

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 902 409**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2017** **PCT/EP2017/060148**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.11.2017** **WO17186893**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2017** **E 17720125 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.11.2021** **EP 3448853**

(54) Título: **Compuestos para modular acuaporinas**

(30) Prioridad:

28.04.2016 EP 16167378

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

28.03.2022

(73) Titular/es:

APOGLYX AB (100.0%)
Medicon Village Scheelevägen 2
223 81 Lund, SE

(72) Inventor/es:

EVENÄS, JOHAN;
LARSSON, JOAKIM y
DREISCH, KLAUS

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 902 409 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos para modular acuaporinas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos para modular o regular las acuaporinas y, en particular, la acuaporina 9 (AQP9). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados en el presente documento y que facilita un método de modulación de la AQP9, tal como, por ejemplo, con el objetivo de tratar la diabetes, en un sujeto, que comprende la administración de los compuestos o las composiciones farmacéuticas de los mismos.

10 **Antecedentes**

15 Las acuaporinas se expresan amplia pero diferencialmente en tejidos vegetales y animales. Estos canales transmembrana facilitan el transporte pasivo de agua y solutos específicos, como urea y glicerol, lo que afecta de manera crucial al equilibrio de fluidos en mamíferos y otros organismos. Se ha demostrado que los miembros de estos canales contribuyen a la patología de diversas enfermedades y trastornos, incluyendo enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, osteopatías, aterosclerosis, enfermedades alérgicas, así como patologías 20 autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide. Las acuaporinas de mamíferos se pueden dividir en al menos tres subfamilias: la subfamilia de acuaporinas que conduce el agua, las acuagliceroporinas, que permiten el paso de agua y pequeñas moléculas no cargadas como el glicerol y la urea, y un tercer grupo de acuaporinas poco ortodoxas que siguen estando poco caracterizadas en la actualidad.

25 Las acuaporinas 3, 7 y 9 pertenecen a las acuagliceroporinas y están relacionadas estructuralmente, pero se expresan en diferentes células y tejidos y, por tanto, se le han atribuido funciones específicas. La acuaporina 9 (AQP9) es un canal de glicerol que se expresa en el hígado, los pulmones y los tejidos de la piel, los tejidos gastrointestinales, los tejidos del aparato reproductor masculino y femenino, y las células hematopoyéticas (*The Human Protein Atlas*, www.proteinatlas.org). Por lo tanto, los canales de la AQP9 podrían representar buenos objetivos para el desarrollo 30 de fármacos, ya que los agentes que modulan estos canales serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades, donde su función o disfunción contribuye al desarrollo o mantenimiento de la enfermedad. De hecho, la AQP9 se ha implicado en procesos fisiopatológicos en diversas enfermedades, tales como diabetes, aterosclerosis, osteoporosis por desuso, esteatosis hepática no alcohólica, lesión renal aguda, lesión renal por isquemia-reperfusión, enfermedades inflamatorias, que incluyen, entre otras, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, dermatitis alérgica 35 de contacto y artritis reumatoide.

Aproximadamente el 90 % de todo el glicerol plasmático se convierte en glucosa en el hígado. En estados de metabolismo de la glucosa mal regulado, tal como la diabetes de tipo 2 (caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre y resistencia a la insulina), la gluconeogénesis del glicerol representa el 10 % de la producción de glucosa 40 hepática en los pacientes (Puukainen, I. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 75, 789-794). Esto equivale a una producción diaria de 500 mmol (aproximadamente 90 gramos) de glucosa en pacientes de tipo 2 promedio con obesidad, en comparación con 150 mmol en individuos sanos con un peso normal.

45 Los estudios de ratones defectivos en AQP9 han demostrado claramente la relevancia fisiopatológica de los canales de glicerol en el hígado a través de los efectos sobre el metabolismo del glicerol. Específicamente, la AQP9 es esencial para la absorción eficiente de glicerol en los hepatocitos y es crucial para la producción de glucosa hepática. (Jelen et al., *J. Biol. Chem.*, 2011, 286, 44319-44325). En ratones diabéticos deficientes en AQP9, los niveles de glucosa en sangre eran normales 2 horas después de una comida, mientras que la glucosa sanguínea se elevó ~30 % en ratones 50 diabéticos naturales tratados por igual con acuaporina 9 (Rojek, A. M., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104, 3609-3614). Estos resultados sugieren que la inhibición de AQP9 podría reducir los niveles de glucosa en plasma después de una comida y que la AQP9 es un objetivo farmacológico potencial en el tratamiento de la diabetes.

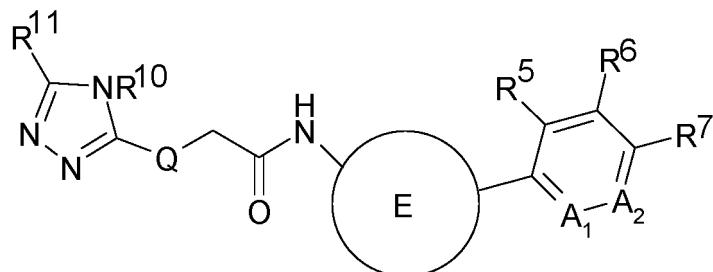
55 El documento WO 2004/089367 se refiere al uso de 1,2,4-triazoles sustituidos para modular la actividad de la 11 β -hidroxiesteroidoide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β HSD1) y al uso de estos compuestos como composiciones farmacéuticas.

60 Wawer, M., et al., CHEMMEDCHEM, 2009, 4 (9), págs. 1431-1438, se refiere a un enfoque de prospección de datos que extrae automáticamente la información de la SAR de conjuntos de datos de cribado de alto rendimiento y que ayuda a seleccionar compuestos activos para la exploración química y proyectos de cribado de prototipos. Las rutas SAR se identifican sistemáticamente, y consisten en secuencias de compuestos activos similares con incrementos graduales de potencia.

65 Sería deseable proporcionar compuestos que tengan una alta afinidad por la acuaporina 9 y la capacidad de modular la acuaporina 9 o de disminuir la producción de glucosa de los hepatocitos mal regulada en una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia.

Sumario

Por consiguiente, la presente invención permite prevenir, mitigar, aliviar, eliminar o eludir una o más de las deficiencias en la técnica identificadas anteriormente y las desventajas, individualmente o en cualquier combinación, 5 proporcionando, en un aspecto, un compuesto de Fórmula (I)



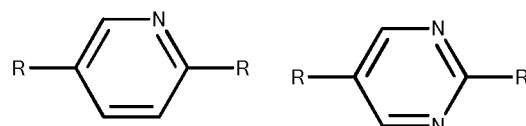
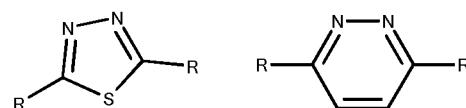
Fórmula (I)

10 o sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

Q es S, -CH₂- u O;

E es un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros

15 en donde E se selecciona entre



,

20

en donde R representa los puntos de unión al resto de la molécula;

A₁ y A₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH, CR² y N;

25 R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, alquíleno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiloxy C₁-C₆;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, alquíleno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiloxy C₁-C₆;

30 R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, alquíleno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiloxy C₁-C₆;

R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halógeno, CF₃, CN, OH, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiloxy C₁-C₆, O(CH₂)_mO(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_mN(R^{4a})(R^{4b}), C(O)N(R^{4a})(R^{4b}), SR^{4a}, S(O)N(R^{4a})(R^{4b}), S(O₂)(R^{4a}), S(O)(N R^{4a})(R^{4b}), O(CH₂)_n-heterocicloalquilo, OSO₂CH₃ y alquilos halogenados o alcoxi; m es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2 y 3;

n es un número entero seleccionado de entre el grupo que consiste en 0, 1 y 2;

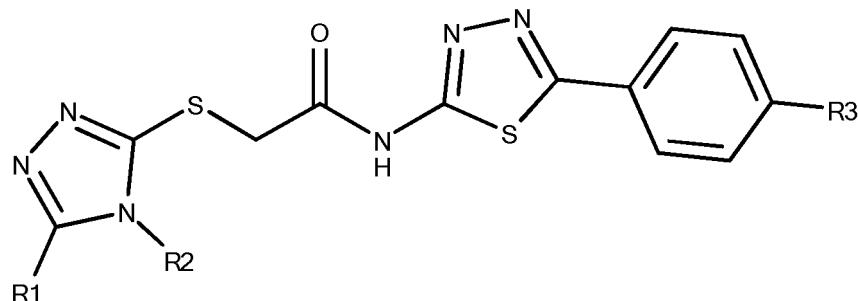
35 R^{4a} y R^{4b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;

R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilén-ariilo C₁-C₆, alquíleno C₁-C₆-OR^{12a}, alquíleno C₁-C₆-N(R^{12a})(R^{12b}), alquíleno C₁-C₆-C(O)N(R^{12a})(R^{12b}), alquíleno C₁-C₆-C(O)OR^{12a}, alquíleno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, alquíleno C₁-C₃-heterocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₅, ariilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CF₃, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alquíleno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiloxy C₁-C₆;

R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilén-ariilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquíleno C₁-C₃-heterocicloalquilo C₃-C₆, alquíleno C₁-C₆-OR^{12a}, ariilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CF₃, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alquíleno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiloxy C₁-C₆;

40 R^{12a} y R^{12b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₄ y ciclopropilo, con la condición de que cuando Q es S y E es 1,3,4-triazolet, entonces R₁₁ no es ariilo ni heteroarilo, y

con la condición de que el compuesto no sea



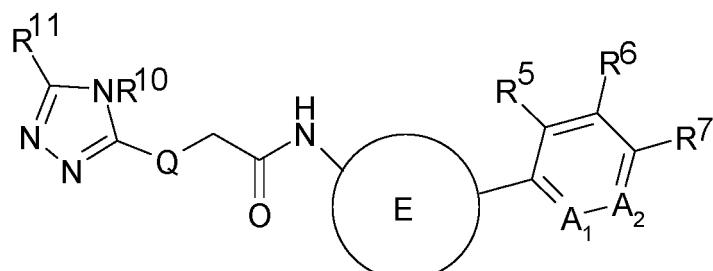
| N.º de CAS | R1 | R2 | R3 | Nombre químico |
|--------------|--------------|--------------------------------|------|--|
| 1071414-35-1 | Et- | [(tetrahidro-2-furanil)metil]- | MeO- | Acetamida, 2-[(5-etil-4-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tdiazol-2-il]- |
| 1071410-62-2 | cPentil- | Me- | MeO- | Acetamida, 2-[(5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tdiazol-2-il]- |
| 1071395-90-8 | Me- | 4-Me-Ph- | MeO- | Acetamida, N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tdiazol-2-il]-2-[(5-metil-4-(4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]- |
| 1071363-27-3 | 4-Cl-bencil- | Et- | MeO- | Acetamida, 2-[(5-[(4-clorofenil)metil]-4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tdiazol-2-il]- |
| 1071305-75-3 | cPr- | nPr- | MeO- | Acetamida, 2-[(5-ciclopropil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tdiazol-2-il]- |

| N.º de CAS | R1 | R2 | R3 | Nombre químico |
|--------------|--------------|----------------|----|--|
| 1320537-95-8 | Me- | 2,5-(CH3)2-Ph- | H- | Acetamida, 2-[(4-(2,5-dimetilfenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiazol-2-il)- |
| 1316988-49-4 | Me- | Bencil- | H- | Acetamida, 2-[(5-metil-4-(fenilmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiazol-2-il)- |
| 1316925-34-4 | Me- | 4-MeO-fenil- | H- | Acetamida, 2-[(4-(4-metoxifenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiazol-2-il)- |
| 1071410-72-4 | cPentil- | Me- | H- | Acetamida, 2-[(5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiazol-2-il)- |
| 1071409-96-5 | 4-Cl-bencil- | Et- | H- | Acetamida, 2-[(5-[(4-clorofenil)metil]-4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiazol-2-il)- |
| 1071366-12-5 | cPr- | Et- | H- | Acetamida, 2-[(5-ciclopropil-4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiazol-2-il)- |
| 1071347-23-3 | cPr- | nPr- | H- | Acetamida, 2-[(5-ciclopropil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiazol-2-il)- |

(continuación)

| N.º de CAS | R1 | R2 | R3 | Nombre químico |
|--------------|--------------------|--------------------------------|----|---|
| 1071342-66-9 | 2-ciclohexiletil- | Me- | H- | Acetamida, 2-[[5-(2-ciclohexiletil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiadiazol-2-il)- |
| 1071332-60-9 | Et- | [(tetrahidro-2-furanil)metil]- | H- | Acetamida, 2-[[5-etil-4-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiadiazol-2-il)- |
| 948106-83-0 | 4-morfolinilmetil- | Et- | H- | Acetamida, 2-[[4-etil-5-(4-morfolinilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiadiazol-2-il)- |
| 936820-49-4 | Bencil- | Me- | H- | Acetamida, 2-[[4-metil-5-(fenilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiadiazol-2-il)- |
| 876718-60-4 | 4-morfolinilmetil- | Me- | H- | Acetamida, 2-[[4-metil-5-(4-morfolinilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiadiazol-2-il)- |
| 838593-99-0 | 4-morfolinilmetil- | Ph- | H- | Acetamida, 2-[[5-(4-morfolinilmetil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiadiazol-2-il)- |
| 717829-21-5 | Bencil- | Et- | H- | Acetamida, 2-[[4-etil-5-(fenilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tdiadiazol-2-il)- |

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde la fórmula I es:



5

Fórmula (I)

o sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

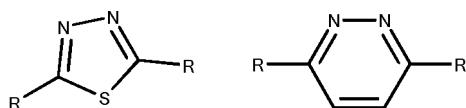
10

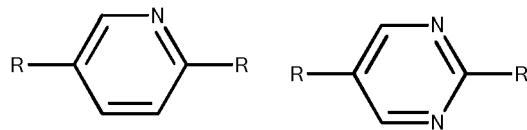
Q es S, -CH₂- u O;

E es un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros

en donde E se selecciona entre

15





en donde R representa los puntos de unión al resto de la molécula;

- 5 A₁ y A₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH, CR² y N;
 R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆,
 cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo N₁-C₁-C₆;
 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆,
 cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo N₁-C₁-C₆;
- 10 10 en donde R⁶ y R⁷ se unen en puente para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos
 heteroátomos seleccionados entre O, S o N,
 R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilén-ariilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₆-OR^{12a}, alquieno
 C₁-C₆-N(R^{12a})(R^{12b}), alquieno C₁-C₆-C(O)N(R^{12a})(R^{12b}), alquieno C₁-C₆-C(O)OR^{12a}, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo
 C₃-C₆, alquieno C₁-C₃-heterocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₅, ariilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con
 15 al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CF₃, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo N₁-C₁-C₆;
 R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilén-ariilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquieno
 C₁-C₃-heterocicloalquilo C₃-C₆, alquieno C₁-C₆-OR^{12a}, ariilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un
 20 grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CF₃, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo N₁-C₁-C₆,
 R^{12a} y R^{12b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₄ y ciclopropilo, con la condición de que cuando
 Q es S y E es 1,3,4-tiadiazol, entonces R¹¹ no es ariilo ni heteroarilo.

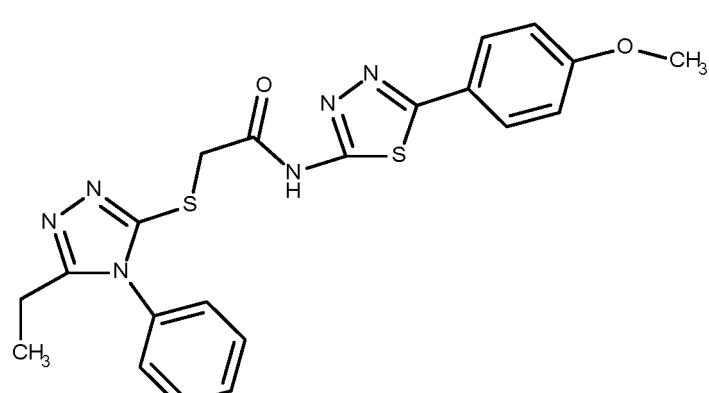
25 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en
 el presente documento y un diluyente, un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, la
 invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en medicina. La invención también se refiere a un
 compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de diabetes, aterosclerosis, osteoporosis por desuso, esteatosis
 hepática no alcohólica, lesión renal aguda, lesión renal por isquemia-reperfusión, enfermedades inflamatorias, que
 incluyen, entre otras, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, dermatitis alérgica de contacto y artritis reumatoide.

30 30 Por consiguiente, la invención refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de la diabetes.

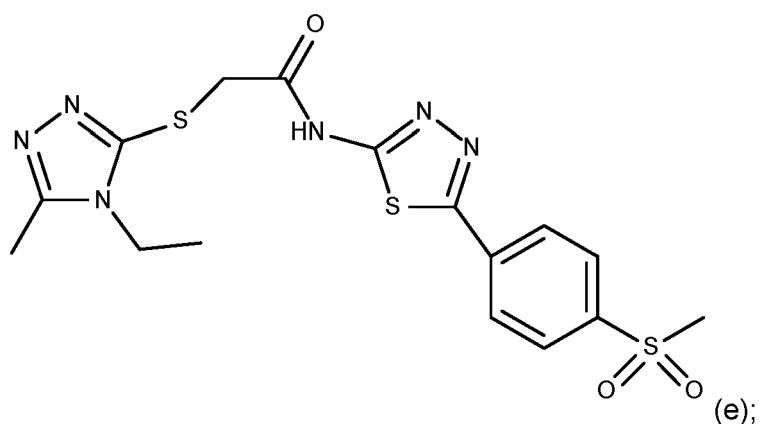
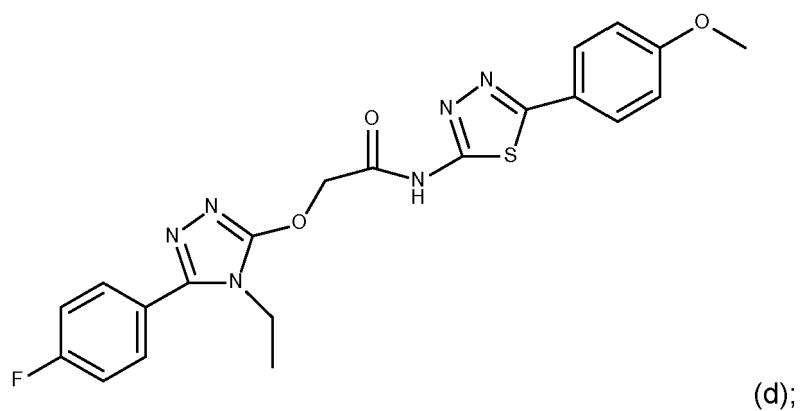
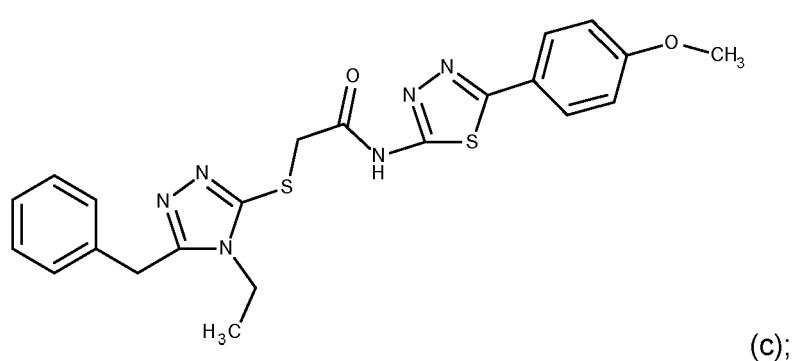
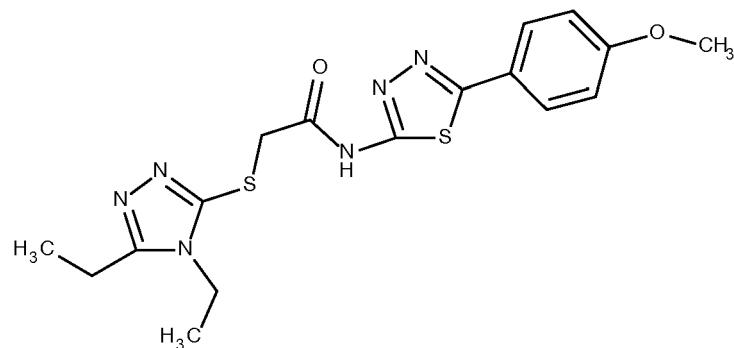
35 La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de enfermedades
 inflamatorias tales como, por ejemplo, la psoriasis y la dermatitis alérgica de contacto.

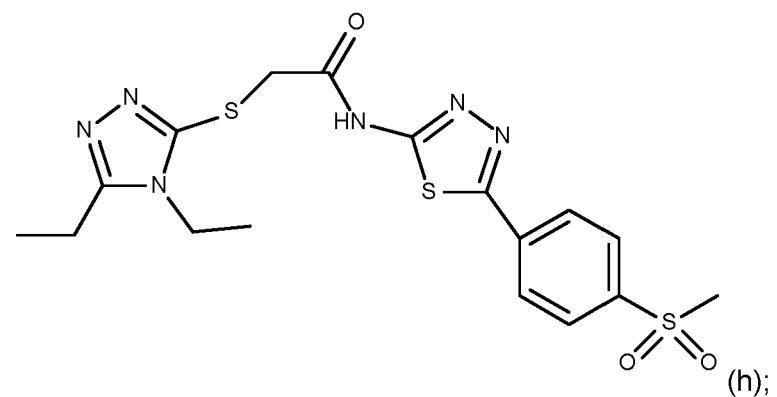
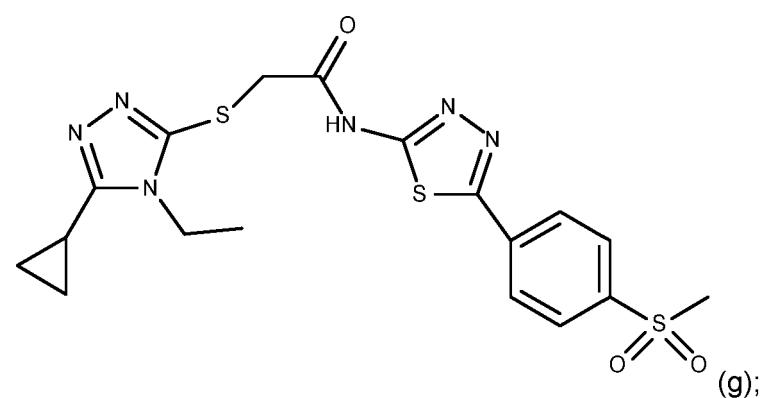
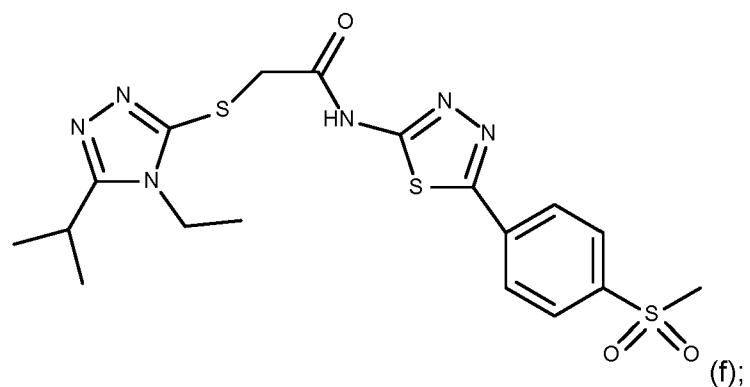
35 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de la artritis reumatoide.

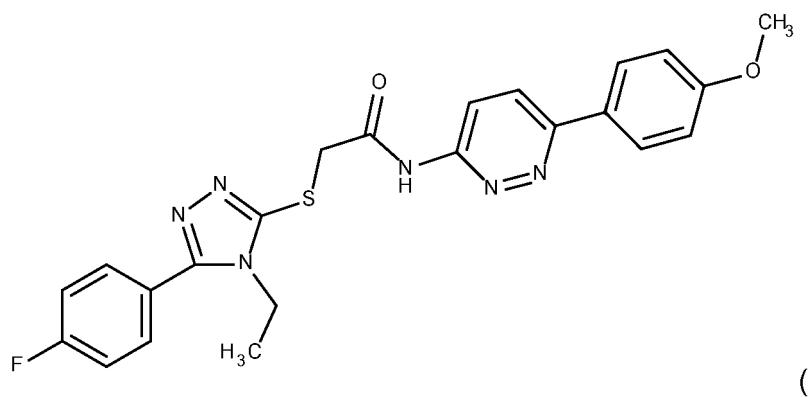
40 De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a un compuesto o a una composición farmacéutica del tipo descrito
 anteriormente en el presente documento, o a un compuesto seleccionado entre (a)-(ap):



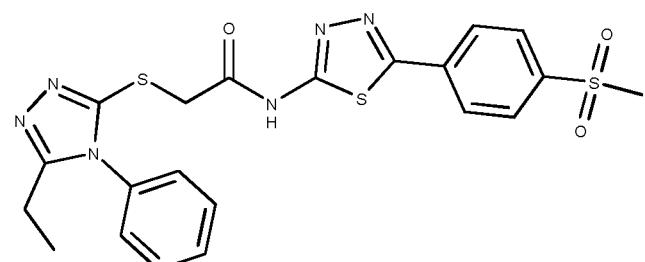
(a);



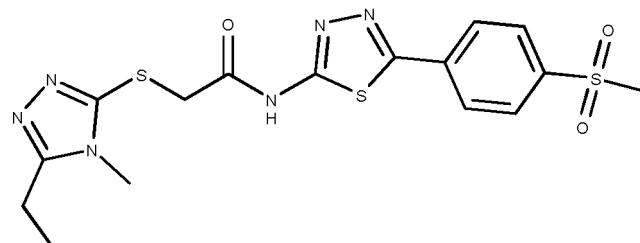




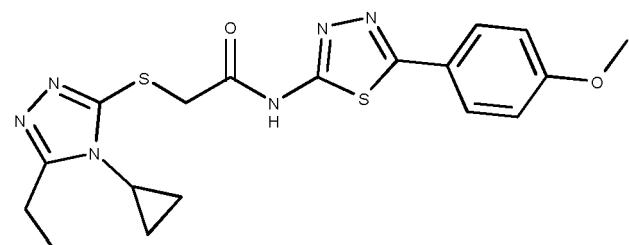
(i)



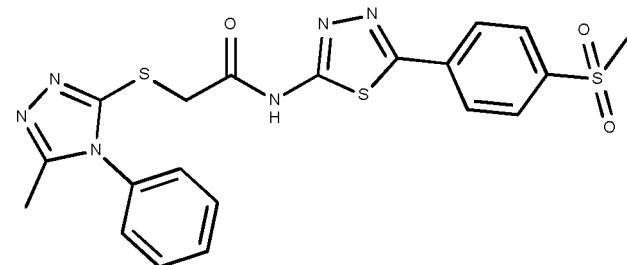
(j)



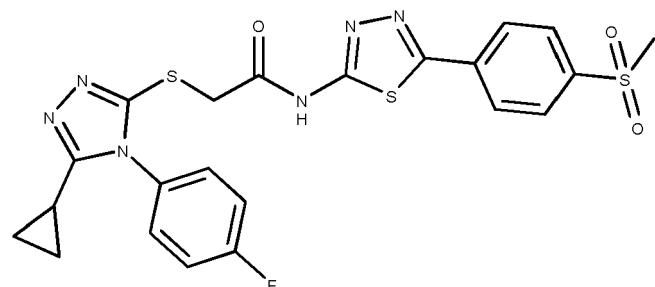
(k)



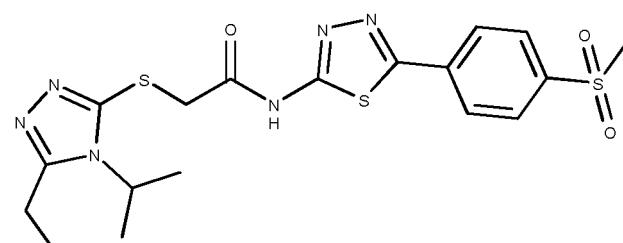
(l)



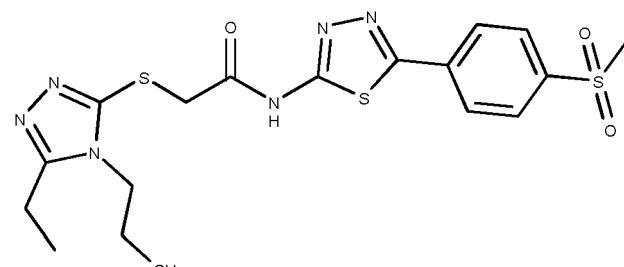
(m)



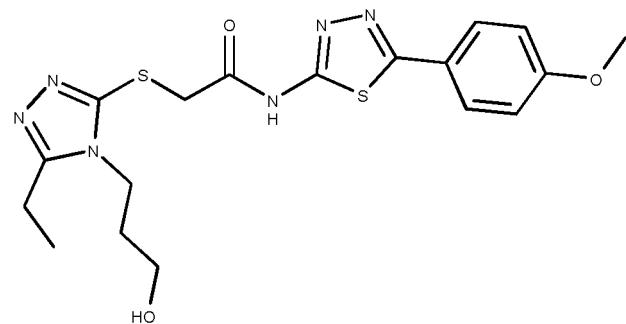
(n)



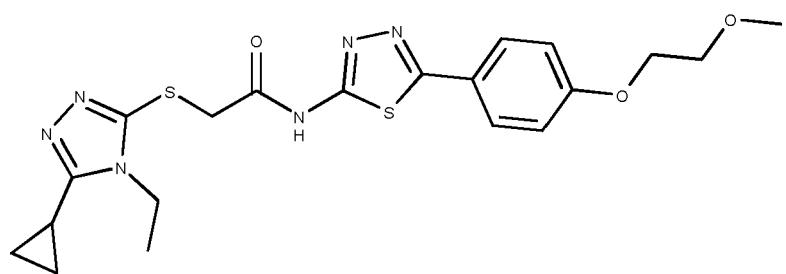
(o)



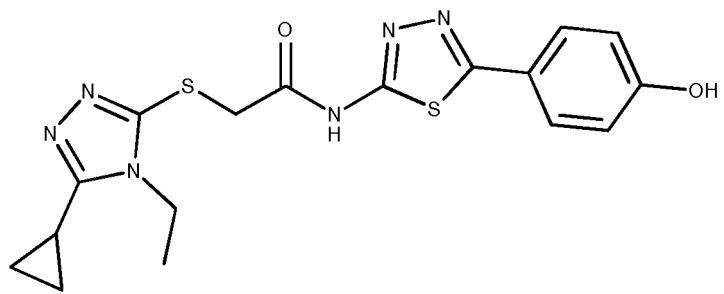
(p)



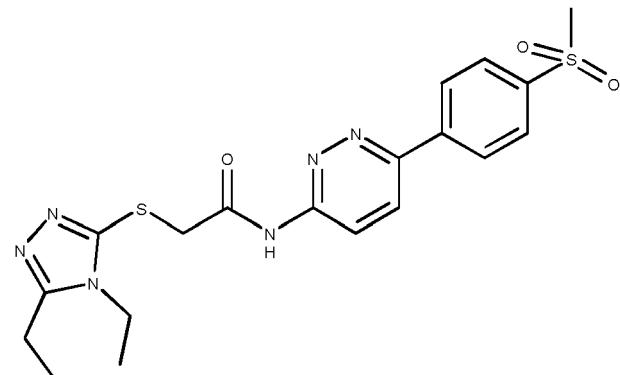
(q)



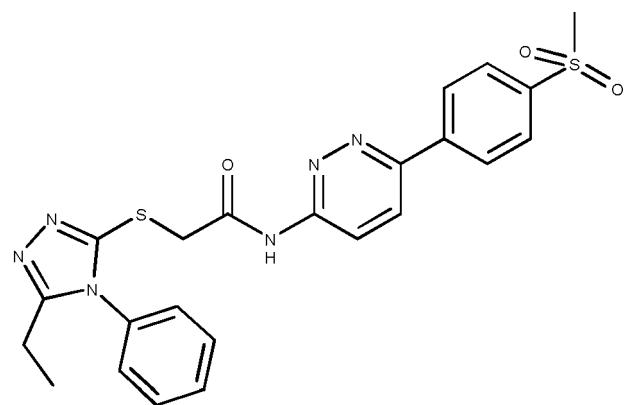
(r)



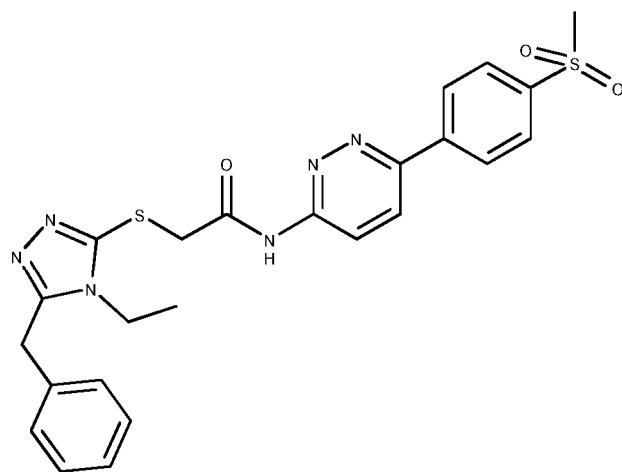
(s)



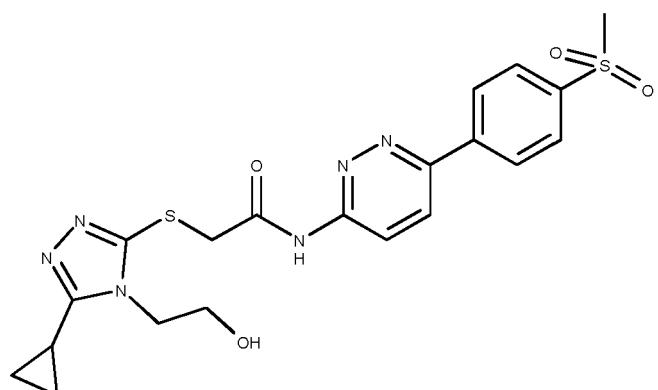
(t)



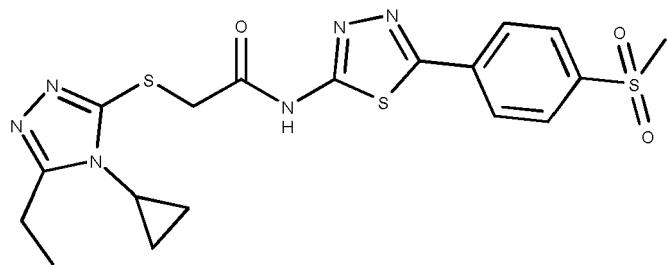
(u)



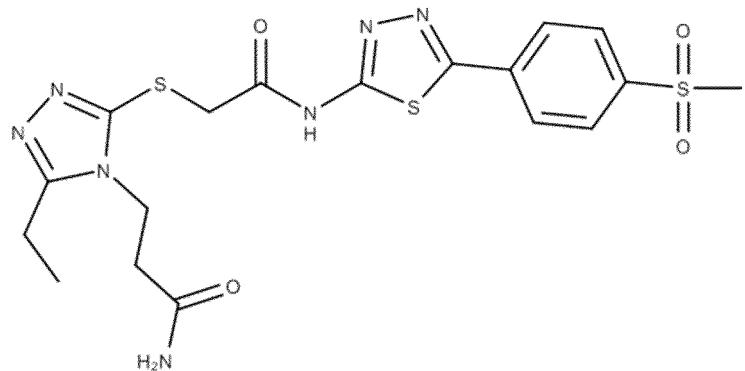
(v)



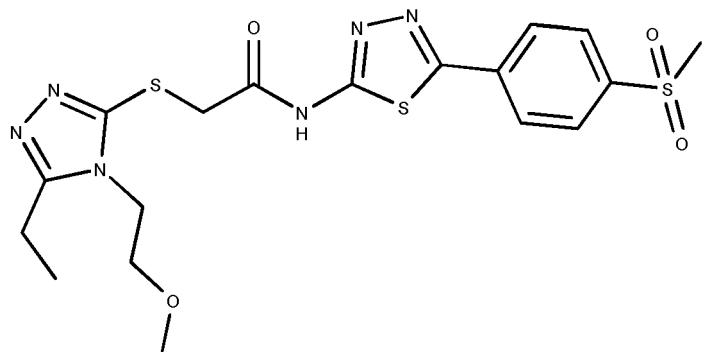
(x)



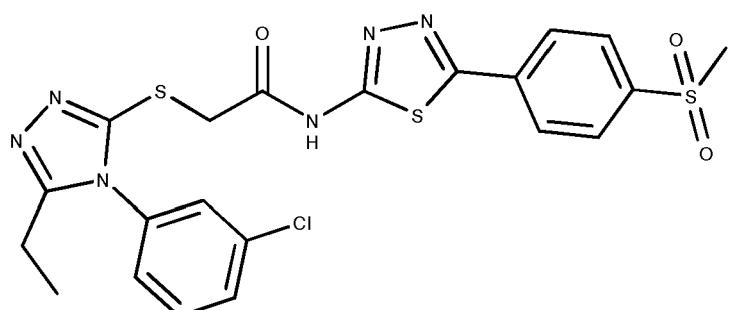
(y)



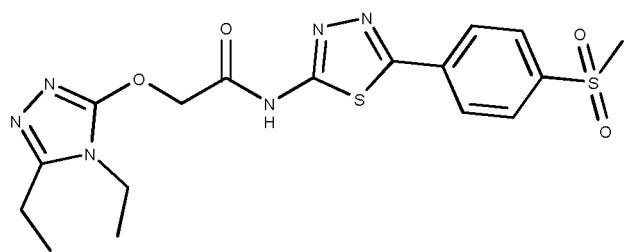
(z)



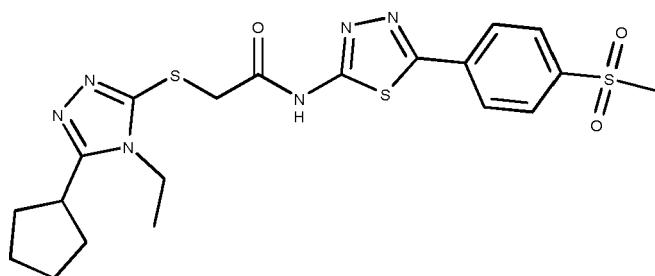
(aa)



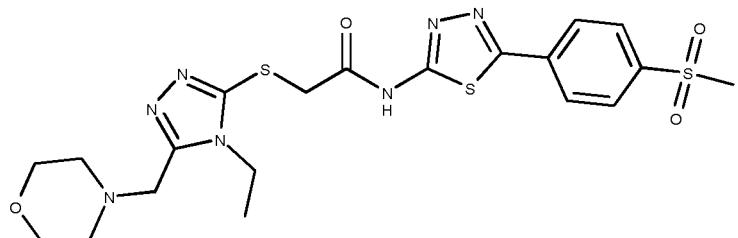
(ab)



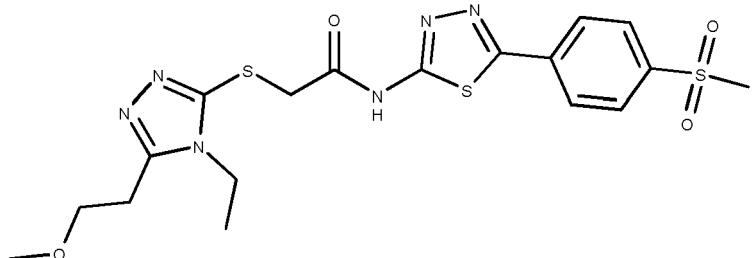
(ac)



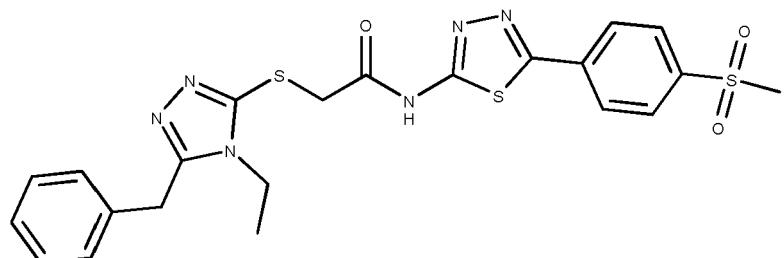
(ad)



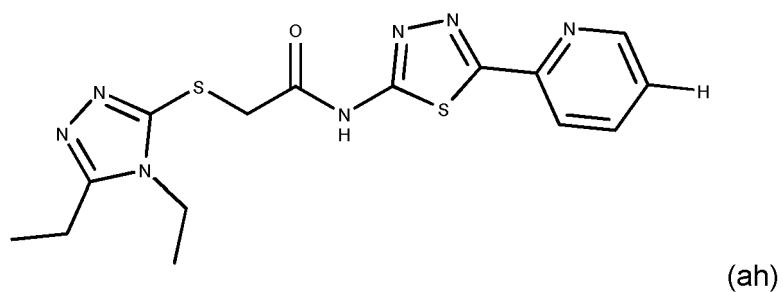
(ae)



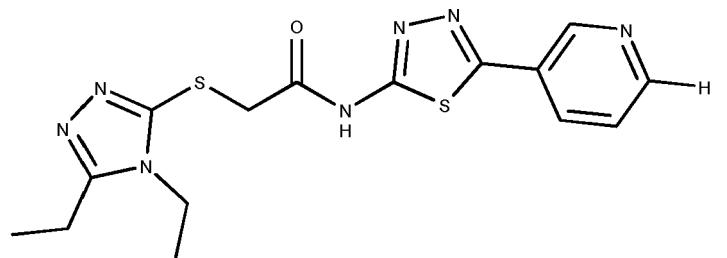
(af)



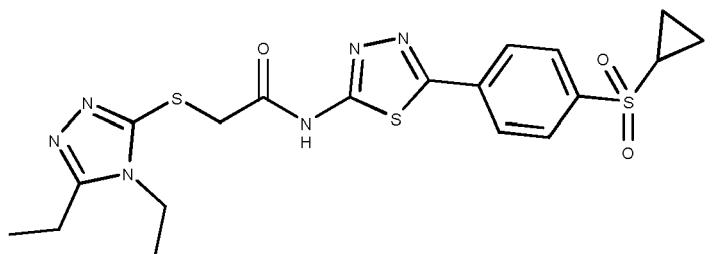
(ag)



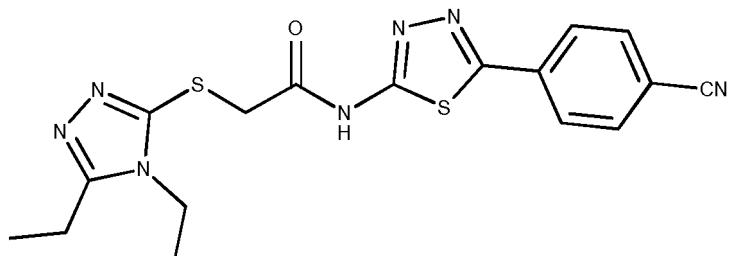
(ah)



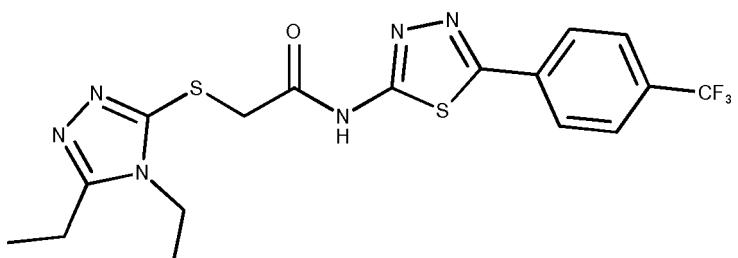
(ai)



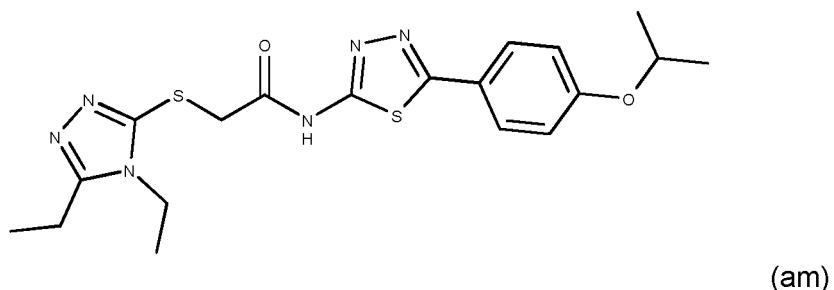
(aj)



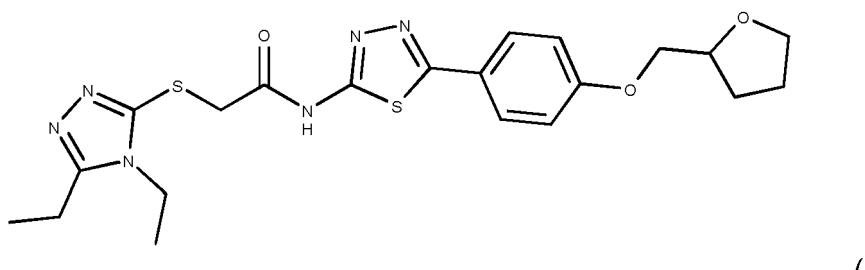
(ak)



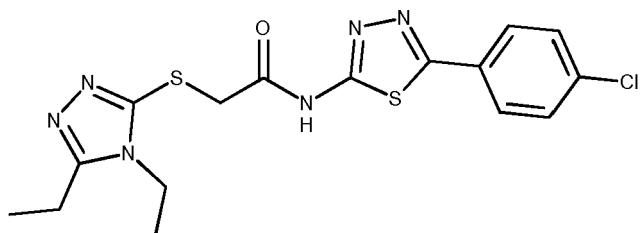
(al)



(am)

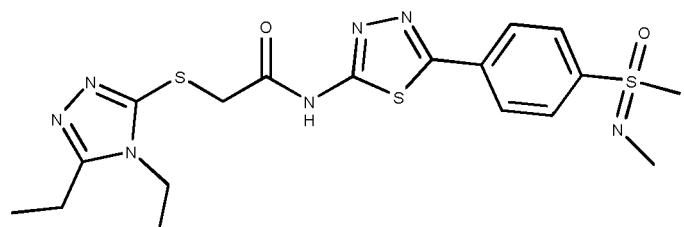


(an)



(ao)

5



(ap)

10 Adicionalmente, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos (a)-(ap) para usar en el tratamiento de la diabetes, tal como, por ejemplo, la diabetes sacarina tipo 2.

De acuerdo con otro aspecto, la invención también se refiere a un compuesto o a una composición farmacéutica del tipo descrito anteriormente en el presente documento, o a un compuesto seleccionado entre los anteriores (a)-(ap), para usar en el tratamiento enfermedades inflamatorias, por ejemplo, la psoriasis o la dermatitis alérgica de contacto.

15 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto o a una composición farmacéutica de fórmula (I) o a un compuesto como se describe en las estructuras (a)-(ap), para su uso en el tratamiento de trastornos y enfermedades, donde la función o disfunción de la AQP9 contribuye al desarrollo o mantenimiento de la enfermedad, tales como diabetes, aterosclerosis, osteoporosis por desuso, esteatosis hepática no alcohólica, lesión renal aguda, 20 lesión renal por isquemia-reperfusión, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, dermatitis alérgica de contacto o artritis reumatoide.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

25 **Definiciones**

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen

el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia. Todas las patentes, solicitudes publicadas y otras publicaciones citadas en el presente documento se han incorporado por referencia en su totalidad al presente documento.

- 5 Como se utiliza en el presente documento, "que comprende" debe interpretarse con el significado más amplio de "incluye", "contiene" y "comprende". Por tanto, la expresión "que comprende" pretende ser sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", y es inclusiva o abierta, y no excluye elementos o etapas del método adicionales no mencionados. Además, en las reivindicaciones, la expresión "comprende/que comprende" de acuerdo con lo anterior, no excluye la presencia de otras especies o etapas. De manera adicional, aunque pueden incluirse 10 características individuales en diferentes reivindicaciones, posiblemente estas pueden combinarse de manera ventajosa, y la inclusión en diferentes reivindicaciones no implica que una combinación de características no sea factible y/o ventajosa. Además, las referencias singulares no excluyen una pluralidad.

15 Los términos "un", "uno/a", "primero(a)", "segundo/a", etc. no excluye una pluralidad.

- 15 Como se utiliza en el presente documento, "C_m a C_n", "C_m-C_n" o "C_{m-n}" en el que "m" y "n" son números enteros se refiere al número de átomos de carbono en el grupo relevante. Es decir, el grupo puede contener de "m" a "n", ambos incluidos, átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo "alquilo C₁-C₆" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, 20 CH₃CH₂CH(CH₃)-, CH₃CH(CH₃)CH₂-, (CH₃)₃C-, CH₃(CH₂)₃CH₂- y CH₃(CH₂)₄CH₂-.

- 25 Como se utiliza en el presente documento, "alquilo" se refiere a un grupo cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que está completamente saturada (no contiene enlaces dobles o triples). El grupo alquilo de los compuestos puede designarse como "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁₋₄" o designaciones similares. Solamente a modo de ejemplo, "alquilo C₁-C₄" o "alquilo C₁₋₄" indica que existen de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación alguna, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares.

- 30 Como se utiliza en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico completamente saturado (sin dobles enlaces). Los grupos cicloalquilo pueden variar de C₃ a C₁₀, tal como de C₃ a C₆. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero sin limitación alguna, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

- 35 Como se utiliza en el presente documento, "alquileno" es un grupo de unión de cadena lineal, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares a través de sus átomos de carbono terminales. El alquileno puede ser un alquileno de tamaño medio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como "C₁-C₆". El alquileno también podría ser un alquileno inferior que tenga de 1 a 4 átomos de carbono. El alquileno se puede designar como "alquileno C₁-C₄", "alquileno C₁₋₄" o designaciones similares. Algunos ejemplos no limitantes incluyen grupos metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-) y butileno (-CH₂)₄-). En el caso del metileno, los dos fragmentos conectados están conectados al mismo átomo de carbono.

- 40 Como se utiliza en el presente documento, "alcoxi" se refiere al grupo -OR en donde R es un alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Sin embargo, el alquilo del grupo alquiloxy no incluye grupos cicloalquilo.

- 45 Como se utiliza en el presente documento, "halógeno" se refiere a F (flúor), Cl (cloro), Br (bromo) o I (yodo).

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo "-CN".

- 50 Un grupo "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a un grupo "-OH".

- 55 El término "arilo" se refiere a cualquier sustituyente aromático. El arilo puede ser un sistema anular aromático individual o puede estar condensado con otros restos aromáticos. Un ejemplo es el anillo fenilo. El arilo puede estar además opcionalmente sustituido con cualquier sustituyente y puede estar además mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido. Algunos sustituyentes ilustrativos pueden ser, por ejemplo, cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente presentes en un anillo fenilo. Específicamente, un anillo fenilo que está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido, en donde el o los sustituyentes es o son independientemente F (fluoro), Cl (cloro), Br (bromo) o I (yodo), OH, OMe, alcoxi, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CN, CF₃, NH₂, NHalquilo, carboxilo, carboxialquilo, carbonilo, carbonilalquilo, sulfoxilo o sulfonilalquilo.

- 60 Como se utiliza en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema anular monocíclico completamente saturado (sin enlaces dobles). Los grupos heterocicloalquilo pueden variar entre un sistema anular de 3 a 10 miembros, tal como un sistema anular de 3 a 6 miembros. Los heterocicloalquilos contienen uno o más de N, S u O, independientemente. Algunos heterocicloalquilos ilustrativos como sustituyentes son aziridinilo, epoxidilo, tioepoxidilo, pirrolidinilo, pirrolidino, piperidinilo, piperidino, piperazinilo, piperazino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo, etc.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre uno o más de nitrógeno, azufre y oxígeno. En esta invención específica, es evidente que el anillo heteroarilo debe ser capaz de acomodar por lo menos dos puntos de unión. Algunos ejemplos de restos heteroarílicos son, por ejemplo pirimidina, piridina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, tiadiazol, tiofeno, furano, triazol, oxadiazol, tetrazol, piridazina, triazina y pirazina en cualquier forma isómera.

10 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen la misma fórmula molecular y secuencia de átomos unidos pero difieren en las orientaciones tridimensionales de sus átomos en el espacio. Algunos ejemplos de estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, confórmeros y atropisómeros.

15 Se entiende que, en cualquier compuesto desvelado en el presente documento que tenga uno o más centros quirales, si una estereoquímica absoluta no está indicada expresamente, cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros o ser mezclas estereoisómeras. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden estar en cualquier mezcla escalémica. Asimismo, también se tiene por objeto que se incluyan todas las formas tautoméricas. Como se utiliza en el presente documento, "tautómero" y "tautomérico" se refieren a formas alternativas de un compuesto desvelado en el presente documento que difieren en la posición de un protón. Algunos ejemplos incluyen tautómeros cetoenólicos y de imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo anular unido tanto a un resto -NH- anular como a un resto =N- anular, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles. Un ejemplo adicional es el tautómero 2-hidroxipiridina/2-piridona.

20 25 También se entiende que pueden estar presentes isótopos en los compuestos descritos en el presente documento. Cada elemento químico según se representa en una estructura de compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en un compuesto descrito en el presente documento, un átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluyendo, pero sin limitaciones, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por lo tanto, la referencia en el presente documento a un compuesto engloba todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

30 35 40 45 Como se utiliza en el presente documento, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto desvelado en el presente documento con un ácido o una base. Las sales formadas por bases incluyen, sin limitación, sal de amonio (NH_4^+); metal alcalino, tales como, sin limitación, sales de sodio o de potasio; alcalinotérreo, tales como, sin limitación, sales de calcio o de magnesio; sales de bases orgánicas, tales como, sin limitación, diciclohexilamina, piperidina, piperazina, metilpiperazina, N-metil-D-glucamina, dietilamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina; y sales con el grupo amino de aminoácidos tales como, sin limitación, arginina y lisina. Las sales a base de ácido útiles incluyen, sin limitación, acetatos, adipatos, aspartatos, ascorbatos, benzoatos, butiratos, caparato, caproato, caprilato, camsilatos, citratos, decanoatos, formiatos, fumaratos, gluconatos, glutarato, glicolatos, hexanoatos, lauratos, lactatos, maleatos, nitratos, oleatos, oxalatos, octanoatos, propanoatos, palmitatos, fosfatos, sebacatos, succinatos, estearatos, sulfatos, sulfonatos, tales como metanosulfonatos, etanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, salicilatos, tartratos y tosilatos. Se puede encontrar ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables en "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Wermuth, C. G. et al., publicaciones de Wiley, 2^a edición revisada, 2011. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o agua, o de 1 a aproximadamente 100, o de 1 a aproximadamente 10, o de uno a aproximadamente 2, 3 o 4, moléculas de disolvente o de agua.

50 La expresión "fisiológicamente aceptable" define un vehículo o un diluyente que no anula las propiedades y la actividad biológica del compuesto.

55 Como se utiliza en el presente documento, un "sujeto" se refiere a un animal que es el objeto de tratamiento, observación o experimentación. "Animal" incluye vertebrados de sangre fría y caliente e invertebrados tales como aves, peces, marisco, reptiles y, en particular, a mamíferos. "Mamífero" incluye, sin limitación, ratones; ratas; conejos; cobayas; perros; gatos; oveja; cabras; vacas; caballos; primates, tales como monos, chimpancés y simios y, en particular, seres humanos.

60 Como se utiliza en el presente documento, un "paciente" se refiere a un sujeto que está siendo tratado por un profesional médico, tal como un médico o un veterinario para intentar curar, o al menos mejorar los efectos de, una enfermedad o trastorno particular o para prevenir que la enfermedad o trastorno ocurra en primer lugar.

65 Como se utiliza en el presente documento, un "diluyente" se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica pero que puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, un diluyente se puede usar para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa sea demasiado pequeña para la fabricación o administración. Este también puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se va a administrar por inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una solución acuosa tamponada tal como, sin limitación, solución salina tamponada con fosfato que imita la composición de la sangre

humana.

Como se utiliza en el presente documento, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad aglutinante, lubricación, capacidad disgregante, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

El término "vehículo" define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, el sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un vehículo utilizado habitualmente, ya que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un organismo.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa una cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada por un investigador, veterinario, médico u otro terapeuta, que incluye el alivio o mitigación de los síntomas de la enfermedad que se está tratando.

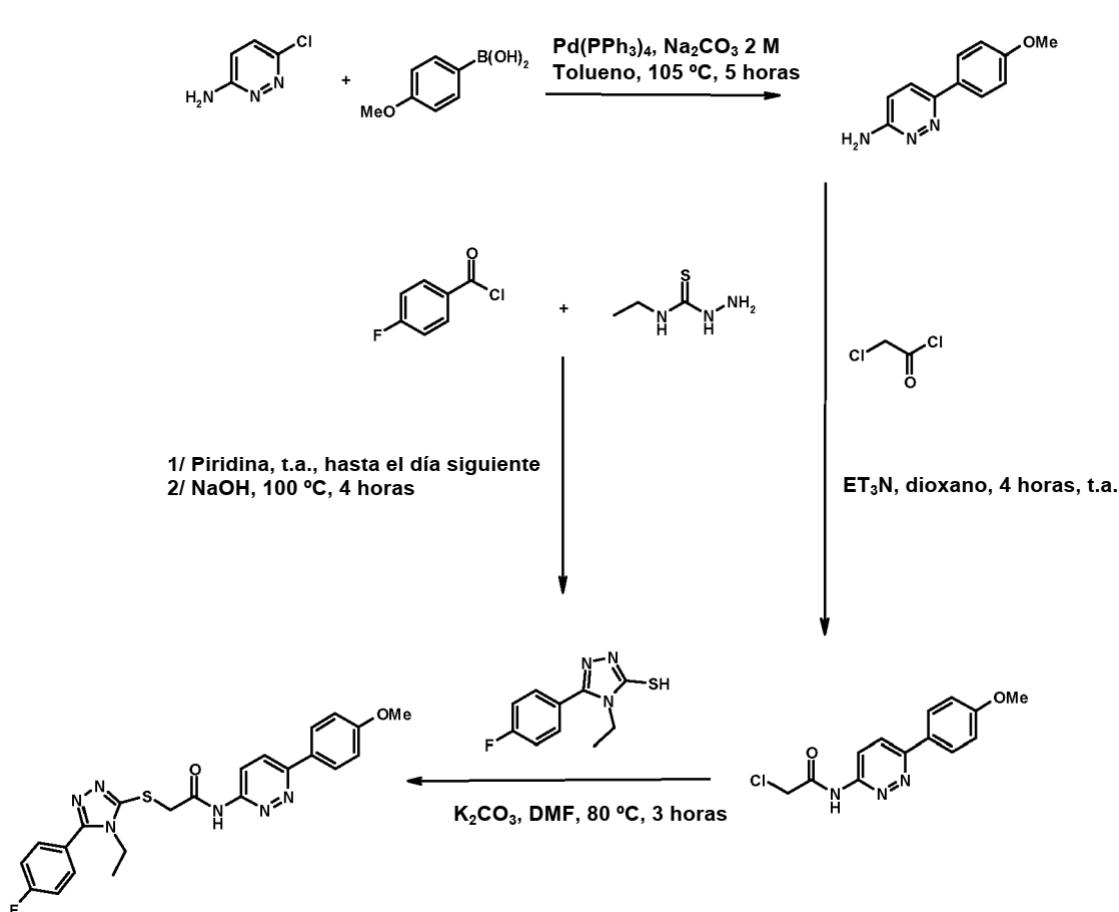
15 Compuestos

Como se ha descrito anteriormente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

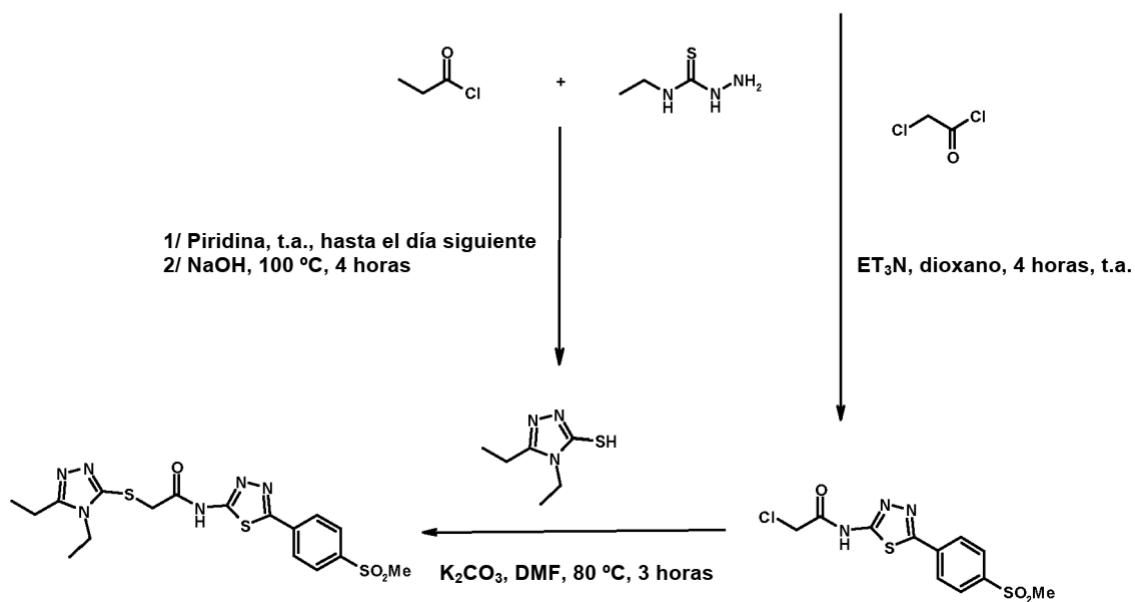
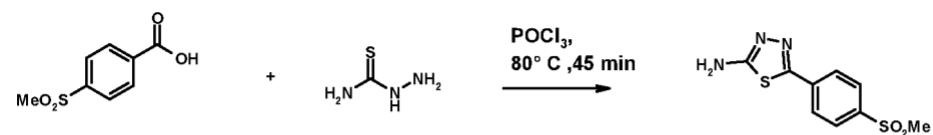
En un aspecto de la invención, el compuesto es uno cualquiera de los compuestos (a) hasta (ap) como se divulga en el presente documento.

20 Síntesis

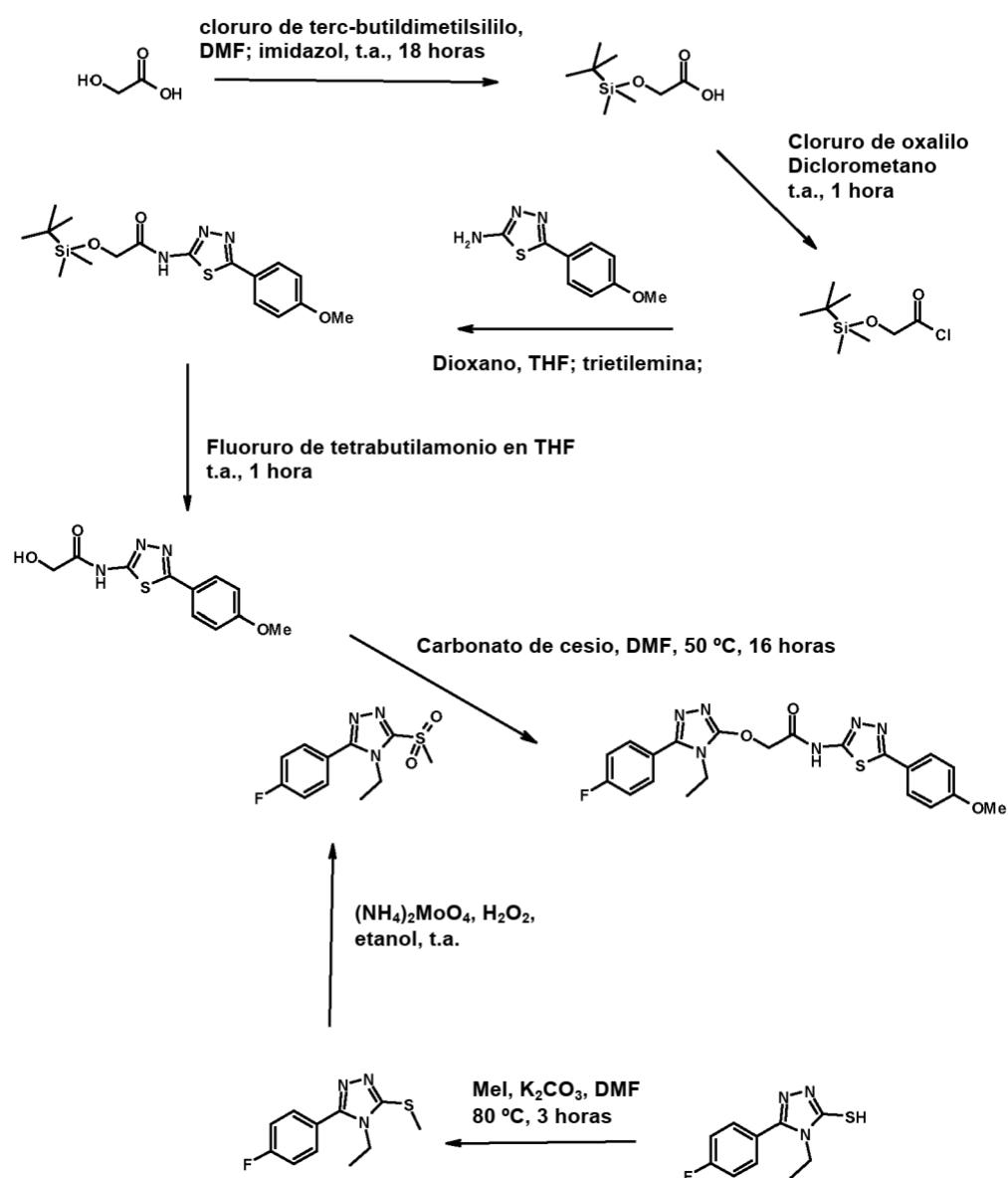
25 En los esquemas siguientes se definen ilustraciones de la síntesis de los compuestos de la invención.



Esquema 1

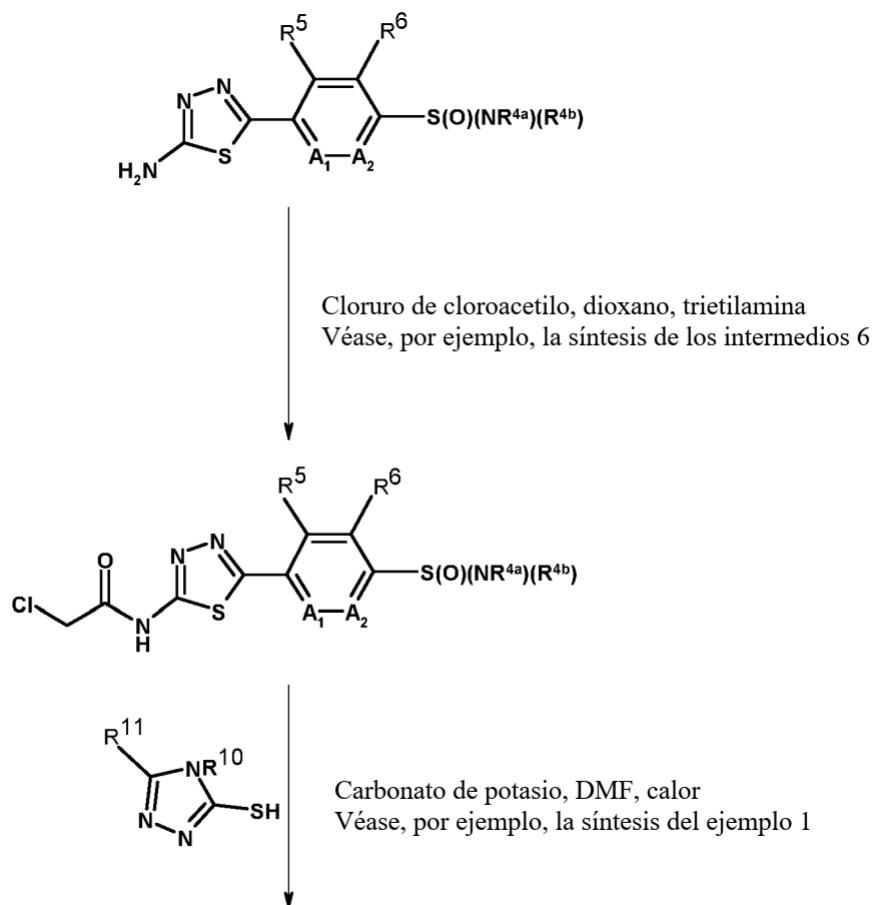


Esquema 2



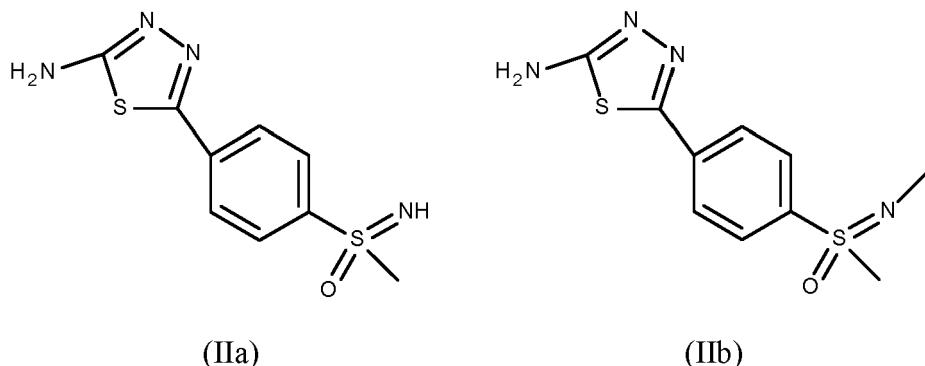
Esquema 3

- 5 Lo compuestos de fórmula (I) en donde R^7 es $S(O)(NR^{4a})(R^{4b})$ y en donde R^{4a} se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆; y R^{4b} es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ se pueden preparar como se expone en el siguiente esquema 4.

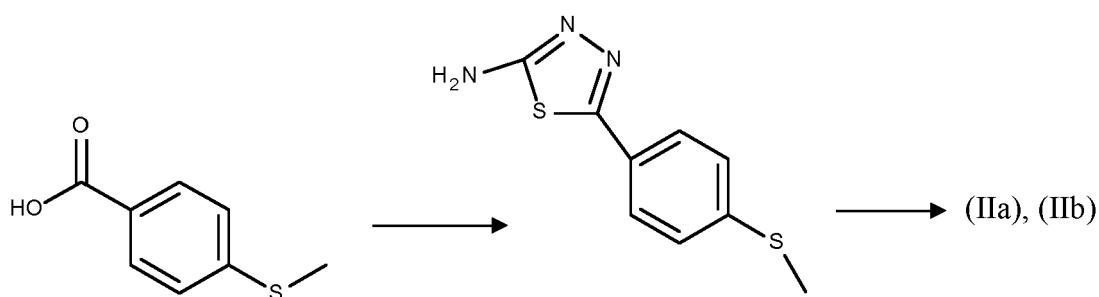


Esquema 4

5 Algunos ejemplos de intermedios de fórmula (II) incluyen (II- B):

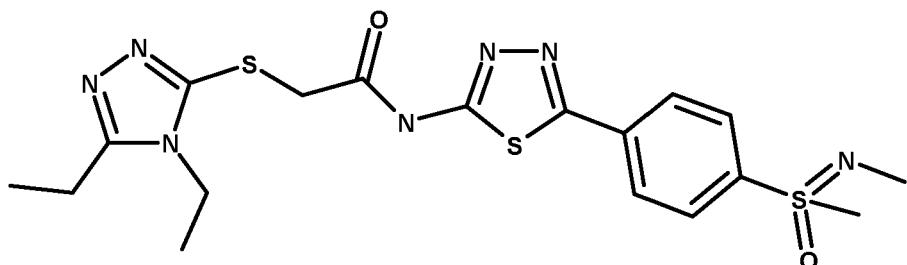


10 que se puede preparar utilizando los procedimientos descritos en "General synthetic strategies towards N-alkyl sulfoximine building blocks for medicinal chemistry and the use of dimethylsulfoximine as a versatile precursor" Tetrahedron 2014, 70(37), 6613-6622 y "Synthesis and structure-activity relationship of potent, selective and orally active anthranilamide-based factor Xa inhibitors: Application of weakly basic sulfoximine group as novel S4 binding element" European Journal of Medicinal Chemistry 2012, 58, 136-152. En el siguiente esquema se representa un resumen:



Esquema 5

- 5 Un ejemplo de un compuesto de fórmula (I) en donde R^7 es $S(O)(NR^{4a})(R^{4b})$ que se puede preparar usando el procedimiento del esquema 4 es:



- 10 La purificación de los compuestos puede realizarse mediante cualquier procedimiento dentro de los conocimientos convencionales del experto en la materia, tal como, por ejemplo, una HPLC preparatoria. Pueden encontrarse más detalles sobre la purificación y la separación en la sección "Procedimientos químicos generales".

Composiciones farmacéuticas

- 15 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende agentes tensioactivos, vehículos, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión, sustancias formadoras de película y auxiliares de recubrimiento fisiológicamente aceptables, o a una combinación de los mismos; y un compuesto de Fórmula (I) como se desvela en el presente documento. El compuesto de Fórmula (I) incluido en la composición farmacéutica también puede ser cualquier compuesto de las realizaciones preferidas descritas anteriormente. Los vehículos o diluyentes aceptables, así como otros aditivos para combinar con un compuesto de Fórmula (I) como se desvela en el presente documento para proporcionar una composición farmacéutica, para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990). Pueden incluirse conservantes, estabilizantes, colorantes, edulcorantes, fragancias, agentes saborizantes, agentes enmascaradores del gusto y similares se pueden proporcionar en la composición farmacéutica. Por ejemplo, benzoato de sodio, pueden añadirse ácido ascórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico como conservantes. Además, se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión. En diversas realizaciones, alcoholes, ésteres, se pueden usar alcoholes alifáticos sulfatados y similares como agentes tensioactivos; sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa cristalizada, manitol, silicato anhídrico ligero, aluminato de magnesio, aluminato metasilicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de calcio, carbonato ácido de sodio, hidrogenofosfato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio y similares pueden usarse como excipientes; esteárate de magnesio, talco, aceite endurecido y similares se pueden usar como agentes suavizantes; aceite de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuate, soja se pueden usar como agentes de suspensión o lubricantes; ftalato de acetato de celulosa como un derivado de un hidrato de carbono, tal como celulosa o azúcar, o copolímero de acetato de metilo-metacrilato como un derivado de polivinilo se pueden usar como agentes de suspensión; y plastificantes, tales como éster de ftalatos y similares, pueden usarse como agentes de suspensión.

Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la actual solicitud pueden encontrarse en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18^a edición, 1990.

- 40 Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar de una manera que se conoce por sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos.
- 45 Las composiciones farmacéuticas para su uso como se describe en el presente documento se pueden formular de un modo convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que comprenden excipientes y

aduyantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Puede utilizarse cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes de sobra conocidos según sea adecuado y como se entiende en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, en lo que antecede.

- 5 Para la administración oral, el compuesto puede formularse fácilmente combinando el compuesto activo con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten formular los compuestos desvelados en el presente documento como comprimidos, comprimidos recubiertos, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones acuosas, suspensiones, sobres, películas, y similares, para la ingestión oral por 10 un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse combinando los compuestos activos con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir aduyantes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Son excipientes adecuados, en particular, cargas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o 15 sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos tales como alginato sódico. Los núcleos de grageas se 20 proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse 25 colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar distintas combinaciones de dosis de compuestos activos. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes.
- 25 Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar distintas combinaciones de dosis de compuestos activos.

- 30 Las preparaciones farmacéuticas que pueden utilizarse por vía oral pueden incluir cualquier comprimido o cápsula de cualquier tipo, tal como, por ejemplo, cápsulas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos, los comprimidos recubiertos o las cápsulas pueden 35 contener los principios activos mezclados con una carga, tal como por ejemplo, lactosa, aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Simplemente como ejemplo no limitante, una formulación adecuada puede ser un comprimido recubierto. Dicho comprimido puede 40 contener un núcleo y un recubrimiento pelicular. El núcleo puede comprender varios excipientes tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio y estearato magnésico. El recubrimiento pelicular puede comprender alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol y un colorante. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración. Otros ejemplos no limitantes pueden ser que las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puedan formularse como un polvo que puede estar opcionalmente en forma de sobre. Dichas formulaciones pueden disolverse en un vaso de agua para que lo beba el sujeto. Además, las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser formuladas para permitir formas de administración inyectables.
- 45 45 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden formularse como composiciones de liberación inmediata, de liberación controlada o de liberación prolongada.

- 50 Pueden incorporarse agentes terapéuticos o de diagnóstico adicionales a las composiciones farmacéuticas. Como alternativa o adicionalmente, las composiciones farmacéuticas se pueden combinar con otras composiciones que contienen otros agentes terapéuticos o de diagnóstico.

Usos

- 55 Los compuestos de fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden usarse en medicina, tal como, por ejemplo, para usar en el tratamiento de la diabetes, preferentemente, diabetes de tipo 2.

- 60 Los compuestos de Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento también se pueden usar en el tratamiento de trastornos y enfermedades, tales como diabetes, aterosclerosis, osteoporosis por desuso, esteatosis hepática no alcohólica, lesión renal aguda, lesión renal por isquemia-reperfusión, enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, dermatitis alérgica de contacto o artritis reumatoide. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden usarse en medicina, tal como para usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, preferentemente artritis reumatoide.

65

Métodos de administración

Los compuestos o las composiciones farmacéuticas como se describen en el presente documento permiten la administración de los mismos a un paciente por cualquier medio adecuado, incluyendo vías orales, tales como la administración en una cápsula, comprimido, gránulos, pulverización, jarabes u otras formas similares. En otro aspecto de la invención, el compuesto o una composición farmacéutica del mismo pueden administrarse por vía parenteral, tal como, por ejemplo, mediante inyección. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos desvelados en el presente documento necesarios como una dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluyendo mamíferos, por ejemplo, ser humano, que se esté tratando y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis se puede adaptar para conseguir el efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación concurrente y otros factores que los expertos en la medicina reconocerán. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Normalmente, las dosis pueden ser de entre aproximadamente 10 microgramos/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 100 microgramos/kg y 10 mg/kg de peso corporal. Como alternativa, las dosificaciones pueden estar basadas en y calcularse en función del área superficial del paciente, como entienden los expertos en la materia.

La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación para las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden ser elegidas por el médico individual a la vista del estado del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl *et al.* 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", con referencia particular al Cap. 1, pág. 1). Normalmente, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser de, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1.000 mg/kg del peso corporal del paciente. La dosificación puede ser única o una serie de dos o más, dadas en el transcurso de uno o más días, según lo necesite el paciente. En los casos en que se hayan establecido dosificaciones para seres humanos de compuestos para al menos alguna afección, se pueden usar esas mismas dosis o dosis que están entre aproximadamente 0,1 % y 500 %, más preferentemente entre aproximadamente el 25 % y el 250 % de la dosificación establecida para seres humanos. Cuando no se establece una dosificación para seres humanos, como será el caso para los compuestos farmacéuticos descubiertos recientemente, se puede deducir una dosificación humana adecuada a partir de los valores de DE₅₀ o DL₅₀, u otros valores apropiados obtenidos a partir de estudios *in vitro* o *in vivo*, según lo calificado mediante estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

Aunque la dosificación exacta se determinará en función del fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. El régimen de dosificación diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2.000 mg de cada principio activo, tal como, por ejemplo, preferentemente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. En algunas realizaciones, la composición se administra de 1 a 4 veces al día. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos o tisulares de la fracción activa que sean suficientes para mantener los efectos moduladores o la concentración mínima eficaz (CME). La CME variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para lograr la CME dependerán de las características individuales y de la vía de administración. Sin embargo, para determinar las concentraciones plasmáticas pueden utilizarse ensayos de HPLC o bioensayos.

Los intervalos de dosificación también pueden determinarse utilizando el valor de la CME. Las composiciones deben administrarse utilizando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la CME durante el 10-90 % del tiempo, preferentemente entre el 30-90 % y, muy preferentemente, entre el 50-90 %.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en más detalle.

Procedimientos químicos generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron con un instrumento Varian a 400 MHz y 25 °C. Los desplazamientos químicos se indican en ppm (δ) utilizando el disolvente residual como patrón interno. Las multiplicidades de picos se expresan de la siguiente manera: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; c, cuadruplete; m, multiplete; sa, singlete amplio.

Los LC-MS se adquirieron en un HPLC Agilent 1100 acoplado con un espectrómetro de masas Agilent MSD que funciona en modo de ionización ES (+). Columna: Waters symmetry 2,1 x 30 mm C18 o Chromolith RP-18 2 x 50 mm. Disolvente A agua + 0,1 % de TFA y disolvente B Acetonitrilo + 0,1 % de TFA. Longitud de onda: 254 nm.

La HPLC preparativa se realizó en un sistema Gilson. Flujo: Columna de 10 ml/min: columna Kromasil 100-5-C18. Longitud de onda: 254 nm. Disolvente A agua + 0,1 % de TFA y disolvente B Acetonitrilo + 0,1 % de TFA. Gradiente: del 40 % al 95 % de B en 15 min.

5

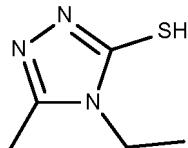
Todos los reactivos comerciales se utilizaron como se recibieron.

En el presente documento se usan las siguientes abreviaturas.

| | |
|---------------------|--|
| CDCl ₃ | Cloroformo-d |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| DMSO-d ₆ | Dimetilsulfóxido-d ₆ |
| HPLC | Cromatografía líquida de alto rendimiento |
| LC-MS | Cromatografía líquida con detección de espectrografía de masas |
| RMN | Espectrometría de resonancia magnética nuclear |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| HPLC prep. | HPLC preparativa |

10

Intermedio 1



15 4-Etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol

Se disolvió 1-amino-3-etiltiourea (238 mg, 2,00 mmol) en piridina (10 ml). Se añadió cloruro de acetilo (149 µl, 2,10 mmol) y la solución se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se evaporó la mayor parte del disolvente. El residuo se disolvió en hidróxido de sodio 0,5 M (10 ml, 5 mmol) y se calentó a 100 °C durante 4 horas.

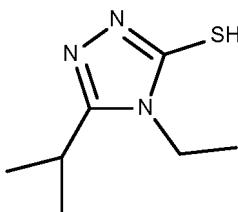
20 La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el pH se ajustó a 5 usando ácido clorhídrico 5 M. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se agitó. La capa orgánica se recogió. La fase acuosa se extrae cuatro veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró, se evaporó y el residuo se usó sin purificación adicional.

25 CL-EM (ES): 144,1 (M+H).

Los intermedios 2 a 6 se prepararon de manera análoga al intermedio 1.

Intermedio 2

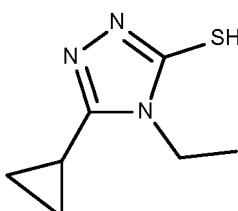
30



4-Etil-5-(propan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol

35 CL-EM (ES): 172,1 (M+H).

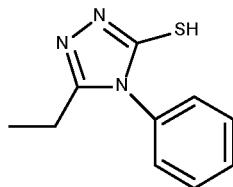
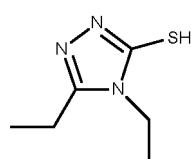
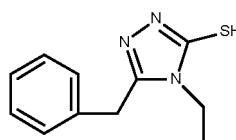
Intermedio 3



5-Ciclopropil-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol

CL-EM (ES): 170,1 (M+H).

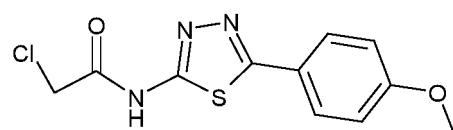
5

Intermedio 410 **5-Etil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol**CL-EM (ES): 206,0 (M+H), RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60-7,50 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 2,41 (c, 2H), 1,04 (t, 3H).15 **Intermedio 5****Dietil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol**20 CL-EM (ES): 158,1 (M+H), RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,44 (s, 1H), 3,94 (c, 2H), 2,69 (c, 2H), 1,20 (td, 6H).**Intermedio 6**

25

5-Bencil-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiolCL-EM (ES): 220,1 (M+H), RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42-7,23 (m, 5H), 4,11 (s, 2H), 3,86 (c, 2H), 0,92 (t, 3H)

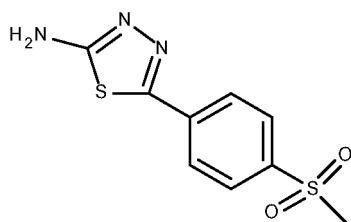
30 Intermedio 7

**2-cloro-N- [5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**35 A una mezcla de 2-amino-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol (417 mg, 2,03 mmol) y trietilamina (425 μ l, 3,05 mmol) en 15 ml de dioxano se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (206 μ l, 2,54 mmol) en 10 ml de dioxano durante un periodo de 10 min. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se vertió en 75 ml de agua. El precipitado resultante se separó por filtración, y se lavó con agua y se secó para dar el producto del título (525 mg, 95 %).

40

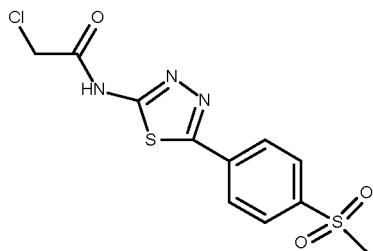
CL-EM (ES): 284,1 (M+H), RMN 1 H (DMSO-d₆) δ 12,96 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

45

Intermedio 8**5-(4-Metansulfonylfenil)-1,3,4-triazol-2-amina**

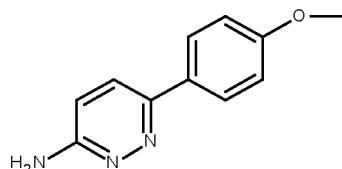
- 5 Se calentó una mezcla de ácido 4-(metilsulfonil)benzoico (200 mg, 1 mmol) y tiosemicarbazida (92 mg, 1 mmol) en oxicloruro fosforoso (V) a 80 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron lentamente 5 ml de agua (reacción exotérmica). La mezcla de reacción se enfrió y el pH se ajustó a pH 7. El producto se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó para dar 200 mg del compuesto del título como un sólido.
- 10 CL-EM (ES): 255,9 (M+H), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (dd, 4H), 7,63 (s, 2H), 3,25 (s, 3H).

Los intermedios 9 se prepararon de manera análoga al intermedio 7 **intermedio 9**



- 15 **2-Cloro-N-[5-(4-metansulfonylfenil)-1,3,4-triazol-2-il]acetamida**

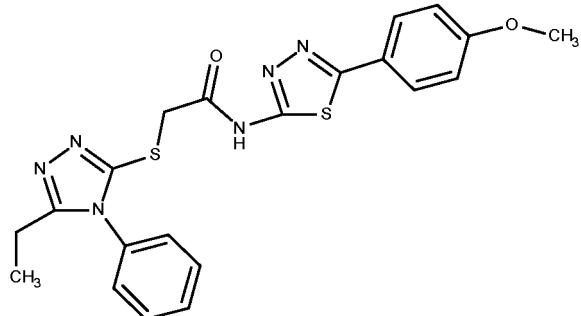
CL-EM (ES): 332,2 (M+H), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,29 (s, 3H).

20 Intermedio 10**6-(4-Metoxifenil)piridazin-3-amina**

- 25 Se colocaron en un vial 3-amino-6-cloropiridazina (100 mg, 0,77 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (89 mg, 0,59 mmol), bajo nitrógeno. Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 13 µmol), seguido de tolueno (1 ml). Se añadió una solución de carbonato de sodio 2 M (0,4 ml). La mezcla se calentó a 105 °C durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó en sílice mediante una cromatografía en columna ultrarrápida para producir 100 mg de 6-(4-metoxifenil)piridazin-3-amina como un sólido de color blanco.

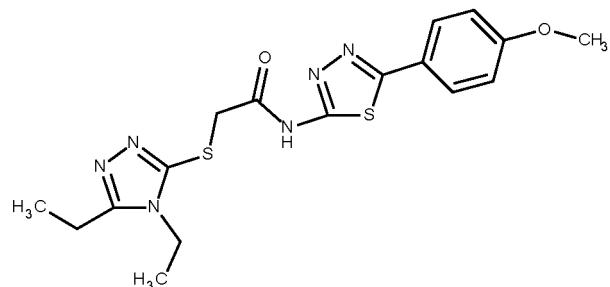
30 CL-EM (ES): 202,1 (M+H), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 3,87 (s, 3H).

35

Ejemplo 1**2-[(5-Etil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfani]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**

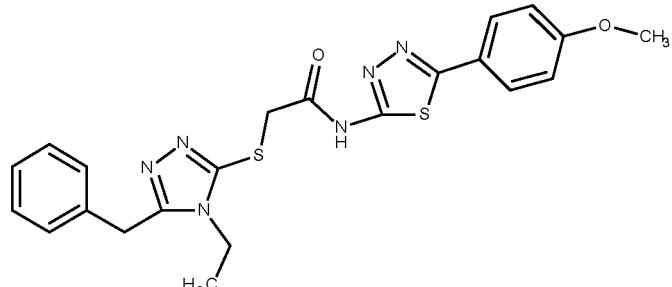
5 A una mezcla de 2-cloro-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-acetamida (28,5 mg, 0,10 mmol), carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmol) y 5-etyl-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (20,5 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con 5 ml de agua y 1 ml de acetonitrilo y se purificó en una HPLC. CL-EM (ES): 453,1 (M+H), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,54 (c, 2H), 1,09 (t, 3H).

10 10 Los ejemplos 2 y 3 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 1.

Ejemplo 2

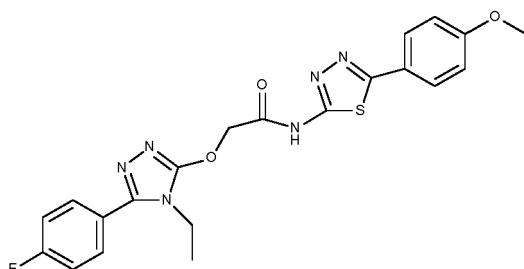
15 **2-[(3,4-dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfani]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**

20 CL-EM (ES): 405,1 (M+H), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,97 (c, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,76 (c, 2H), 1,25 (td, 6H).

Ejemplo 3

25 **2-[(5-Bencil-4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfani]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**

30 CL-EM (ES): 467,0 (M+H), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,89 (c, 2H), 3,83 (s, 3H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 4**2-[(4-Etil-5-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-iloxy)-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo]acetamida****5 Etapa 1****4-Etil-3-(4-fluorofenil)-5-metilsulfanil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol**

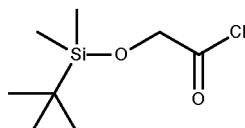
Una mezcla de 4-ethyl-5-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (307 mg, 1,37 mmol), yoduro de metilo (86 μ l, 1,37 mmol) y carbonato de potasio (380 mg, 2,75 mmol) en DMF (2,5 ml) se calentó a 80 °C durante 3 horas. El producto se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70 (dd, 2H), 7,40 (t, 2H), 3,95 (c, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).

15 Etapa 2**4-Etil-3-(4-fluorofenil)-5-metansulfonil-4H-1,2,4-triazol**

20 Se disolvió 4-ethyl-3-(4-fluorofenil)-5-metilsulfanil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol (912 mg, 3,84 mmol) en etanol (20 ml). Se añadieron molibdato de amonio tetrahidratado (1,4 g, 1,15 mmol) y peróxido de hidrógeno (4,3 ml, 38 mmol, 30 % de H₂O₂) y la mezcla de reacción se agitó hasta que no quedó material de partida. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida para dar el producto del título.

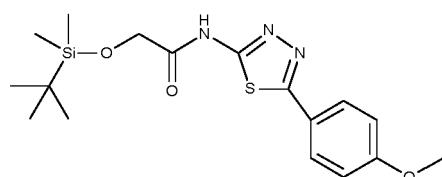
25

**Etapa 3****Cloruro de 2-[(terc-butildimetsilsil)oxi]acetilo**

30 A una solución agitada de ácido 2-hidroxiacético (200 mg, 2,63 mmol) y cloruro de tercbutildimetsilsililo (860 mg, 5,71 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió imidazol (750 mg, 11 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó bajo N₂ durante 18 horas. A continuación, la mezcla se vertió en agua y el compuesto se extrajo con éter de petróleo (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto, que se utilizó, como tal, en la siguiente etapa.

Etapa 4

40 A una solución del ácido 2-[(terc-butildimetsilsil)oxi]acético en bruto en diclorometano (10 ml) que contenía una (1) gota de DMF se añadió lentamente cloruro de oxalilo (284 μ l, 3,31 mmol) bajo N₂ durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida para dar 490 mg del cloruro de ácido, que se utilizó, como tal, en la siguiente etapa.



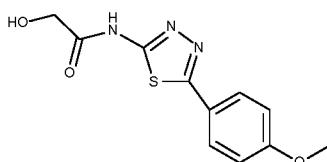
45

Etapa 5**2-[(Terc-butildimetilsilil)oxi]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**

A una solución de 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (100 mg, 0,48 mmol) en dioxano (1,5 ml) y trietilamina (134 μ l, 0,97 mmol) se añadió gota a gota cloruro de 2-[(tercbutildimetilsilil)oxi]acetilo en tetrahidrofurano (1,5 ml). La solución se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose para dar el compuesto del título.

CL-EM (ES): 380,0 (M+H), RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 0,98 (d, 9H), 0,20 (d, 6H).

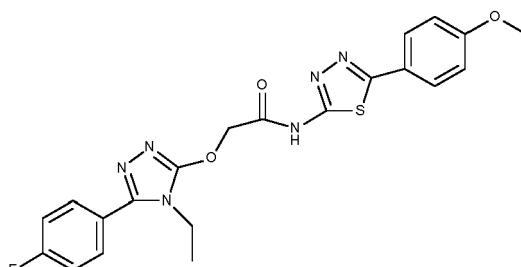
10

**Etapa 6****2-Hidroxi-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**

A una solución agitada de 2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (60 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0 °C, se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (470 μ , 0,47 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 1 hora. El disolvente se evaporó a continuación y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado y a continuación con salmuera. La solución orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto, que se utilizó, como tal, en la siguiente etapa.

CL-EM (ES): 266,0 (M+H),

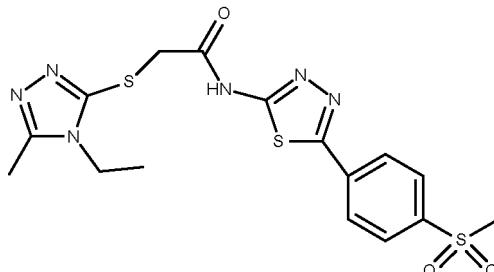
25

**Etapa 7****2-{{[4-Etil-5-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]oxi}-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**

Una mezcla de 4-ethyl-3-(4-fluorofenil)-5-metansulfonil-4H-1,2,4-triazol (42 mg; 0,15 mmol), 2-hidroxi-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (46 mg, 0,17 mmol) y carbonato de cesio (166 mg, 0,51 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 50 °C y se agitó hasta el día siguiente. La temperatura se elevó hasta 120 °C y la mezcla se agitó durante 24 horas. A la solución se añadió agua:acetonitrilo (70:30, 10 ml). El producto se purificó mediante una HPLC y las fracciones puras se liofilizaron para dar 9 mg de producto puro.

CL-EM (ES): 455,2 (M+H), RMN 1 H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,73 (dd, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (c, 2H), 1,14 (t, 3H).

40

Ejemplo 5

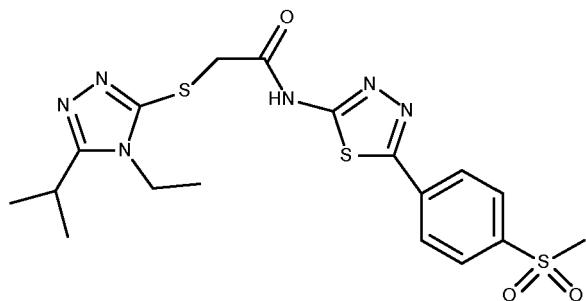
2-[(4-Etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-metansulfonilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

5 A una solución de 5-(metansulfonilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (26 mg, 0,102 mmol) en dioxano (2 ml), se añadieron trietilamina (23 μ l, 0,163 mmol) y cloruro de cloroacilo (10 μ l, 0,127 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se añadieron carbonato de potasio (56,3 mg, 0,407 mmol), 4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (21,9 mg, 0,153 mmol) y DMF (1,0 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. Se apagó el calentamiento y la reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La suspensión se filtró. Se evaporó la mayor parte del dioxano. El producto se purificó mediante una HPLC prep. para obtener 22 mg del compuesto del título.

10 CL-EM (ES): 439,1 (M+H), RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,96 (c, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

15 Los ejemplos 6 a 8 se prepararon de manera análoga al ejemplo 5.

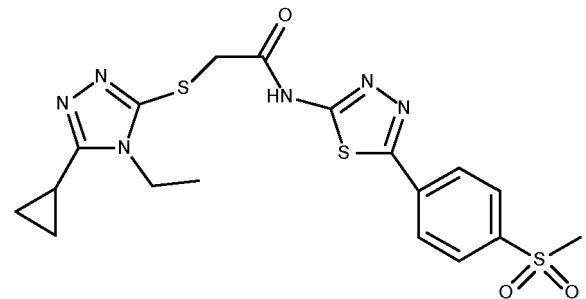
Ejemplo 6



20 2-[(4-Etil-5-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-metansulfonilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

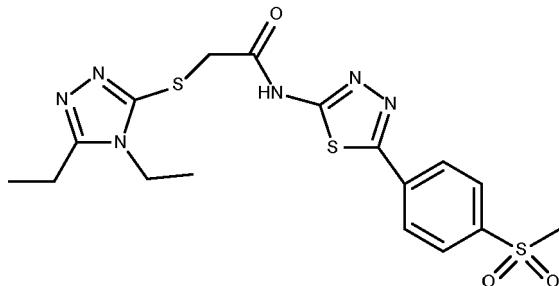
25 CL-EM (ES): 467,1 (M+H), RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,16-3,07 (m, 1H), 1,27 (dd, 6H).

Ejemplo 7

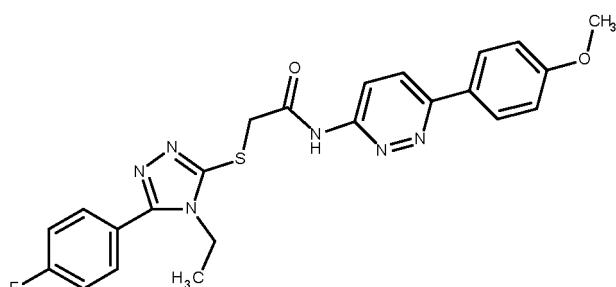


30 2-[(5-Ciclopropil-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-metansulfonilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

35 CL-EM (ES): 465,0 (M+H), RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,07 (c, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,29 (t, 3H), 0,98 (d, 2H), 0,89 (s, 2H).

Ejemplo 8**2-[(4,5-Dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-metansulfonilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**

5 CL-EM (ES): 453,0 (M+H), RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,94 (c, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,73 (c, 2H), 1,24 (m, 6H).

Ejemplo 9

10

2-[(4-Etil-5-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[6-(4-metoxifenil)piridazin-3-il]acetamida

15 A una mezcla de 6-(4-metoxifenil)piridazin-3-amina (20 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (22 μl , 16 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (10 μl , 0,1 mmol) en dioxano (1 ml) durante un período de 2 minutos. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmol), 4-ethyl-5-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-ol (22 mg, 0,10 mmol) y DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. El producto se purificó mediante una HPLC prep. para obtener 17 mg del compuesto del título.

20 CL-EM (ES): 465,1 (M+H), RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,50 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,71 (dd, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,03 (c, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,23 (t, 3H).

Evaluación biológica

25 Ensayo Fluostar de inactivación con calceína

Se realizó un ensayo fluostar de inactivación con calceína con el fin de investigar la actividad biológica de los ejemplos 1 a 57 recién sintetizados. Este tipo de ensayo se desvela en J. Biol. Chem., 2011, 286, 44319-44325 y Am. J. Physiol. Renal Physiol. (2010), 298, F224-230.

30

Los tampones usados en el ensayo se prepararon con los siguientes compuestos y cantidades.

500 ml de tampón 4x:

35 MgSO₄ 3,2 mM · 7 H₂O (0,395 g)
KCl 20 mM (0,746 g)
CaCl 7,2 mM · 2 H₂O (0,530 g)
NaHepes 100 mM (13,02 g)
pH 7,4 con HCl

40

Reserva de tetraciclina:

| | Tampón de lavado (μl) | Tampón de sacarosa (μl) |
|------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 4x tampón | 80000 | 35000 |
| NaCl (1M) | 34080 | 14910 |
| H ₂ O | 199520 | 18970 |
| Probenecid | 6400 | 2800 |

| (continuación) | | |
|----------------|------------------------------|--------------------------------|
| | <u>Tampón de lavado (μl)</u> | <u>Tampón de sacarosa (μl)</u> |
| Sacarosa (1M) | 0 | 68320 |
| Total | 320000 | 140000 |

El probenecid total necesario para preparar el tampón de lavado y el tampón de sacarosa es $6.400 + 2.800 = 9.200 \mu\text{l}$. También se necesitan 500 μl adicionales de probenecid (5 placas de 100 μl cada una). Por lo tanto, el probenecid total necesario es $9.200 \mu\text{l} + 500 \mu\text{l} = 9.700 \mu\text{l}$. Se prepara suficiente probenecid utilizando:

- 5 690 mg de probenecid;
 4.850 μl de NaOH 1 M;
 10 1.213 μl de tampón 4x; y
 3.638 μl de H_2O .

Protocolo experimental del ensayo:

- 15 1) Dos días antes del comienzo del ensayo, sembrar 10.000 células/pocillo de una placa de fondo transparente negra de 96 pocillos (placa Greiner Poli-lisina). Se adquirió una mezcla 1:1 de medio Eagle modificado de Dulbecco:nutrientes F-12 (DMEM:F12) de Gibco. Se utiliza una solución madre de tetraciclina de 5 mg/ml en etanol al 96 %. Medio: DMEM/F12/10% de suero bovino de donantes, línea celular humana AQP9 + 1: 270.000 de tetraciclina, línea celular de AQP9 de ratón + 1: 2.700.000 de tetraciclina.
- 20 2) Día del ensayo: Retirar el medio con un movimiento rápido/golpe y añadir 50 μl /pocillo de solución de carga: 5 ml de DMEM/F12/suero bovino de donante al 10 %, 25 μl de calceína AM - de una alícuota recién disuelta en 50 μl de DMSO (VWR n.º 734-1434) y 100 μl de probenecid.
- 25 3) Incubar el pocillo durante 90 minutos a 37 °C.
- 4) Realizar un lavado con 75 μl de tampón de lavado.
- 5) Añadir 75 μl por pocillo de un compuesto de ejemplo preparado en tampón de lavado. Los compuestos de ejemplo se preparan en placas de PP de fondo en U de 500 μl (NUNC). A la fila A se añaden 2,7 μl de sustancia en DMSO; se añaden 180 μl de tampón de lavado + DMSO al 1 % a las filas B-H. Se transfieren 90 μl de la fila A y se mezclan con todos los demás pocillos (hasta la fila G) para hacer una serie de diluciones triples.
- 30 6) Ensayo en FLUOstar Optima a 25 °C. Configurar la adición de tampón a 135 μl /segundos, añadir 75 μl /pocillo, registrar el curso de tiempo durante 30 segundos, añadir tampón de sacarosa 3,6 segundos en el registro.
- 7) Normalización a inicial en Excel.
- 8) Ajustar a la función "decaimiento exponencial" en GraphPad Prism 5.0, a continuación, organizar los valores de contracción de semivida según los pocillos y ajustar las curvas de dosis-respuesta.

35 Los resultados del ensayo se muestran en la siguiente tabla 1.

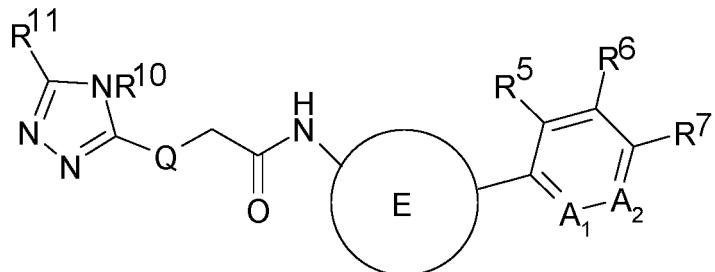
| Compuesto de acuerdo con el nº de ejemplo | CE_{50} (nM) | pCE_{50} (nM) |
|---|-----------------------|------------------------|
| 1 | 173 | 6,8 |
| 2 | 96 | 7,0 |
| 3 | 195 | 6,7 |
| 4 | 175 | 6,8 |
| 5 | 455 | 6,3 |
| 6 | 192 | 6,7 |
| 7 | 105 | 7,0 |
| 8 | 66 | 7,2 |
| 9 | 87 | 7,1 |

Tabla 1. Valores de CE_{50} (nM) y pCE_{50} (nM) de los ejemplos 1 a 9 en la inhibición de la acuaporina 9 humana. Los compuestos de ejemplo se utilizaron como soluciones madre 1 mM en DMSO, como se ha descrito anteriormente.

- 40 En síntesis, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención presentan un nivel alto de inhibición de la acuaporina 9 humana. Por tanto, se considera que los compuestos de la presente invención son muy útiles en el tratamiento de enfermedades influenciadas por la modulación de la acuaporina, en particular la diabetes y la artritis reumatoide.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en donde la fórmula I es:



5

Fórmula (I)

o sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

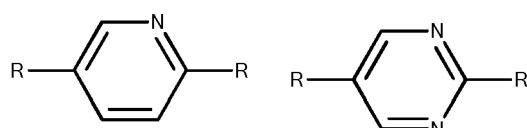
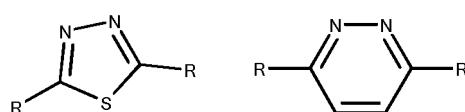
10

Q es S, -CH₂- u O;

E es un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros

15

en donde E se selecciona entre



,

20 en donde R representa los puntos de unión al resto de la molécula;

A₁ y A₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH, CR² y N;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiloxy C₁-C₆;

25 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiloxy C₁-C₆;

R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiloxy C₁-C₆;

30 R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halógeno, CF₃, CN, OH, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquiloxy C₁-C₆, O(CH₂)_mO(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_mN(R^{4a})(R^{4b}), C(O)N(R^{4a})(R^{4b}), SR^{4a}, S(O)₂N(R^{4a})(R^{4b}), S(O₂)(R^{4a}), S(O)(NR^{4a})(R^{4b}), O(CH₂)_n-heterocicloalquilo, OSO₂CH₃ y alquilos halogenados o alcoxi;

m es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2 y 3;

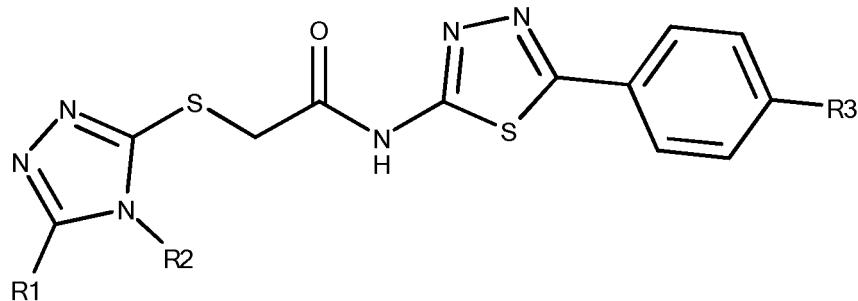
n es un número entero seleccionado de entre el grupo que consiste en 0, 1 y 2;

35 R^{4a} y R^{4b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;

R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilén-arilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₆-OR^{12a}, alquieno C₁-C₆-N(R^{12a})(R^{12b}), alquieno C₁-C₆-C(O)N(R^{12a})(R^{12b}), alquieno C₁-C₆-C(O)OR^{12a}, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, alquieno C₁-C₃-heterocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₅, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CF₃, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiloxy C₁-C₆;

40 R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilén-arilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquieno C₁-C₃-heterocicloalquilo C₃-C₆, alquieno C₁-C₆-OR^{12a}, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CF₃, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiloxy C₁-C₆,

45 R^{12a} y R^{12b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₄ y ciclopropilo, con la condición de que cuando Q es S y E es 1,3,4-tiadiazol, entonces R₁₁ no es arilo o heteroarilo, y con la condición de que el compuesto no sea

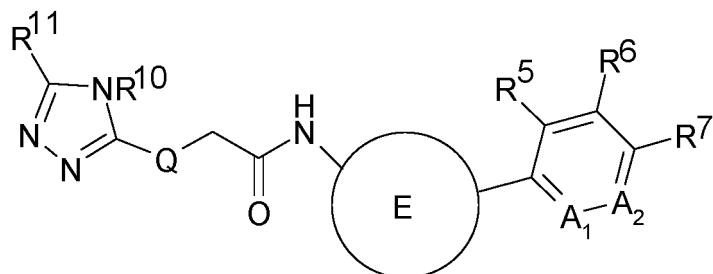


| N.º de CAS | R1 | R2 | R3 | Nombre químico |
|--------------|--------------|---------------------------------|------|--|
| 1071414-35-1 | Et- | [(tetrahidro-2-furanil) metil]- | MeO- | Acetamida, 2-[[5-etil-4-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-тиадиазол-2-il]- |
| 1071410-62-2 | cPentil- | Me- | MeO- | Acetamida, 2-[[5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-тиадиазол-2-il]- |
| 1071395-90-8 | Me- | 4-Me-Ph- | MeO- | Acetamida, N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-тиадиазол-2-il]-2-[[5-metil-4-(4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]- |
| 1071363-27-3 | 4-Cl-bencil- | Et- | MeO- | Acetamida, 2-[[5-[(4-clorofenil)metil]-4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-тиадиазол-2-il]- |
| 1071305-75-3 | cPr- | nPr- | MeO- | Acetamida, 2-[[5-ciclopropil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-тиадиазол-2-il]- |
| N.º de CAS | R1 | R2 | R3 | Nombre químico |
| 1320537-95-8 | Me- | 2,5-(CH3)2-Ph- | H- | Acetamida, 2-[[4-(2,5-dimetilfenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-тиадиазол-2-il)- |
| 1316988-49-4 | Me- | Bencil- | H- | Acetamida, 2-[[5-metil-4-(fenilmetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-тиадиазол-2-il)- |
| 1316925-34-4 | Me- | 4-MeO-fenil- | H- | Acetamida, 2-[[4-(4-metoxifenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-тиадиазол-2-il)- |
| 1071410-72-4 | cPentil- | Me- | H- | Acetamida, 2-[[5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-тиадиазол-2-il)- |
| 1071409-96-5 | 4-Cl-bencil- | Et- | H- | Acetamida, 2-[[5-[(4-clorofenil)metil]-4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-тиадиазол-2-il)- |
| 1071366-12-5 | cPr- | Et- | H- | Acetamida, 2-[[5-ciclopropil-4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-тиадиазол-2-il)- |
| 1071347-23-3 | cPr- | nPr- | H- | Acetamida, 2-[[5-ciclopropil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-тиадиазол-2-il)- |

(continuación)

| N.º de CAS | R1 | R2 | R3 | Nombre químico |
|--------------|--------------------|--------------------------------|----|---|
| 1071342-66-9 | 2-ciclohexiletil- | Me- | H- | Acetamida, 2-[[5-(2-ciclohexiletil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)- |
| 1071332-60-9 | Et- | [(tetrahidro-2-furanil)metil]- | H- | Acetamida, 2-[[5-ethyl-4-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)- |
| 948106-83-0 | 4-morfolinilmetil- | Et- | H- | Acetamida, 2-[[4-ethyl-5-(4-morfolinilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)- |
| 936820-49-4 | Bencil- | Me- | H- | Acetamida, 2-[[4-methyl-5-(fenilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)- |
| 876718-60-4 | 4-morfolinilmetil- | Me- | H- | Acetamida, 2-[[4-methyl-5-(4-morfolinilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)- |
| 838593-99-0 | 4-morfolinilmetil- | Ph- | H- | Acetamida, 2-[[5-(4-morfolinilmetil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)- |
| 717829-21-5 | Bencil- | Et- | H- | Acetamida, 2-[[4-ethyl-5-(fenilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)- |

2. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en donde la fórmula I es:



5

Fórmula (I)

o sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

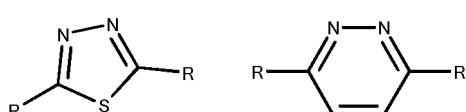
10

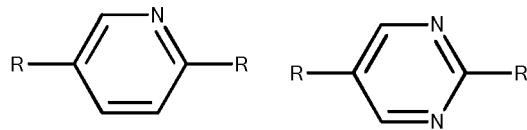
Q es S, -CH₂- u O;

E es un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros

15

en donde E se selecciona entre





en donde R representa los puntos de unión al resto de la molécula;

- 5 A₁ y A₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH, CR² y N;
 R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆,
 cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo C₁-C₆;
 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆,
 cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo C₁-C₆;
- 10 10 en donde R⁶ y R⁷ se unen en puente para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos
 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;
 R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilén-ariilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₆-OR^{12a}, alquieno
 C₁-C₆-N(R^{12a})(R^{12b}), alquieno C₁-C₆-C(O)N(R^{12a})(R^{12b}), alquieno C₁-C₆-C(O)OR^{12a}, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo
 C₃-C₆, alquieno C₁-C₃-heterocicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₅, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con
 15 al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CF₃, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo C₁-C₆;
 R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilén-ariilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquieno C₁-C₃-heterocicloalquilo C₃-C₆, alquieno C₁-C₆-OR^{12a}, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos
 20 un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CF₃, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alquieno C₁-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo C₁-C₆,
 R^{12a} y R^{12b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₄ y ciclopropilo, con la condición de que cuando
 Q es S y E es 1,3,4-tiadiazol, entonces R₁₁ no es arilo ni heteroarilo.
- 25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R⁶ y R⁷ se unen en puente para formar un anillo de 5
 o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre O.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁵=R⁶=R⁷= H.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁵ y/o R⁶= H o F.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁷ es -O-CH₂-CH₂-F o -S-Me.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en donde R⁶ y R⁷ se unen en puente para
 formar un anillo de 5 miembros de acuerdo con -CH₂-CH₂-O-.
- 35 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 7, en donde R⁵ = H, A¹=A²=C y R⁶ y R⁷ se
 unen en puente para formar un anillo de 5 miembros de acuerdo con -CH₂-CH₂-O-, es decir, para formar un resto 2,3-
 dihidro-1-benzofurano.
- 40 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en donde R⁶ y R⁷ se unen en puente para
 formar un anillo de 6 miembros de acuerdo con -O-CH₂-CH₂-O-.
- 45 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 9, en donde R⁵ = H, A¹=A²=C y R⁶ y R⁷ se
 unen en puente para formar un anillo de 6 miembros de acuerdo con -O-CH₂-CH₂-O-, es decir, para formar un resto
 1,4-benzodioxano.
- 50 11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con
 la fórmula (I), con la condición de que cuando Q es S y E es 1,3,4-tiadiazol, entonces A₁=A₂ no es CH y
 simultáneamente R⁵=R⁶ no es H y R₇ no es H ni OMe.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el compuesto se selecciona
 entre la siguiente lista:
- 55 2-[(5-etyl-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 2-[(dietyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 2-[(5-bencil-4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 2-[(4-etyl-5-(4-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)oxi]-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 2-[(4-etyl-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-metansulfonilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 2-[(4-etyl-5-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-metansulfonilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 60 2-[(5-ciclopropil-4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-metansulfonilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-metansulfonilfenil)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(4-етіл-5-(4-флуорофеніл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[6-(4-метоксифеніл)імідазол-3-іл]acetаміда;
 2-[(5-етіл-4-метіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]-2-[(5-етіл-4-феніл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-{4-(metilsulfanil)fenil}]-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-{4-(2-метілпропокси)fenil}]-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-етілфеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-пропілфеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-бутилфеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-(5-феніл-1,3,4-тиадиазол-2-і)acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(2,3-дігідро-1-бензофуран-5-іл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-{4-(2-метілпропіл)fenil}]-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-{4-(пропан-2-іл)fenil}]-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-гідроксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(4-етіл-5-(2-метоксіетіл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-(5-феніл-1,3,4-тиадиазол-2-і)acetаміда;
 2-[(4-етіл-5-(2-метоксіетіл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-{4-(пропан-2-іл)окси)fenil}]-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(4-етіл-5-(2-метоксіетіл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-{4-(пропілфеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і}]-acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-(4-етоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-{4-(2-флуореотоксі)fenil}]-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 N-[5-(4-етоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]-2-[(4-етіл-5-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]acetаміда;
 2-[(4-етіл-5-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-{4-(2-флуореотоксі)fenil}]-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(4-етіл-5-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-{4-(пропан-2-іл)окси)fenil}]-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-N-[5-{4-(2-метоксіетоксі)fenil}]-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(4-етіл-5-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-{4-(2-метоксіетоксі)fenil}]-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 N-[5-(4-цианофеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]-2-[(4,5-діетіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]acetаміда;
 2-[(4,5-діетіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-(тіофлуорометіл)fenil)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(4,5-діетіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-ізопропоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 N-[5-(4-хлорофеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]-2-[(4,5-діетіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]acetаміда;
 2-[(4-циклоалкіл-5-етіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(4-етіл-5-(3-флюоробензіл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(5-циклоалкіл-4-етіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-хідроксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(4-циклоалкіл-5-етіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(5-етіл-4-(3-хідрокіпропіл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(5-етіл-4-метіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-(метілсульфоніл)fenil)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(5-етіл-4-ізопропіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-(метілсульфоніл)fenil)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(5-циклоалкіл-4-етіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-(2-метоксіетоксі)fenil)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(4-етіл-5-(2-метоксіетіл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 (2-[(5-циклоалкіл-4-етіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-метансульфоніл)fenil)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда);
 2-[(5-етіл-4-(2-метоксіетіл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(5-етіл-4-(3-метокіпропіл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(4-етіл-5-(морфолін-4-ілметіл)-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда;
 2-[(4,5-діетіл-4H-1,2,4-тиазол-3-іл)сульфанил]-N-[5-(пірідин-2-іл)-1,3,4-тиадиазол-2-і]acetаміда.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para usar en medicina.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para usar en el tratamiento de, por ejemplo, diabetes, aterosclerosis, osteoporosis por desuso, esteatosis hepática no alcohólica, lesión renal aguda, lesión renal por isquemia-reperfusión, enfermedades inflamatorias, que incluyen, entre otras, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, dermatitis alérgica de contacto y artritis reumatoide.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo, un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptables.