la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, y la diabetes de Tipo II temprana, y sus complicaciones.

37. Un compuesto de la reivindicación 34, donde dicha enfermedad mediada por PPAR alfa se selecciona entre la diabetes de Tipo II intermedia o tardía, y sus complicaciones.

20 38. Un compuesto de la reivindicación 34, donde dicho compuesto de la reivindicación 1, 20, 27, 28, o 31 es un primer agente anti-diabético, y donde dicho compuesto es para administrarlo combinado con una cantidad eficaz en conjunto de un segundo agente anti-diabético.

25 39. Un compuesto de la reivindicación 38, donde dicho segundo agente anti-diabético se selecciona entre agentes moduladores de PPAR alfa y PPAR gamma.

40. El compuesto de la reivindicación 38, donde dicho segundo agente anti-diabético es la insulina.

30 41. Un compuesto de la reivindicación 34, para su administración combinado con una cantidad eficaz en conjunto de un tercer agente farmacéutico activo.

42. Un compuesto de la reivindicación 41, donde dicho tercer agente farmacéutico activo se selecciona entre un agente anti-diabético, un agente reductor de lípidos, y un agente reductor de la presión sanguínea.

35 43. Un compuesto de la reivindicación 1, 20, 27, 28 o 31 tanto para tratar como para inhibir el progreso de una enfermedad mediada por PPAR alfa y para tratar o inhibir el progreso de la dislipidemia, donde dicha enfermedad mediada por PPAR alfa se selecciona entre el deterioro de la tolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, y la diabetes de Tipo II (NIDDM) temprana, intermedia o tardía, y sus complicaciones.

40 44. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, 20, 27, 28 o 31 tanto para tratar como para inhibir el progreso de una enfermedad mediada por PPAR alfa y para tratar o inhibir el progreso de la dislipidemia, donde dicha enfermedad mediada por PPAR alfa se selecciona entre el deterioro de la tolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, y la diabetes de Tipo II (NIDDM) temprana, intermedia o tardía, y sus complicaciones.

45 45. Una composición de la reivindicación 44, donde dicha composición consiste en un compuesto de la reivindicación 1, 20, 27, 28, o 31.

50

55

60

65