



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 308 609**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/425 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06001809 .0**

(96) Fecha de presentación : **15.08.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1669068**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

(54) Título: **Compuestos que ejercen efecto sobre la glucoquinasa.**

(30) Prioridad: **17.08.2001 SE 0102764**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es: **Johnstone, Craig;**
James, Roger;
McKerrecher, Darren;
Boyd, Scott;
Caulkett, Peter;
Hargreaves, Roney;
Jones, Clifford David;
Bowker, Suzanne y
Block, Michael Howard

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 que ejercen efecto sobre la glucoquinasa.

5 La presente invención se refiere al uso de un grupo de compuestos de benzamida en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por glucoquinasa (GLK), que conduce a una disminución del umbral de glucosa para la secreción de insulina. Además, se predice que los compuestos reducen la glucemia aumentando la captación hepática de glucosa. Tales compuestos pueden tener utilidad en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. La invención se refiere también a composiciones farmacéu-
10 cas que comprenden dicho compuesto de benzamida, un sub-grupo de nuevos compuestos de dichos compuestos de benzamida, y al uso de un compuesto de este tipo en las afecciones arriba descritas.

En la célula β pancreática y las células parenquimatosas del hígado, el transportador de glucosa principal de la membrana plasmática es GLUT2. En concentraciones fisiológicas de glucosa, la velocidad a la que GLUT2 transporta
15 glucosa a través de la membrana no es limitante de la velocidad respecto a la velocidad global de captación de glucosa en estas células. La velocidad de captación de glucosa está limitada por la velocidad de fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato (G-6-P), que está catalizada por la glucoquinasa (GLK) [1]. La GLK tiene un valor K_m alto (6-10 mM) para glucosa, y no es inhibida por concentraciones fisiológicas de G-6-P [1]. La expresión de GLK está limitada a unos pocos tejidos y tipos de células, muy principalmente a las células β pancreáticas y las células hepáticas (hepatocitos) [1]. En estas células, la actividad de GLK es limitante de la velocidad para utilización de glucosa y, por
20 consiguiente, regula el grado de secreción de insulina inducida por glucosa, y la síntesis hepática de glucógeno. Estos procesos son críticos en el mantenimiento de la homeostasis de glucosa en todo el cuerpo, y ambos son disfuncionales en la diabetes [2].

En un subtipo de diabetes, la diabetes de tipo 2 del joven de comienzo en la madurez (MODY-2), la diabetes está causada por la pérdida de mutaciones funcionales de GLK [3,4]. La hiperglucemia en los pacientes de MODY-2 es resultado de la utilización deficiente de glucosa tanto en el páncreas como en el hígado [5]. La utilización deficiente de glucosa en el páncreas de los pacientes de MODY-2 da como resultado un umbral elevado para la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Inversamente, las mutaciones activantes raras de GLK reducen este umbral, dando como
30 resultado el hiperinsulinismo familiar [6,7]. Además de la actividad reducida de GLK observada en los diabéticos MODY-2, la actividad hepática de glucoquinasa está reducida también en los diabéticos de tipo 2 [8]. De forma importante, la sobreexpresión de GLK global o selectiva del hígado previene o invierte el desarrollo del fenotipo diabético tanto en los modelos dietéticos como genéticos de la enfermedad [9-12]. Además, el tratamiento agudo de los diabéticos de tipo 2 con fructosa mejora la tolerancia a la glucosa por estimulación de la utilización hepática de la glucosa [13]. Se cree que este efecto está mediado por un aumento, inducido por fructosa, de la actividad citosólica de
35 GLK en el hepatocito, mediante el mecanismo descrito más adelante [13].

La actividad hepática de GLK es inhibida por asociación con la proteína reguladora de GLK (GLKRP). El complejo GLK/GLKRP es estabilizado por fructosa-6-fosfato (F6P) que se une a la GLKRP, y se desestabiliza por desplazamiento de este fosfato de azúcar por fructosa-1-fosfato (F1P). El F1P es generado por fosforilación, mediada por fructoquinasa, de la fructosa de la dieta. Por consiguiente, la integridad del complejo GLK/GLKRP y la actividad de GLK hepática está regulada de una manera dependiente de la nutrición, dado que el F6P es elevado en el estado post-absorbente, mientras que F1P predomina en el estado post-prandial. En contraste con el hepatocito, la célula β pancreática expresa GLK en ausencia de GLKRP. Por lo tanto, la actividad de GLK de las células β está regula-
45 da exclusivamente por la disponibilidad de su sustrato, la glucosa. Las moléculas pequeñas pueden activar GLK, ya sea directamente o por desestabilización del complejo GLK/GLKRP. Se predice que la primera clase de compuestos estimulan la utilización de glucosa tanto en el hígado como en el páncreas, en tanto que se predice que los últimos actúan exclusivamente en el hígado. Sin embargo, se predice que los compuestos, cualquiera que sea el perfil, serán terapéuticamente beneficiosos en el tratamiento de la diabetes tipo 2, dado que esta enfermedad se caracteriza por una
50 utilización deficiente de glucosa en ambos tejidos.

GLK y GLKRP y el canal de K_{ATP} se expresan en las neuronas del hipotálamo, una región del cerebro que es importante en la regulación del balance energético y el control de la ingestión de alimentos [14-18]. Se ha demostrado que dichas neuronas expresan neuropéptidos orexéticos y anorécticos [15,19,20], y se ha supuesto que son las neuronas sensibles a la glucosa dentro del hipotálamo las que son inhibidas o excitadas por cambios en las concentraciones de glucosa en el ambiente [17,19,21,22]. La capacidad de estas neuronas para detectar cambios en los niveles de glucosa es defectuosa en una diversidad de modelos de obesidad genéticos e inducidos experimentalmente [23-28]. La infusión intracerebroventricular (icv) de análogos de glucosa, que son inhibidores competitivos de la glucoquinasa, estimula la ingestión de alimento en las ratas flacas [29-30]. En contraste, la infusión icv de glucosa suprime la alimentación [31].
60 De este modo, activadores de moléculas pequeñas de GLK pueden reducir la ingestión de alimento y el aumento de peso por efectos centrales sobre GLK. Por lo tanto, los activadores de GLK pueden ser de utilidad terapéutica en el tratamiento de trastornos de alimentarios, incluyendo la obesidad, además de la diabetes. Los efectos hipotalámicos serán aditivos o sinérgicos a los efectos de los mismos compuestos que actúan en el hígado y/o el páncreas en la normalización de la homeostasis de la glucosa, para el tratamiento de la diabetes tipo 2. De este modo, el sistema GLK/GLKRP puede describirse como una diana potencial de la "Diabesidad" (ventajosa tanto en la Diabetes como en la Obesidad).

En los documentos WO0058293 y WO01/44216 (Roche), se describe una serie de compuestos de bencilcarbamoflo como activadores de la glucoquinasa. El mecanismo por el cual tales compuestos activan GLK se evalúa midiendo el efecto directo de tales compuestos en un ensayo en el cual la actividad de GLK está ligada a la producción de NADH, que a su vez se mide ópticamente - véanse detalles del ensayo *in vitro* descrito en el Ejemplo A. Los compuestos de la presente invención pueden activar GLK directamente, o pueden activar GLK inhibiendo la interacción de GLKRP con GLK. El último mecanismo ofrece una ventaja importante sobre los activadores directos de GLK en el sentido de que aquéllos no causarán los graves episodios de hipoglucemia predichos después de la estimulación directa. Muchos compuestos de la presente invención pueden exhibir una selectividad favorable en comparación con los activadores de GLK conocidos.

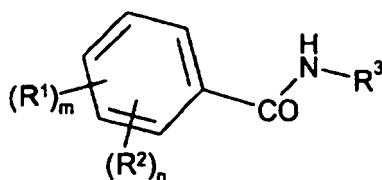
Los documentos WO9622282, WO9622293, WO9622294, WO9622295, WO9749707 y WO9749708 dan a conocer varios compuestos intermedios utilizados en la preparación de compuestos útiles como agentes de vasopresina, que son estructuralmente similares a los descritos en la presente invención. En los documentos WO9641795 y JP8143565 (antagonismo de vasopresina), en el documento JP8301760 (prevención del deterioro de la piel) y en el documento EP 619116 (osteopatía) también se describen compuestos estructuralmente similares.

El documento WO 01/12621 describe la preparación de isoxazolilpirimidinas y compuestos afines como inhibidores de las quinasas N-terminales cJUN, y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Cushman *et al.* [Bioorg. Med. Chem. Lett. (1991) 1(4), 211-14] describen la síntesis de estilbenos y amidas que contienen piridina, y su evaluación como inhibidores de la proteína-tirosina-quinasa. Rogers *et al.* [J Med Chem (1981) 24(11) 1284-7] describen análogos mesoiónicos de purinona como inhibidores de la AMP-fosfodiesterasa cíclica.

El documento WO00/26202 describe la preparación de derivados de 2-amino-tiazol como agentes antitumorales. El documento GB 2331748 describe la preparación de derivados insecticidas de tiazol. El documento WO96/36619 describe la preparación de derivados de aminotiazol como agentes mejoradores de los movimientos del tubo digestivo. Los documentos US 5466715 y US 5258407 describen la preparación de inmunoestimulantes de fenoles 3,4-disustituidos. El documento JP 58069812 describe productos farmacéuticos hipoglucémicos que contienen derivados de benzamida. El documento US 3950351 describe 2-benzamido-5-nitrotiazoles; y Cavier *et al.* [Eur J Med Chem - Chim Ther (1978) 13(6), 539-43] exponen el interés biológico de estos compuestos.

Presentamos como una característica de la invención el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal; solvato o éster hidrolizable *in-vivo* del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica mediada a través de GLK:



Formula (I)

donde

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

y n + m > 0;

cada R¹ se selecciona independientemente de OH, -(CH₂)₁₋₄OH, -CH_{3-a}F_a, -(CH₂)₁₋₄CH_{3-a}F_a, -OCH_{3-a}F_a, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N-di-(alquilo C₁₋₄), CN, formilo, fenilo o heterociclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R² es el grupo Y-X-

donde

cada X es un enlazador seleccionado independientemente de:

-O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)SO₂-Z-, -SO₂N(R⁶)-Z-, -(CH₂)₁₋₄-, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R⁶)CO-Z-, -CON(R⁶)-Z-, -C(O)N-(R⁶)S(O)₂-Z-, -S(O)₂N(R⁶)C(O)-Z-, -C(O)-Z-, -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z-, -O-Z-N(R⁶)-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z- un enlace directo;

ES 2 308 609 T3

cada Z es independientemente un enlace directo, alquenileno C₂₋₆ o un grupo de la fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-;

5 cada Y se selecciona independientemente de aril-Z¹-, heterociclil-Z¹-, cicloalquilo C₃₋₇-Z¹-, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)₁₋₄-CH_{3-a}F_a o -CH(OH)CH_{3-a}F_a; donde cada Y está sustituida independientemente opcionalmente con hasta 3 grupos R⁴;

10 cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, -CH_{3-a}F_a, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -COOH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, OH o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆, o R⁵-X¹-, en el que X¹ es independientemente como se define anteriormente en X y R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -CH_{3-a}F_a, fenilo, naftilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₇; y R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -CH_{3-a}F_a, CN, OH, NH₂, COOH, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

15 cada Z¹ es, independientemente, un enlace directo, alquenileno C₂₋₆ o un grupo de la fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-;

R³ heterociclilo, se selecciona de fenilo o un heterociclilo, y R³ está opcionalmente sustituido con uno o mas grupos R⁷;

20 R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄;

R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ o -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄;

25 cada R⁷ se selecciona independientemente de:

30 alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (CH₂)₀₋₃arilo, (CH₂)₀₋₃heterociclilo, (CH₂)₀₋₃cicloalquilo C₃₋₇, OH, alquilo C₁₋₆-OH, halo, alquil C₁₋₆-halo, O-alquilo C₁₋₆, (CH₂)₀₋₃S(O)₀₋₂R⁸, SH, SO₃H, tioxo, NH₂, CN, (CH₂)₀₋₃NHSO₂R⁸, (CH₂)₀₋₃COOH, (CH₂)₀₋₃-O-(CH₂)₀₋₃R⁸, (CH₂)₀₋₃C(O)(CH₂)₀₋₃R⁸, (CH₂)₀₋₃C(O)OR⁸, (CH₂)₀₋₃C(O)NH₂, (CH₂)₀₋₃C(O)NH(CH₂)₀₋₃R⁸, (CH₂)₀₋₃NH(CH₂)₀₋₃R⁸, (CH₂)₀₋₃NHC(O)(CH₂)₀₋₃R⁸; (CH₂)₀₋₃C(O)NHSO₂-R⁸ y (CH₂)₀₋₃SO₂NHC(O)-R⁸, en los que una cadena alquilo, un anillo cicloalquilo o un anillo heterociclilo dentro de R⁷ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo C₁₋₄, OH, halo, CN, NH₂, N-alquilamino C₁₋₄, N,N-di-alquilamino C₁₋₄ y O-alquilo C₁₋₄;

35 R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₇, OH, alquilo C₁₋₆-OH, COOH, C(O)O-alquilo C₁₋₆, N(R⁶)alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₆-OC(O)alquilo C₁₋₆, C(OH)(alquil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; en el que una cadena alquilo o un anillo arilo, heterociclilo o cicloalquilo dentro de R⁸ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, OH, halo, CN, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N-di-(alquilo C₁₋₄) y O-alquilo C₁₋₄;

40 cada a es independientemente 1, 2 ó 3;

p es un número entero entre 0 y 3;

q es un número entero entre 0 y 3;

45 y p+q < 4;

con la condición de que

50 (i) cuando R³ sea 2-piridilo y X sea distinto de -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N((R⁶)-C(O)-Z-O-Z- o -O-Z-N(R⁶))-Z-, entonces R³ no puede estar monosustituido en la posición 5 con un grupo R⁷ seleccionado de COOH o C(O)O-alquilo C₁₋₆;

55 y además con la condición de que cuando R³ es 2-piridilo, X es Z o -C(O)-Z-O-Z-, y Z es un enlace directo, -(CH₂)₁₋₄-, -CH=CH- cuando R³ es 2-piridilo, X es Z o -C(O)-Z-O-Z-, y Z es un enlace directo, -(CH₂)₁₋₄-, -CH=CH-Z- o -C(O)O-Z-, entonces R³ no puede estar mono-sustituido en la posición 5 con un grupo R⁷ seleccionado de COOH o C(O)O-alquilo C₁₋₆;

(ii) cuando m es 0 y n es 2, m es 1 y n es 1, o m es 2 y n es 0, R¹ y/o R² no representan:

60 un grupo fenil-Z¹-X- en posiciones 3 y 5 del anillo fenilo de Fórmula (I),

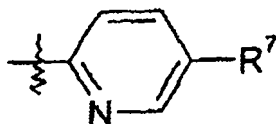
donde el grupo fenilo de dicho fenil-Z¹-X- está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos R⁴; o

65 un grupo alquilo C₁₋₆-X- en posición 3 del anillo de fenilo de Fórmula (I), donde el grupo alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de R⁴ y opcionalmente contiene un enlace doble, y un grupo fenil-Z¹-X- o heterociclil-Z¹-X- en posición 5 del anillo de fenilo de Fórmula (I), donde dicho fenil-Z¹-X- o heterociclil-Z¹-X- está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos R⁴.

Con la condición de que (i) anterior haga que la presente invención sea nueva respecto a WO03000267.

Con la condición de que (ii) anterior elimine la parte en común entre la presente invención y EP1420784, EP1529530 y EP1568367.

Para evitar dudas, la numeración en la salvedad anterior se expresa con relación al enlace amídico unido al anillo de piridina; de este modo, R^3 en la salvedad se refiere a un grupo de la estructura siguiente:

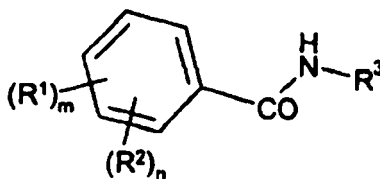


en la que



representa el punto de unión al grupo amida en la Fórmula (I).

También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica mediado a través de GLK:



Fórmula (Ia)

donde

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y $n + m > 0$;

cada R^1 se selecciona independientemente de OH, $(CH_2)_{1-4}OH$, $CH_{3-a}F_a$, $(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$, $OCH_{3-a}F_a$, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , NH_2 , N(alquilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , CN, fenilo o un heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;

cada R^2 es el grupo Y-X-

donde

cada X es un enlazador independientemente seleccionado de $-O(CH_2)_{0-3}-$, $-(CH_2)_{0-3}O-$, $-C(O)O(CH_2)_{0-3}-$, $-S(CH_2)_{0-3}-$, $-SO(CH_2)_{0-3}-$, $-SO_2(CH_2)_{0-3}-$, $-NHSO_2$, $-SO_2NH-$, $-N(CH_2)_{0-3}-$, $-N(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}-$, $-(CH_2)_{1-4}-$, $-CH=CH(CH_2)_{0-2}-$, $-C\equiv C(CH_2)_{0-2}-$, $-NHCO-$, $-CONH-$;

cada Y se selecciona independientemente de $(CH_2)_{0-2}$ -fenilo, $(CH_2)_{0-2}$ -naftilo, $(CH_2)_{0-2}$ -heterociclilo, $(CH_2)_{0-2}$ -cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o $CH(OH)CH_{3-a}F_a$;

cada Y está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 ;

cada R^4 se selecciona independientemente de halo, $CH_{3-a}F_a$, $OCH_{3-a}F_a$, CN, NH_2 , alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , $COOH$, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $O(CH_2)_{0-3}COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} - $C(O)O$ -alquilo C_{1-3} , CO -fenilo, $CONH_2$, $CONH$ -fenilo, SO_2NH_2 , SO_2 -alquilo C_{1-6} , OH, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^5 , o R^{6b} -X-;

R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ,

ES 2 308 609 T3

R^{6b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $CH_{3-a}F_a$ fenilo, naftilo, heterociclilo o cicloalquilo C_{3-7} ; y

R^{6b} está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C_{1-6} , $CH_{3-a}F_a$, CN, NH_2 , COOH y COO-alquilo C_{1-6} ;

cada a es independientemente 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona de fenilo o un heterociclilo, y R^3 está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^7 ;

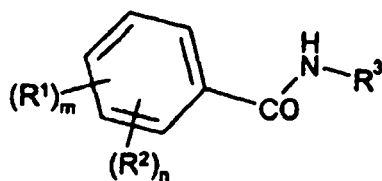
cada R^7 se selecciona independientemente entre:

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heterociclilo, $(CH_2)_{0-3}$ -cicloalquilo C_{3-7} , OH, alquilo C_{1-6} -OH, halo, alquilo C_{1-6} -halo, O-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , SH, SO_3H , NH_2 , CN, $NHCHO$, NSO_2 -alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{0-3}COOH$, $(CH_2)_{0-3}C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{0-3}CONH_2$, $(CH_2)_{0-3}CON(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , OH, alquilo C_{1-6} -OH, COOH, $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , N (alquilo C_{0-6})-alquilo C_{1-6} , O(alquilo C_{0-6})-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} -OC(O)-alquilo C_{1-6} , $C(OH)$ (alquilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ;

con la condición de que cuando R^3 es piridina, entonces R^7 es distinto de COOH o COO-alquilo C_{1-6} .

También se proporciona un compuesto de fórmula (Ib) o una sal, solvato o profármaco del mismo;



Formula (Ib)

donde

m es 0, 1 ó 2;

n es, 2 ó 3;

y $n + m$ es 2 ó 3;

cada R^1 se selecciona independientemente de OH, $-(CH_2)_{1-4}OH$, $-CH_{3-a}F_a$, $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$, $-OCH_{3-a}F_a$, halo, OCH_3 , C_2H_5O , $CH_3C(O)O$ -, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ -di-(alquilo C_{1-4}), CN, formilo, fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;

cada R^2 es el grupo Y-X-

con la condición de que Y-X- no puede ser CH_3O , C_2H_5O o $CH_3C(O)O$ -;

donde

cada X es un enlazador independientemente seleccionado de:

$-O-Z$ -, $-O-Z-O-Z$ -, $-C(O)O-Z$ -, $-OC(O)-Z$ -, $-S-Z$ -, $-SO-Z$ -, $-SO_2-Z$ -, $-N(R^6)-Z$ -, $-N(R^6)SO_2-Z$ -, $-SO_2N(R^6)-Z$ -, $-CH=CH-Z$ -, $-C=C-Z$ -, $-N(R^6)CO-Z$ -, $-CON(R^6)-Z$ -, $-C(O)N(R^6)S(O)_2-Z$ -, $-S(O)_2N(R^6)C(O)-Z$ -, $-C(O)-Z$ -, $-Z$ -, $-C(O)-Z-O-Z$ -, $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z$ -, $-O-Z-N(R^6)-Z$ -, $-O-C(O)-Z-O-Z$ - o un enlace directo, excepto donde Z es alquilo C_{1-6} ;

cada Z es independientemente un enlace directo, alquenileno C_{2-6} o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q$ -;

cada Y se selecciona independientemente entre aril- Z^1 -, heterociclil- Z^1 -, cicloalquil $C_{3-7}-Z^1$ -, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$ o $-CH(OH)CH_{3-a}F_a$; donde cada Y está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos R^4 ;

cada R^4 se selecciona independientemente de halo, $-CH_{3-a}F_a$, CN, NH_2 , alquilo C_{1-4} , $-O$ -alquil C_{1-6} , $-COOH$, $-C(O)O$ -alquil C_{1-6} , OH o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o $-C(O)O$ -alquil C_{1-6} , o R^5-X^1 -, donde X^1 es

ES 2 308 609 T3

independientemente como se define en X anteriormente y R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CH_{3-a}F_a$, fenilo, naftilo, heterociclilo o cicloalquilo C_{3-7} ; y R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-CH_{3-a}F_a$, CN, OH, NH_2 , COOH, o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ,

5 cada Z^1 es independientemente un enlace directo, alquilenilo C_{2-6} o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_p-C(R^{6a})-(CH_2)_q$;

R^3 es heterociclilo, donde el átomo en la posición 2 del anillo heterociclilo con relación al grupo amido, al que está unido R^3 , es un heteroátomo y cuando el átomo en la posición dos del anillo heterociclilo con relación al grupo amido es nitrógeno, este es un nitrógeno con hibridación sp^2 , y R^3 está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos R^7 ;

R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} ó $-alquilo C_{2-4}-O$ -alquilo C_{1-4} ;

15 R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} ó $-alquil C_{2-4}-O$ -alquilo C_{1-4} ;

cada R^7 se selecciona independientemente de:

20 alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $(CH_2)_{0-3}$ arilo, $(CH_2)_{0-3}$ -heterociclilo, $(CH_2)_{0-3}$ -cicloalquilo C_{3-7} , OH, alquilo $C_{1-6}-OH$, halo, alquilo C_{1-6} -halo, O -alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^8$ SH, SO_3H tioxo, NH_2 , CN, $(CH_2)_{0-3}NHSO_2R^8$, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$; $(CH_2)_{0-3}C(O)NHSO_2-R^8$ y $(CH_2)_{0-3}SO_2NHC(O)-R^8$ donde una cadena alquilo, anillo cicloalquilo o anillo heterociclilo dentro de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo C_{1-4} , OH, halo, CN, NH_2 , N -alquil C_{1-4} -amino, N,N -di-alquil C_{1-4} -amino y O -alquilo C_{1-4} ;

25 R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-7} , OH, alquilo $C_{1-6}-OH$, COOH, $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $N(R^6)$ -alquilo C_{1-6} , O -alquilo C_{1-6} , alquil- $C_{0-6}-OC(O)$ -alquilo C_{1-6} , $C(OH)(alquil C_{1-6})$ -alquilo C_{1-6} ; donde una cadena alquilo o arilo, heterociclilo o anillo cicloalquilo dentro de R^8 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C_{1-4} , OH, halo, CN, NH_2 , $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ -di-(alquilo C_{1-4}) y O -alquilo C_{1-4} ;

cada a es independientemente 1, 2 ó 3;

35 p es un número entero entre 0 y 3;

q es un número entero entre 0 y 3;

y $p + q < 4$.

40 con la condición de que

(i) cuando R^3 es 2-piridilo y X es distinto de $-Z-$, $-C(O)-Z-O-Z-$, $-N((R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ ó $-O-Z-N(R^6)-Z-$, entonces R^3 no puede estar mono-sustituido en la posición 5 con un grupo R^7 seleccionado de COOH o $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ;

45 (ii) las posiciones 3,5 en el anillo de fenilo (al que están unidos R^1 y R^2) con relación al enlace amido están sustituidas y al menos uno de los grupos en la posición 3 y 5 es un grupo R^2 ;

(iii) una cadena alquilo C_{1-6} , sin ramificar, sin sustituir no puede exceder alquilo C_6 en longitud;

50 (iv) cuando n es 2 ó 3 entonces solo un grupo X puede ser $-NHC(O)-$;

(v) cuando R^3 es piridilo y R^7 es halo o metilo, entonces el anillo fenilo al que está unido R^2 no puede estar sustituido con un grupo R^2 con relación al enlace amido en el que X es $-C(O)NH-$ e Y es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido;

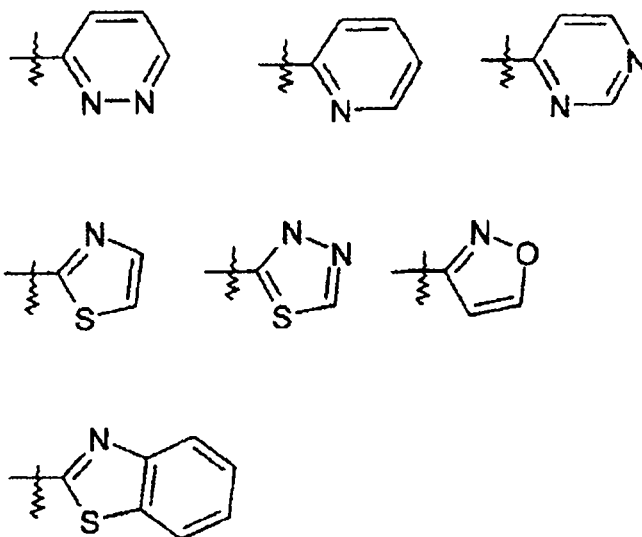
55 (vi) cuando $n+m$ es 2, m es 0 o m es 1 y R^1 es OH, n es 1 y X es $-NHC(O)-$ o n es 2 y X se selecciona independientemente entre $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-O-$, $-S(O_2)NH-$ o un enlace directo donde un grupo X es $-NHC(O)-$, Y se selecciona de fenilo, ciclohexilo, 4,5-dihidro-5-oxo-pirazolilo, tienilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-isoindolinilo, 2-oxo-1-benzopirano o piridilo e Y está opcionalmente sustituido con R^4 entonces R^3 no puede ser tiazol sin sustituir, 4,5-dihidro-5-oxo-pirazolilo sustituido con triclorofenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzol[b]tiofeno sustituido con etoxicarbonilo o piridilo opcionalmente independientemente mono o di-sustituido con metilo, etoxi o propilcarbonilamino; y

60 (vii) cuando $n+m$ es 3, m es 0 ó 2, R^1 se selecciona independientemente entre metilo, metoxi o hidroxilo, n es 1, 2 ó 3, X se selecciona independientemente entre $-O-$, $-S(O_2)NH-$, $-C(O)-$, $-S(O_2)-$, $-CH_2-$ o un enlace directo, Y se selecciona de pirrolidinilo, morfolino, fenilo, tetrazolilo o propilo, donde Y está opcionalmente sustituido con R^4 y R^4 se selecciona de di-hidroxilo, metoxi, alquilo C_{1-4} entonces R^3 no puede ser tetrazolilo sin sustituir, tiazolilo sin sustituir o tiazolilo sustituido con etoxicarbonilmetilo.

ES 2 308 609 T3

Para evitar dudas, alquilo C₆ es -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃.

Para evitar dudas, ejemplos de R³ en los que R³ es heterociclilo, y el átomo en la posición dos del anillo heterociclilo R³, con relación al grupo amida al que está unido R³, es un nitrógeno con hibridación sp² incluyen:

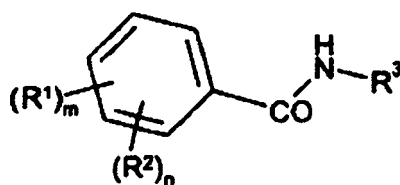


en los que



representa el punto de unión al grupo amida.

También se proporciona un compuesto de Fórmula (Ic) o una de sus sales;



Formula (Ic)

donde

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y n + m > 0;

cada R¹ se selecciona independientemente entre OH, (CH₂)₁₋₄OH, CH_{3-a}F_a, (CH₂)₁₋₄CH_{3-a}F_a, OCH_{3-a}F_a, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)-alquilo C₂₋₆, CN, fenilo o un heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R² es el grupo Y-X-

donde

cada X es un enlazador seleccionado independientemente entre -O(CH₂)₀₋₃-, -(CH₂)₀₋₃O⁻, -C(O)O(CH₂)₀₋₃-, -S(CH₂)₀₋₃-, -SO(CH₂)₀₋₃-, -O₂(CH₂)₀₋₃-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -N(CH₂)₀₋₃-, -N(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₀₋₃-, -(CH₂)₁₋₄-, -CH=CH(CH₂)₀₋₂-, -C≡C(CH₂)₀₋₂-, -NHCO-, -CONH-;

ES 2 308 609 T3

cada Y se selecciona independientemente entre fenilo(CH₂)₀₋₂, naftilo(CH₂)₀₋₂, heterociclilo(CH₂)₀₋₂, (CH₂)₀₋₂-cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o CH(OH)CH_{3-a}F_a;

cada Y está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁴;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre halo, CH_{3-a}F_a, OCH_{3-a}F_a, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, COOH, (CH₂)₀₋₃COOH, O(CH₂)₀₋₃COOH, C(O)O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₆, CO-fenilo, CONH₂, CONH-fenilo, SO₂NH₂, SO₂-alquilo C₁₋₆, OH, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁵, o R^{6b}-X-;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ ó C(O)O-alquilo C₁₋₆,

R^{6b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, CH_{3-a}F_a fenilo, naftilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₇; y

R^{6b} está sustituido opcionalmente con halo, alquilo C₁₋₆, CH_{3-a}F_a, CN, NH₂, COOH y COO-alquilo C₁₋₆;

cada a es independientemente 1, 2 ó 3;

R³ es un heterociclilo, y R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁷;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre:

alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heterociclilo, (CH₂)₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₇, OH, alquilo C₁₋₆-OH, halo, alquilo C₁₋₆-halo, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, SH, SO₃H NH₂, CN, NHCHO, NSO₂-alquilo C₁₋₆, (CH₂)₀₋₃COOH, (CH₂)₀₋₃C(O)O-alquilo C₁₋₆, (CH₂)₀₋₃CONH₂, (CH₂)₀₋₃CON(CH₂)₀₋₃R⁸, (CH₂)₀₋₃NH(CH₂)₀₋₃R⁸, (CH₂)₀₋₃NHC(O) (CH₂)₀₋₃R⁸;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, OH, alquilo C₁₋₆-OH, COOH, C(O)O-alquilo C₁₋₆, N (alquilo C₀₋₆)-alquilo C₁₋₆, O(alquilo C₀₋₆)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₆-OC(O)-alquilo C₁₋₆, C(OH)(alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆;

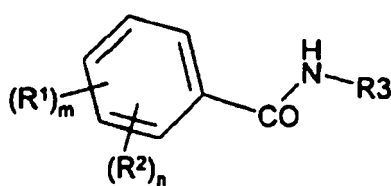
con la condición de que

(i) cuando R³ es tiazolol y R⁷ es nitro, entonces al menos un grupo R² es distinto de -O-propeno;

(ii) cuando R³ es pirimidina o piridina, entonces R¹ es distinto de OH;

(iii) cuando R³ es piridina, entonces R⁷ es distinto de COOH o COO-alquilo C₁₋₆.

También se proporciona un compuesto de Fórmula (Id) o una sal, solvato o profármaco del mismo;



Formula (Id)

donde

R³ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁷;

m, n, R¹, R², X, Y, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y a son como se han definido anteriormente para un Compuesto de Fórmula (I).

Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) pueden formar sales que están dentro del ámbito de la invención. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables, aunque pueden ser útiles otras sales, por ejemplo en el aislamiento o la purificación de los compuestos.

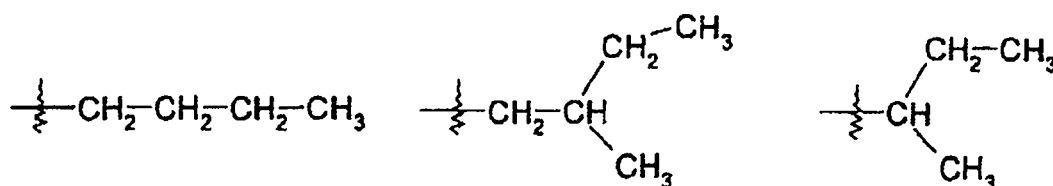
Cuando m es 2, cada grupo R¹ puede ser igual o diferente; preferiblemente ambos grupos R¹ son iguales. Cuando n es 2, 3 ó 4, cada grupo R² puede ser igual o diferente a cualquier otro grupo R²; preferiblemente al menos dos grupos R² son diferentes. El (los) grupo(s) R¹ y/o R² pueden estar unidos en las posiciones 2, 3, 4, 5 ó 6.

El término “*arilo*” hace referencia a fenilo, naftilo o un anillo carbocíclico bicíclico parcialmente saturado que contiene entre 8 y 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 8 y 10 átomos de carbono. Ejemplos de anillo carbocíclico bicíclico parcialmente saturado incluyen: 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, 1,2,4a,5,8,8a-hexahidronaftilo o 1,3a-dihidropentaleno.

El término “*halo*” incluye cloro, bromo, fluoro y yodo; preferiblemente cloro, bromo y fluoro; muy preferiblemente fluoro.

La expresión “ $-CH_{3-a}F_a$ ”, en la que a es un número entero entre 1 y 3, se refiere a un grupo metilo en el cual 1, 2 o los 3 hidrógenos están sustituidos por un átomo de flúor. Ejemplos incluyen: trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo. Una notación análoga se usa con referencia al grupo $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$, ejemplos del cual incluyen: 2,2-difluoroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

En esta memoria descriptiva, el término “*alquilo*” incluye tanto grupos alquilo lineales como grupos de cadena ramificada. Por ejemplo, “*alquilo* C_{1-4} ” incluye propilo, isopropilo y t-butilo. Para evitar dudas, una cadena de alquilo puede estar unida al resto de la molécula en el extremo de la cadena alquilo, o en el centro de una cadena alquilo, es decir, la definición de “*alquilo*” incluye las estructuras siguientes:



en las que representa el punto de unión al resto de la molécula.

Un “*heterociclilo*” es un anillo monocíclico o bicíclico condensado, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, azufre u oxígeno, en el que un grupo $-CH_2-$ puede estar sustituido opcionalmente por un grupo $-C(O)-$, o los átomos de azufre en un anillo heterocíclico pueden estar oxidados a $S(O)$ o $S(O)_2$. Un anillo “*heterociclilo*” puede, a no ser que se especifique otra cosa, estar enlazado mediante carbono o nitrógeno, a no ser que el enlace por la vía de nitrógeno conduzca a un nitrógeno cuaternario cargado.

Preferiblemente, un “*heterociclilo*” es un anillo monocíclico o bicíclico condensado, saturado, parcialmente saturado o insaturado, en el que cada anillo contiene 5 ó 6 átomos, de los cuales 1 a 3 átomos son nitrógeno, azufre u oxígeno, los cuales pueden, a no ser que se especifique otra cosa, estar enlazados mediante carbono o nitrógeno, en el que un grupo $-CH_2-$ puede estar sustituido opcionalmente por un grupo $-C(O)-$, o los átomos de azufre en un anillo heterocíclico pueden estar oxidados a grupos $S(O)$ o $S(O)_2$.

Ejemplos y valores adecuados del término “*heterociclilo*” son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazol-inonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioxoimidazol-idinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinilo), 2-oxazol-idinonilo, 5,6-dihidouracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzotienilo, isoxazolilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisindolilo, piperazinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetrahidro-piranilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, 4-piridonilo, quinolilo y 1-isquinolonilo.

Preferiblemente, el término “*heterociclilo*” hace referencia a anillos monocíclicos heterocíclicos, con sistemas de 5 ó 6 miembros, tales como isoxazolilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, morfolino, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, tiomorfolino, tetrahidropiranilo, tienilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, indolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo y piridilo.

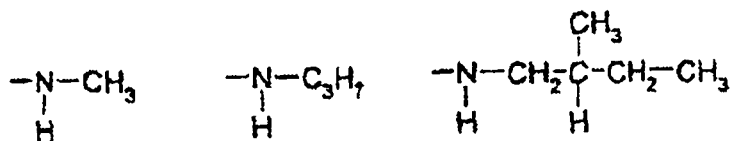
Ejemplos preferidos de sistemas de anillos bicíclicos 5/6 y 6/6 incluyen benzofuranilo, bencimidazolilo, benztiofenilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, piridoimidazolilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinnolinilo y naftiridinilo.

El término “*cicloalquilo*” hace referencia a un anillo carbocíclico saturado que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 3 y 7 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C_{3-7} incluyen cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo o ciclopropilo. Preferiblemente, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

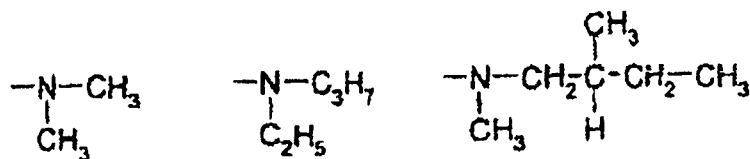
Ejemplos de *alquilo* C_{1-6} incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, *terc*-butilo y 2-etil-butilo; ejemplos de *alquilo* $C_{1-6}-OH$ incluyen hidroximetileno e hidroxietileno; ejemplos de *alquil* $C_{1-6}-halo$ incluyen clorometileno, fluorometileno, cloroetileno y fluoroetileno; ejemplos de *alqueno* C_{2-6} incluyen: etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, o

ES 2 308 609 T3

2-metil-2-butenilo; ejemplos de *alquinilo* C_{2-6} incluyen: etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, o 2-metil-2-butinilo; ejemplos de *-O-alquilo* C_{1-4} incluyen metoxi, etoxi, propoxi y *tert*-butoxi; ejemplos de *-C(O)O-alquilo* C_{1-6} incluyen metoxi-carbonilo, etoxycarbonilo y *tert*-butiloxycarbonilo; ejemplos de *-NH-alquilo* C_{1-4} incluyen:



y ejemplos de *-N-di-(alquilo C_{1-4})*:



Para evitar dudas, en la definición del grupo enlazador "X", el lado de la derecha del grupo está unido al anillo fenilo, y el lado de la izquierda está unido a "Y". La misma orientación se aplica al grupo enlazador "X¹"; de este modo, el lado de la derecha de "X¹" está unido a Y, y el lado de la izquierda está unido a "R⁵".

Debe entenderse que, en la medida en que algunos de los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) definidos anteriormente o los compuestos de Fórmula (II) a (IIIk) definidos a continuación pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de dichas formas ópticamente activas o racémicas que posea la propiedad de estimular directamente GLK o inhibir la interacción GLK/GLKRP. La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo por métodos estándar de química orgánica, bien conocidos en la técnica, por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o por resolución de una forma racémica. Debe entenderse también que ciertos compuestos pueden existir en formas tautómeras, y que la invención se refiere también a cualquiera y a la totalidad de las formas tautómeras de los compuestos de la invención que activan GLK.

Los compuestos preferidos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), y (Id) anteriores, y de compuestos de Fórmula (II) a (IIIk) a continuación son aquellos donde se aplica uno cualquiera o más de lo siguiente:

(1)

m es 0 ó 1;

n es 1 ó 2; preferiblemente n es 2;

más preferiblemente m es 0 y n es 2.

(2) El (los) grupo(s) R¹ y/o R² están unidos en la posición 2 y/o la posición 3 y/o la posición 5, cuando n + m es 3, los grupos están preferiblemente en las posiciones 2, 3 y 5; cuando n + m es 2, los grupos están preferiblemente en las posiciones 2 y 5 o las posiciones 3 y 5; más preferible hay dos grupos en total, sustituidos en las posiciones 3 y 5.

(3) cada R¹ se selecciona independientemente entre OH, formilo, CH_{3-a}F_a (preferiblemente CF₃), OCH_{3-a}F_a, halo, alquilo C₁₋₆, NH₂, CN, (CH₂)₁₋₄OH o un heterociclilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆;

R¹ se selecciona preferiblemente entre:

OH, formilo, CH_{3-a}F_a (preferiblemente CF₃), OCH_{3-a}F_a (preferiblemente OCF₃), halo, alquilo C₁₋₄ (preferiblemente metilo), NH₂, CN y (CH₂)₁₋₄OH;

Más preferiblemente R¹ se selecciona de:

OH, formilo, NH₂, halo (preferiblemente cloro) o (CH₂)₁₋₄OH.

ES 2 308 609 T3

(4) cada R^2 es el grupo Y-X-

donde cada X se selecciona independientemente entre:

5 -Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)CO-Z-, -CON(R⁶)-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z-, -SO₂N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)SO₂-Z- o -O-Z-N(R⁶)-Z-;

10 preferiblemente, cada X se selecciona de:

-Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-, -N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)CO-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z- o -O-Z-N(R⁶)-Z-;

15 más preferiblemente, cada X se selecciona de:

-Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R⁶)-Z-, o -N(R⁶)CO-Z-;

20 lo más preferible, cada X se selecciona de:

-CH=CH-Z-, -O-Z- o -C(O)-Z-.

25 cada Z se selecciona independientemente de:

un enlace directo, -(CH₂)₁₋₂, o un grupo de la fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-,

30 en la que R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

preferiblemente, un enlace directo, -(CH₂)₁₋₂ o un grupo de la fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-, en la que R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, y p y q son independientemente 0 ó 1;

35 más preferiblemente un enlace directo, -CH₂- o -C(CH₃)₂-.

y cada Y se selecciona independientemente entre:

40 alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, arilo-Z¹-, heterociclilo-Z¹-, (CH₂)₀₋₂-cicloalquilo C₃₋₇-, -(CH₂)₁₋₄CH_{3-a}F_a;

preferiblemente cada Y se selecciona de:

45 alquilo C₁₋₆ (preferiblemente un alquilo C₂₋₆ de cadena ramificada tal como isopropilo, isobutilo, etc), alquenilo C₂₋₆, fenil-Z¹- o heterociclil-Z¹-,

Más preferiblemente cada Y se selecciona de:

50 -CH₃-, -C₂H₅-, prop-2-il, iso-propil, 1-metil-propil, 2-metil-propil, alil, fenil, 2-etil-butyl, fenil-Z¹-, ciclopropil-Z¹-, ciclopentil-Z¹-, morfolino-Z¹-, piperidinil-Z¹-, piperazinil-Z¹-, pirrolidinil-Z¹-, tetrahydro-2H-piranyl-Z¹-, isoxazolil-Z¹-, oxazolil-Z¹-, piridil-Z¹-, tiazolil-Z¹-, tienil-Z¹- o isoindolinil-Z¹-,

55 cada Z¹ se selecciona independientemente de:

un enlace directo, -(CH₂)₁₋₂, o un grupo de la fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-, en la que R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; preferiblemente, un enlace directo, -(CH₂)₁₋₂ o un grupo de la fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-, en la que R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₂, y p y q son independientemente 0 ó 1; de modo más preferible un enlace directo, -CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)- o -(CH₂)₂-; lo más preferible, un enlace directo, -CH₂- o -(CH₂)₂-;

donde cada uno de los Y anteriores está independientemente opcionalmente sustituido con R⁴.

65 (5) cada R² es el grupo Y-X-, Z dentro de la definición de X es un enlace directo y Z¹ dentro de la definición de Y es un grupo de la fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-

ES 2 308 609 T3

(6) cada R^4 se selecciona independientemente de halo, $CH_{3-4}F_a$ (idealmente CF_3), $OCH_{3-4}F_a$ (idealmente OCF_3), CN, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{0-3}COOH$, $O(CH_2)_{0-3}COOH$, CO-fenilo, $CONH_2$, $CONH$ -fenilo, SO_2NH_2 , SO_2 -alquilo C_{1-6} , OH, o fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^5 , en el que R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ;

preferiblemente, cada R^4 se selecciona de halo, CN, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} o $COOH$;

(7) cada R^5 se selecciona de:

alquilo C_{1-6} , fenilo, heterociclilo o cicloalquilo C_{3-7} ;

preferiblemente, cada R^5 se selecciona de:

alquilo C_{1-6} , tetrahydrofurano, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tienilo, 1,3-benzodioxol, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

lo más preferible, cada R^5 se selecciona de:

CH_3 , C_2H_5 , prop-2-ilo, tetrahydrofurano, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo o ciclopentilo;

(8) cada X^1 se selecciona independientemente de:

un enlace directo, $-Z-$, $-O-C(O)-Z-$, $-C(O)-O-Z-$, $-C(O)-Z-$, $-N(R^6)-C(O)-Z-$, $-C(O)-N(R^6)-Z-$, $-S(O_2)-Z-$, $-N(R^6)SO_2-Z-$ o $-SO_2N(R^6)-Z-$;

preferiblemente, cada X^1 se selecciona independientemente de:

un enlace directo, $-Z-$, $-O-C(O)-Z-$, $-C(O)-Z-$, $N(R^6)-C(O)-Z-$ o $-S(O_2)-Z-$;

lo más preferible, cada X^1 se selecciona independientemente de:

un enlace directo, $-CH_2-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-$, $-N(CH_3)-C(O)-CH_2-$ o $-S(O)_2-$;

(9) sustituyentes opcionales en R^5 se seleccionan independientemente de:

OH, CN, NH_2 , alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} o halo;

preferiblemente, los sustituyentes opcionales en R^5 se seleccionan independientemente de:

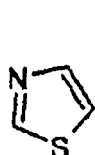
OH, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} o halo;

lo más preferible, los sustituyentes opcionales en R^5 se seleccionan independientemente de:

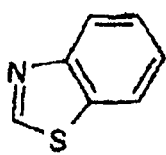
OH, CH_3 , t-butilo, OCH_3 , cloro o fluoro;

(10) R^3 es un heterociclilo (preferiblemente un grupo heterociclilo nitrogenado), opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 ;

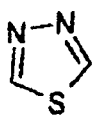
preferiblemente, R^3 es un heterociclilo seleccionado de los siguientes:



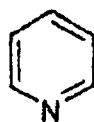
tiazol



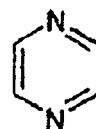
benzotriazol



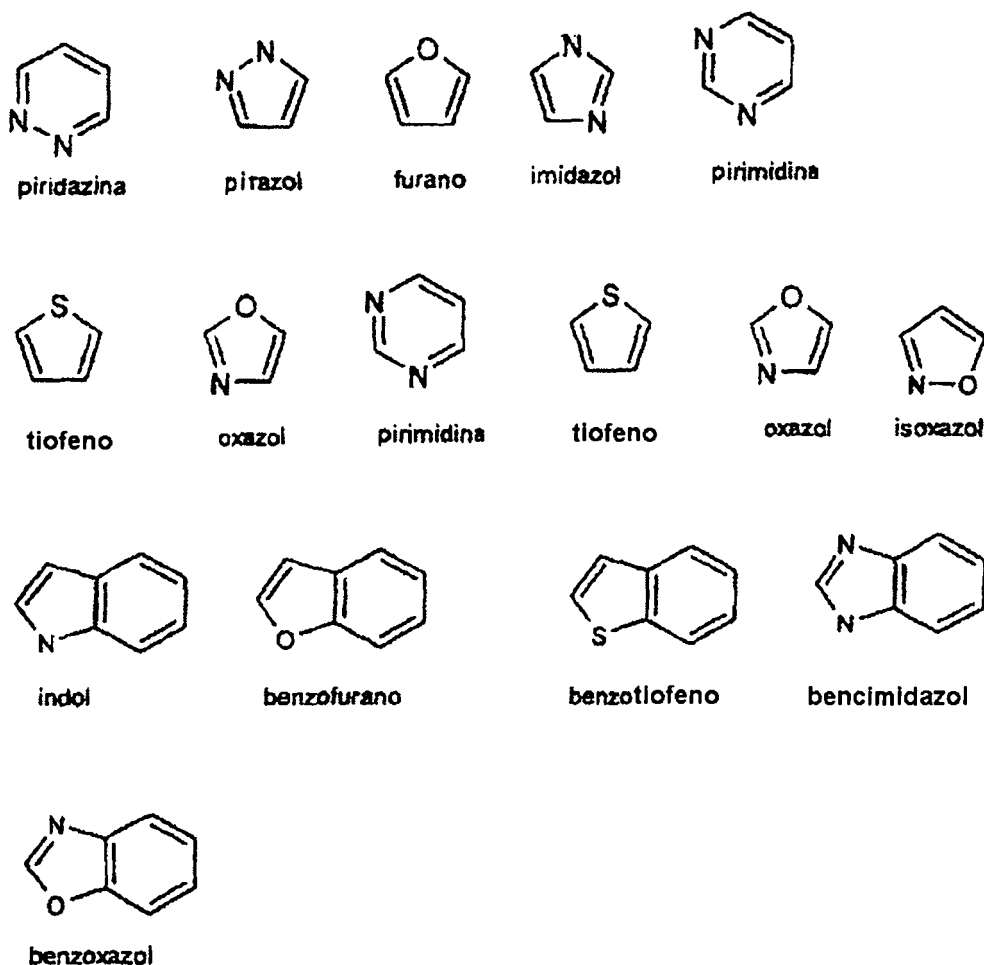
tiadiazol



piridina



pirazina



más preferiblemente, R^3 se selecciona de:

tiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirazol, pirimidina, isoxazol, furano, benzotiazol, bencimidazol y benzoxazol.

Más preferiblemente, R^3 se selecciona de:

tiazol, benzotiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirazol, imidazol, pirimidina, oxazol e indol.

Lo más preferible, R^3 se selecciona de:

piridina, tiazol o tiadiazol.

En una realización adicional de la invención, R^3 se selecciona de:

benzotiazol, tiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirazol, pirimidina, isoxazol y furano.

(11) R^3 no está sustituido, o está sustituido con un solo grupo R^7 .

(12) Cada R^7 se selecciona independientemente de:

OH, CN, NH_2 , SO_3H , tioxo, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-OH$, O-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -halo, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^8$, $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $-(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^8$, $-(CH_2)_{0-3}N(R^6)SO_2-R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)N(R^6)S(O)_2R^8$ o $(CH_2)_{0-3}$ heterociclilo;

ES 2 308 609 T3

Preferiblemente, R^7 se selecciona de:

OH, CN, NH_2 , SO_3H , tioxo, halo, alquilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}-OH$, O-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -halo, $(CH_2)_{0-1}COOH$, $(CH_2)_{0-1}C(O)OR^8$, $(CH_2)_{0-1}NH(CH_2)_{0-2}R^8$, $(CH_2)_{0-1}NHC(O)(CH_2)_{0-2}R^8$, $(CH_2)_{0-1}C(O)NH(CH_2)_{0-2}R^8$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_{0-2}R^8$, $-(CH_2)_{0-1}N(R^6)SO_2R^8$, $(CH_2)_{0-1}C(O)N(R^6)S(O)_2R^8$ o $(CH_2)_{0-1}$ heterociclilo (preferiblemente, el heterociclilo se selecciona de furanilo, morfolino, 5-oxo-oxadiazolilo o tetrazolilo);

más preferiblemente, R^7 se selecciona de:

$COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{0-1}C(O)NH(CH_2)_{0-2}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NHSO_2-R^8$ o $(CH_2)_{0-3}SO_2NHC(O)-R^8$;

más preferiblemente, R^7 se selecciona de:

$COOH$, $C(O)O$ alquilo C_{1-6} o $(CH_2)_{0-1}C(O)NH(CH_2)_{0-2}R^8$,

(13) R^8 se selecciona de:

hidrógeno, OH, $COOH$, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , $-C(O)-O$ -alquilo C_{1-6} , alquil $C_{0-6}-OC(O)$ alquilo C_{1-6} , $N(R^6)$ -alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo o cicloalquilo C_{3-7} ;

preferiblemente, R^8 se selecciona de:

hidrógeno, OH, $COOH$, CH_3 , isopropilo, 2-metil-butilo, pent-3-ilo, $-O-CH_3$, $-C(O)-O-C_2H_5$, $-CH_2-O-C(O)-CH_3$, $-CH_2-O-C(O)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_2-O-C(O)-CH_3$, NH-isopropilo, NH-t-butilo, $N(CH_3)-CH_3$, fenilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, tienilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

(14) sustituyentes opcionales preferidos en R^8 se seleccionan independientemente de:

OH, CN, NH_2 , halo o alquilo C_{1-6} ;

sustituyentes opcionales más preferidos en R^8 se seleccionan independientemente de:

OH, halo o alquilo C_{1-6} ;

sustituyentes opcionales más preferidos en R^8 se seleccionan independientemente de:

OH, cloro, fluoro y CH_3 .

Por ejemplo, compuestos particularmente preferidos de la invención son aquellos donde:

m es 0 y n es 2, los dos grupos R^2 están unidos en las posiciones 2 y 5 o las posiciones 3 y 5 (idealmente las posiciones 3 y 5), y X es $-O(CH_2)_{0-2}-$ (idealmente $-OCH_2-$); o

m es 0 y n es 2, los dos grupos R^2 están unidos en las posiciones 2 y 5 o las posiciones 3 y 5 (idealmente las posiciones 3 y 5), X es $-O(CH_2)_{0-2}-$ (idealmente $-O-$ o $-OCH_2-$), e Y es bencilo opcionalmente sustituido con halo (tal como fluoro o cloro, idealmente fluoro) o alquilo C_{1-6} ; o

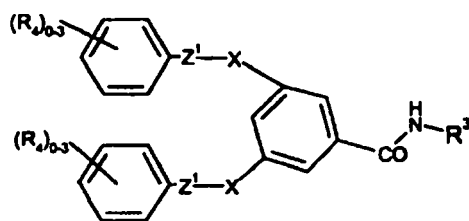
m es 0 y n es 2, los dos grupos R^2 están unidos en las posiciones 2 y 5 o las posiciones 3 y 5 (idealmente las posiciones 3 y 5), X es $-O(CH_2)_{0-2}-$ (idealmente $-O-$ o $-OCH_2-$), y R^3 es un heterociclilo opcionalmente sustituido con R^7 ; o

m es 0 y n es 2, los dos grupos R^2 están unidos en las posiciones 2 y 5 o las posiciones 3 y 5 (idealmente las posiciones 3 y 5), X es $-O-$ o $-O(CH_2)_{0-2}-$ (idealmente $-O-$ o $-OCH_2-$), Y es fenilo opcionalmente sustituido con halo (tal como fluoro o cloro, idealmente fluoro) o alquilo C_{1-6} , y R^3 es un heterociclilo opcionalmente sustituido con R^7 ; o

m es 1 y n es 1, los grupos R^1 y R^2 están unidos en las posiciones 2 y 5 o las posiciones 3 y 5 (idealmente las posiciones 3 y 5), R^1 es halo (tal como fluoro, cloro), y X es $-O(CH_2)_{0-2}-$ (idealmente $-O-$ o $-OCH_2-$).

También se proporcionan los siguientes grupos preferidos de los compuestos de la invención:

(I) un compuesto de Fórmula (II)

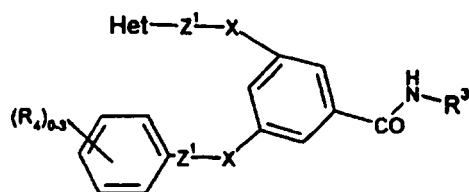


Formula (II)

donde:

X, Z¹, R³ y R son como se definen anteriormente en un compuesto de Fórmula (I); o una sal, solvato o profármaco del mismo.

(II) un compuesto de Fórmula (IIa)



Formula (IIa)

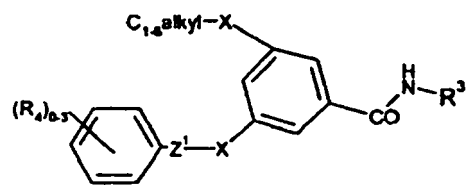
donde:

Het es un heterociclilo monocíclico, opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de R⁴ y,

X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);

o una sal, solvato o profármaco del mismo.

(III) un compuesto de Fórmula (IIb)



Formula (IIb)

donde:

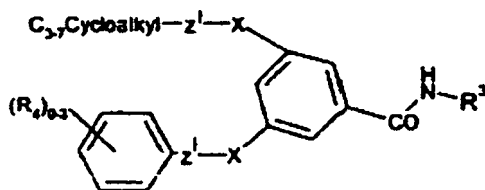
el grupo alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con hasta 3 grupos seleccionados de R⁴, preferiblemente sin sustituir;

el grupo alquilo C₁₋₆ contiene opcionalmente un enlace doble, preferiblemente el grupo alquilo C₁₋₆ no contiene un enlace doble, y

X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);

o una sal, solvato o profármaco del mismo.

(IV) a compuesto de Fórmula (IIc)

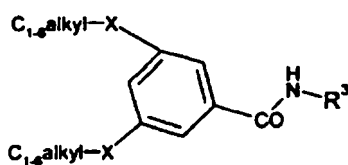


Formula (IIc)

donde:

el grupo cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de R^4 , y X , Z^1 , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente in a compuesto de Fórmula (I); o una sal, solvato o profármaco del mismo.

(V) un compuesto de Fórmula (IId)



Formula (IId)

donde:

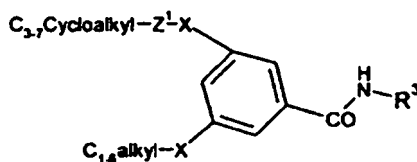
los grupos alquilo C_{1-6} están independientemente opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de R^4 , preferiblemente uno de los grupos alquilo C_{1-6} está sin sustituir,

los grupos alquilo C_{1-6} contienen independientemente opcionalmente un enlace doble, preferiblemente solo uno de los grupos alquilo C_{1-6} contiene un enlace doble, preferiblemente ninguno de los grupos alquilo C_{1-6} contiene un enlace doble, y

X , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);

o una sal, solvato o profármaco del mismo.

(VI) un compuesto de Fórmula (IIe)



Formula (IIe)

donde:

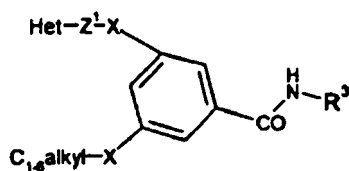
los grupos cicloalquilo C_{3-7} y alquilo C_{1-6} están independientemente opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de R^4 , preferiblemente el grupo alquilo C_{1-6} está sin sustituir;

el grupo alquilo C_{1-6} contiene opcionalmente un enlace doble, preferiblemente el grupo alquilo C_{1-6} no contiene un enlace doble; y

ES 2 308 609 T3

X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);
o una sal, solvato o profármaco del mismo.

(VII) un compuesto de Fórmula (II_f)



Formula (II_f)

donde:

Het es un heterociclilo monocíclico,

los grupos Het y alquilo C₁₋₆ están independientemente opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de R⁴, preferiblemente el grupo alquilo C₁₋₆ está sin sustituir;

el grupo alquilo C₁₋₆ contiene opcionalmente un enlace doble, preferiblemente el grupo alquilo C₁₋₆ no contiene un enlace doble; y

X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);

o una sal, solvato o profármaco del mismo.

Un grupo preferido adicional de compuestos del grupo (VII) comprende los compuestos de Fórmula (II_g)

donde:

Het es un heterociclilo monocíclico saturado;

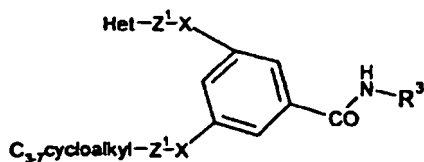
X es -Z-, preferiblemente -CH₂-;

R⁴ es un grupo de R⁵-X¹-;

X¹ es como se define para un compuesto de Fórmula (I);

R⁵ es alquilo C₁₋₆, fenilo, heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define para un compuesto de Fórmula (I);

(VIII) un compuesto de Fórmula (II_g)



Formula (II_g)

donde:

Het es un heterociclilo monocíclico,

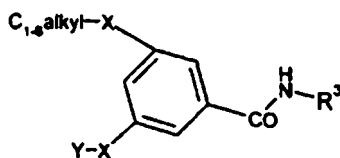
los grupos Het y cicloalquilo C₃₋₇ están independientemente opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de R⁴, y

ES 2 308 609 T3

X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);

o una sal, solvato o profármaco del mismo.

(IX) un compuesto de Fórmula (IIh)



Formula (IIh)

donde:

Y es arilo-Z¹-, donde arilo es preferiblemente un anillo carbocíclico bicíclico parcialmente saturado;

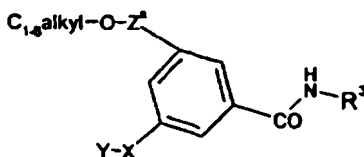
Y y el grupo alquilo C₁₋₆ están independientemente opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de R⁴, preferiblemente el grupo alquilo C₁₋₆ está sin sustituir,

el grupo alquilo C₁₋₆ contiene opcionalmente un enlace doble, preferiblemente el grupo alquilo C₁₋₆ no contiene un enlace doble; y

X, Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);

o una sal, solvato o profármaco del mismo.

(X) un compuesto de Fórmula (IIj)



Formula (IIj)

donde:

X se selecciona de -SO₂N(R⁶)-Z- o -N(R⁶)SO₂-Z-, preferiblemente X es -SO₂N(R⁶)-Z-;

Z es como se describe anteriormente, preferiblemente Z es propileno, etileno o metileno, más preferiblemente Z es metileno;

Z^a se selecciona de un enlace directo o un grupo de la fórmula -(CH₂)_pC(R^{6a})₂-(CH₂)_q-; preferiblemente Z^a se selecciona de alquileo C₁₋₂ o un enlace sencillo; preferiblemente Z^a es un enlace sencillo;

R^{6a} se selecciona de: alquilo C₁₋₄ o hidrógeno, preferiblemente metilo o hidrógeno;

Y se selecciona de arilo-Z¹- o heterociclilo-Z¹-;

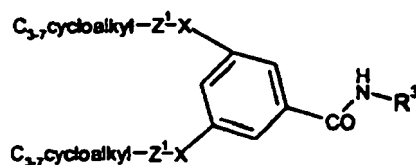
Y y el grupo alquilo C₁₋₆ están independientemente opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de R⁴,

el grupo alquilo C₁₋₆ contiene opcionalmente un enlace doble, preferiblemente el grupo alquilo C₁₋₆ no contiene un enlace doble, y

Z¹, R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);

o una sal, solvato o profármaco del mismo.

(XI) a compuesto de Fórmula (IIk)



Formula (IIk)

donde:

los grupos cicloalquilo C_{3-7} están independientemente opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de R^4 , y

X , Z^1 , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);

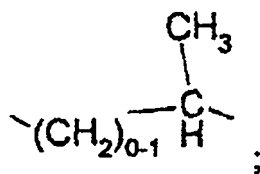
o una sal, solvato o profármaco del mismo.

Grupos más preferidos adicionales de compuestos de la invención en uno cualquiera de los grupos (I)-(XI) anteriores son:

X se selecciona independientemente de: $-O-Z-$, $SO_2N(R^6)-Z-$ o $-N(R^6)-Z-$;

Z es un enlace directo o $-CH_2-$;

Z^1 se selecciona de un enlace directo, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ o



y

R^3 es tal como se define anteriormente en el compuesto de fórmula (I);

o una sal, solvato o profármaco del mismo.

Grupos más preferidos de compuestos de la invención en uno cualquiera de los grupos (I)-(XI) anteriores son:

R^3 está sustituido con al menos un grupo R^7 , (preferiblemente un grupo R^7);

R^7 es un grupo de la fórmula $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}N(R^6)S(O_2)R^8$ o $(CH_2)_{0-3}$ heterociclilo (preferiblemente 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o -tetrazol-5-ilo);

R^3 , R^6 y R^8 son como se define arriba en un compuesto de Fórmula (I); o una sal, solvato o profármaco del mismo.

Los compuestos pueden ser administrados en forma de un profármaco. Un profármaco es un bioprecursor o compuesto farmacéuticamente aceptable que es degradable en el cuerpo para producir un compuesto de la invención (como un éster o amida de un compuesto de la invención, particularmente un éster hidrolizable *in vivo*). Se conocen varias formas de profármacos en la técnica. Para ejemplos de dichos derivados de profármaco, véase:

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen;

c) H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
 e) H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); y
 f) N. Kakeya, *et al.*, *Chem Pharm Bull*, 32, 692 (1984).

Los contenidos de los documentos arriba citados se incorporan en la presente memoria por referencia.

Ejemplos de profármacos son los siguientes. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxilo o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable, el cual es hidrolizado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol de partida. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxilo incluyen ésteres alcoximetilo C₁ a C₆ por ejemplo metoximetilo, ésteres alcanoiloximetilo C₁ a C₆ por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres cicloalcoxycarbonilo C₃ a C₈ alquilo C₁ a C₆, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos como ésteres de fosfato (incluyendo ésters cíclicos fosforamídicos) y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados que son resultado de la hidrólisis *in vivo* de la ruptura del éster para dar el/los grupo/s hidroxilo de partida. Ejemplos de éteres α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxilo. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxilo incluye alcanilo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcoxycarbonilo (para dar ésteres de alquil carbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácidos con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un derivado de benzoxazinona de la invención que es suficientemente ácido es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Una característica adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido arriba, o una sal, solvato o éster hidrolizable *in-vivo* del mismo, junto con un diluyente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib) a (Id), o (II) a (IIk) tal como se define anteriormente para uso como un medicamento;

con la condición de que cuando R³ sea 2-piridilo y X sea distinto de -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N((R⁶)-C(O)-Z-O-Z- o -O-Z-N(R⁶)-Z-, entonces R³ no puede estar mono-sustituido en la posición 4 con un grupo R⁷ seleccionado de COOH o C(O)O-alquilo C₁₋₆.

Además, también se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib) a (Id), o (II) a (IIk) para uso en la preparación de un medicamento para tratamiento de una enfermedad mediada por GLK, en particular diabetes tipo 2.

El compuesto se formula convenientemente como una composición farmacéutica para uso de esta manera.

También se proporciona un método para tratar enfermedades mediadas a través de GLK, especialmente diabetes, por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ib) a (Id), o (II) a (IIk), o sal, solvato o profármaco del mismo, a un mamífero que necesite de dicho tratamiento.

Enfermedades específicas que pueden tratarse mediante el compuesto o composición de la invención incluyen: reducción de la glucemia en Diabetes Mellitus tipo 2 sin riesgo serio de hipoglucemia (y potencial para tratar tipo 1), dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X, y tolerancia deteriorada a la glucosa.

Así pues, como se ha expuesto anteriormente, el sistema GLK/GLKRP puede describirse como una diana potencial de "Diabetes" (de beneficio tanto en la Diabetes como en la Obesidad). Así, tanto en Diabetes como Obesidad). Así, también se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (Ib) a (Id), o (II) a (IIk), o sal, solvato o profármaco del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento combinado o prevención de diabetes y obesidad.

También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (Ib) a (Id), o (II) a (IIk), o sal, solvato o profármaco del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad.

ES 2 308 609 T3

También se proporciona un método para el tratamiento combinado de obesidad y diabetes por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ib) a (Id), o (II) a (IIk), o sal, solvato o profármaco del mismo, a un mamífero que necesite de dicho tratamiento.

- 5 También se proporciona un método para el tratamiento de obesidad por administración de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (Ib) a (Id), o (II) a (IIk), o sal, solvato o profármaco del mismo, a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

10 Las composiciones de la invención pueden encontrarse en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o disoluciones o sus-
15 pensiones acuosas o aceitosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido), o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa o aceitosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, o como un supositorio para dosificación rectal).

20 Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

25 Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algérico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden carecer de recubrimiento, o pueden estar recubiertas, ya sea para modificar su disgregación y la absorción subsiguiente del ingrediente activo en el tubo digestivo, o bien para mejorar su estabilidad y/o aspecto, utilizando en cualquier caso agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales bien conocidos en la técnica.

30 Las composiciones para uso oral pueden encontrarse en forma de cápsulas de gelatina duras, en las cuales el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en las cuales el ingrediente activo está mezclado con agua o un aceite, tal como aceite de cacahuete, aceite de parafina, o aceite de oliva.

35 Las suspensiones acuosas contienen generalmente el ingrediente activo en forma finamente pulverizada, junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos (por ejemplo poli(estearato de oxi-etileno)), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejem-
40 plo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de polioxi-etilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de conden-
45 sación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de polioxi-etilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden con-
50 tener también uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

50 Las suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco), o en un aceite mineral (tal como aceite de parafina). Las suspensiones aceitosas pueden contener también un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente, y agentes saborizantes, para proporcionar una preparación agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar por
55 adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa por adición de agua contienen generalmente el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ilustran
60 por los ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden encontrarse también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como, por ejemplo, aceite de parafina, o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes adecua-
65 dos pueden ser, por ejemplo, gomas de origen natural, tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como haba de soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos con anhídri-
dos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán), y productos de condensación de dichos ésteres parciales con

ES 2 308 609 T3

óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilen-sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

5 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como glicerina, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y pueden contener también un agente emoliente, un conservante, un saborizante y/o un colorante.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse también en forma de una suspensión acuosa o aceitosa estéril inyectable, que puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.

15 Las composiciones para administración por inhalación se pueden encontrar en forma de un aerosol convencional a presión, dispuesto para dispensar el ingrediente activo como un aerosol que contiene sólido finamente dividido o gotitas líquidas. Pueden utilizarse propelentes convencionales de aerosoles, tales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos volátiles, y el dispositivo aerosol está dispuesto convenientemente para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

20 Para información adicional sobre formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente de la Junta Editorial), Pergamon Press 1990.

25 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará necesariamente con el hospedante tratado y con la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar de alrededor de 5 hasta alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total. Formas unitarias de dosificación contendrán por regla general alrededor de 1 mg hasta alrededor de 500 mg de un ingrediente activo. Para información adicional sobre Vías de Administración y Regímenes de Dosificación, se remite al lector al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente de la Junta Editorial), Pergamon Press 30 1990.

35 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente, y la vía de administración, de acuerdo con principios de medicina bien conocidos.

40 En la utilización de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) con fines terapéuticos o profilácticos, el mismo se administrará generalmente de tal modo que se reciba una dosis diaria comprendida en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 75 mg por kg de peso corporal, administrada si se requiere en dosis divididas. Por regla general se administrarán dosis menores cuando se emplea una vía parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, se utilizará generalmente una dosis comprendida en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. Análogamente, para administración por inhalación, se utilizará una dosis comprendida en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 25 mg por kg de peso corporal. No obstante, se prefiere la administración oral.

45 El aumento de la actividad de GLK descrito en esta Memoria puede aplicarse como terapia individual, o puede implicar, además del objeto de la presente invención, una o más sustancias y/o tratamientos distintos. Un tratamiento conjunto de este tipo puede conseguirse mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede ser un solo comprimido, o en comprimidos separados. Por ejemplo, en el tratamiento de la diabetes mellitus, la quimioterapia puede incluir las siguientes categorías principales de tratamiento:

- 1) insulina y análogos de insulina;
- 55 2) secretagogos de insulina, incluyendo sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, glipizida) y reguladores de glucosa prandial (por ejemplo, repaglinida, nateglinida);
- 3) agentes sensibilizadores de la insulina, incluyendo agonistas de PPAR γ (por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona);
- 60 4) agentes que reprimen la producción hepática de glucosa (por ejemplo, metformina);
- 5) agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa por el intestino (por ejemplo, acarbosa);
- 6) agentes diseñados para tratar las complicaciones de la hiperglucemia prolongada;
- 65 7) agentes anti-obesidad (por ejemplo, sibutramina y orlistat);

- 8) agentes anti-dislipidemia, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas, v.g. pravastatina); agonistas de PPAR α (fibratos, v.g. gemfibrozil); secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina); inhibidores de la absorción de colesterol (estanoles de plantas, inhibidores sintéticos); inhibidores de la absorción de ácidos biliares (IBATi) y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);
- 9) agentes antihipertensivos tales como β -bloqueantes (v.g. atenolol, inderal); inhibidores de la ACE (v.g. lisinopril); antagonistas del calcio (v.g. nifedipina); antagonistas de los receptores de angiotensinas (v.g. candesartán), antagonistas y agentes diuréticos (v.g. furosemida, benztiázida);
- 10) moduladores de la hemostasis, tales como antitrombóticos, activadores de la fibrinólisis y agentes antiplaquetarios; antagonistas de la trombina; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor VIIa); agentes antiplaquetarios (v.g. aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina; y
- 11) agentes anti-inflamatorios, tales como fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (v.g. aspirina) y agentes anti-inflamatorios esteroideos (v.g. cortisona).

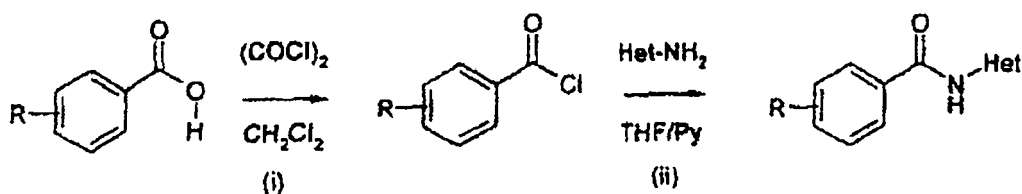
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos individuales producidos como productos finales en los Ejemplos expuestos a continuación y sales, solvatos y ésteres hidrolizables *in vivo* de los mismos.

Un compuesto de la invención, o una sal del mismo, se puede preparar por cualquier procedimiento conocido que sea aplicable a la preparación de compuestos de este tipo o compuestos estructuralmente afines. Tales procedimientos se ilustran mediante los siguientes esquemas representativos (Rutas 1-18), en los cuales los grupos variables tienen cualquiera de los significados definidos para la Fórmula (I), a no ser que se indique otra cosa. Los grupos funcionales pueden protegerse y desprotegerse utilizando métodos convencionales. Para ejemplos de grupos protectores tales como los grupos protectores de amino y ácido carboxílico (así como medios de formación y desprotección eventual), véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

La condensación de un ácido con una amina heterocíclica (Ruta 1) se utiliza en la preparación de compuestos de la invención, o en la preparación de compuestos intermedios para los productos finales. Después, sobre estos compuestos intermedios, se pueden llevar a cabo una o más reacciones adicionales (tales como hidrólisis de ésteres, Rutas 2a y 2b). La reacción de formación de amidas (Ruta 1) se logra óptimamente por la vía del cloruro de ácido, que se prepara usualmente utilizando cloruro de oxalilo. Sin embargo, pueden emplearse también métodos alternativos para la formación del cloruro de ácido (tales como trifenil-fosfina fijada a resina, con tetracloruro de carbono y diclorometano). Adicionalmente, se pueden utilizar métodos alternativos de formación del enlace de amida (tales como un agente de acoplamiento peptídico tal como EDC o HATU, con o sin aditivos tales como DIPEA o DMAP).

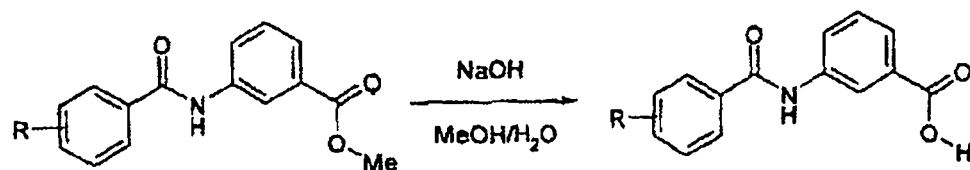
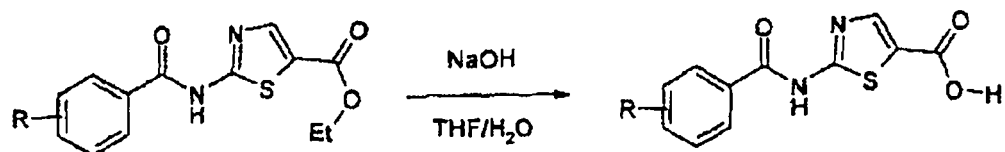
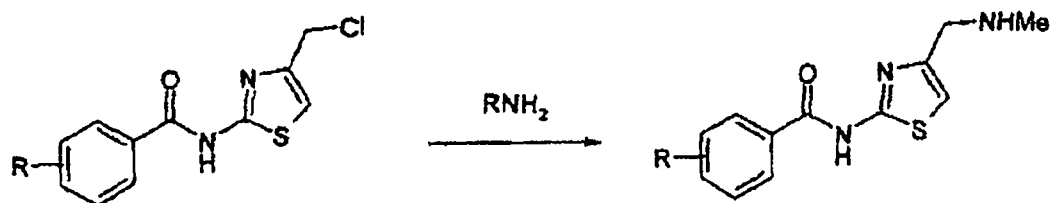
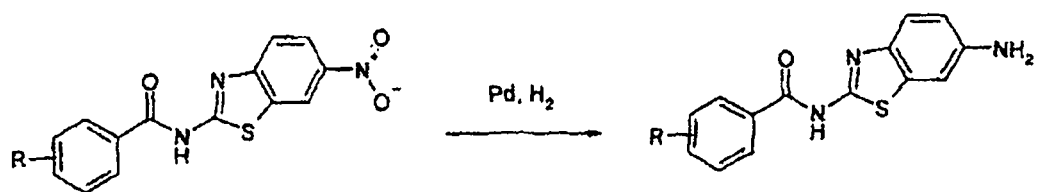
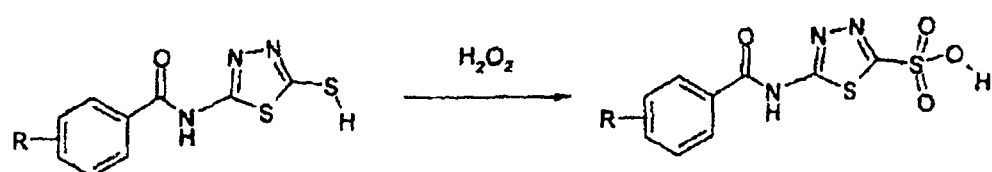
Las rutas preparativas restantes (Rutas 2-18) consisten en la manipulación ulterior del compuesto con el enlace de amida incorporado. En las Rutas 19-29 se resumen rutas preparativas adicionales. En los ejemplos que siguen se proporcionan ejemplos de las Rutas 1-29. Los reactivos y condiciones dados tienen por objeto servir únicamente de ilustración, pudiendo emplearse generalmente métodos alternativos.

Ruta 1

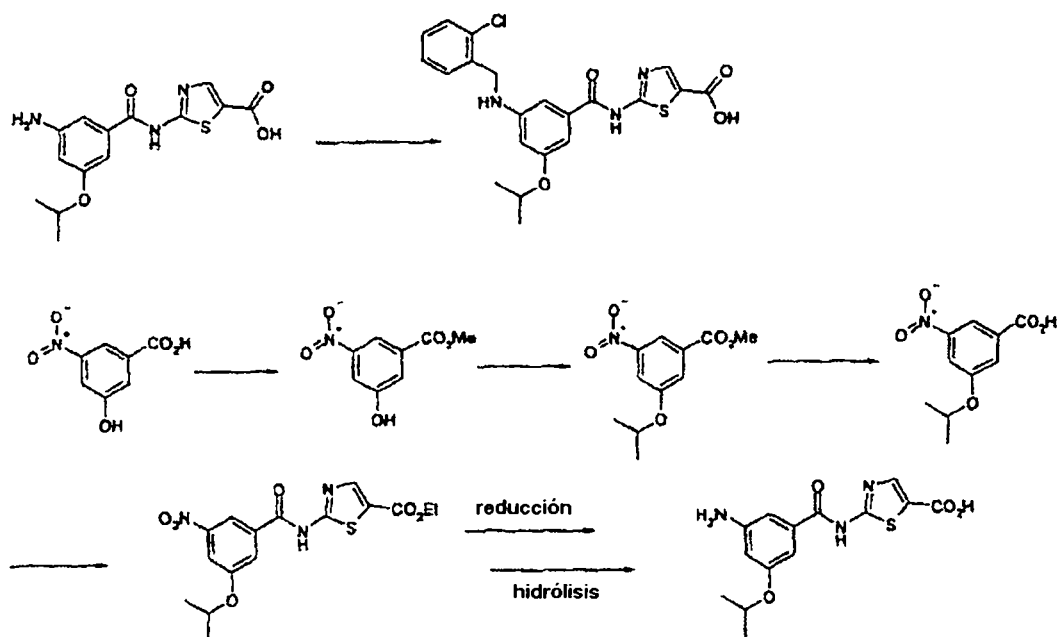


Otras reacciones de formación de amidas incluyen:

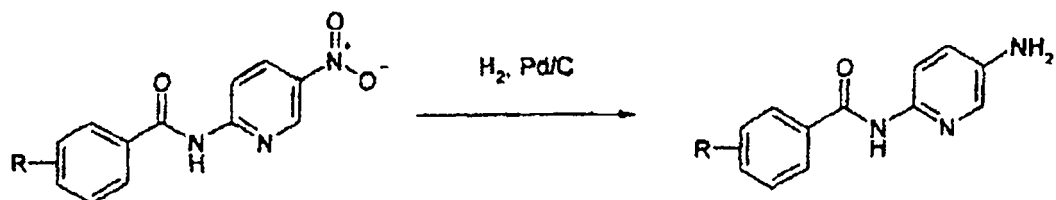
- 1a: cloruro de oxalilo en presencia de un disolvente o base adecuado(a);
- 1b: reactivos de acoplamiento tales como HATU o EDAC en presencia de un disolvente o base adecuado(a); y
- 1c: POCl₃/piridina, de acuerdo con Dirk T.S. Rijkers, Hans P.H.M. Adams, H. Coenraad Hemker, Godefridus I. Tesser; Tetrahedron, 1995, 51(41), p. 11235-11250.

Ruta 2a y 2bRuta 3Ruta 4Ruta 5

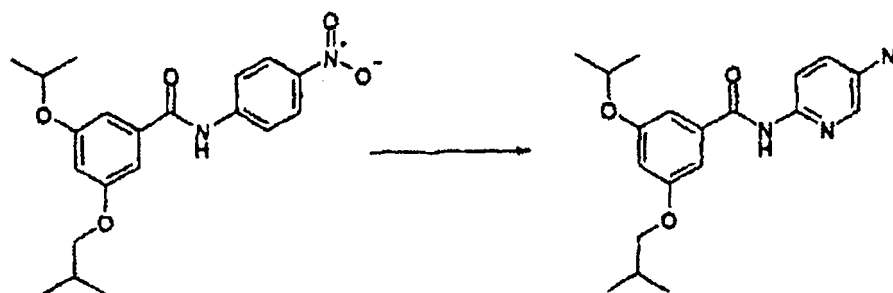
Ruta 6

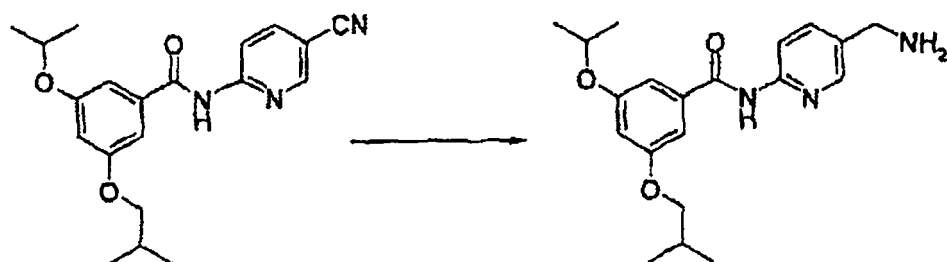
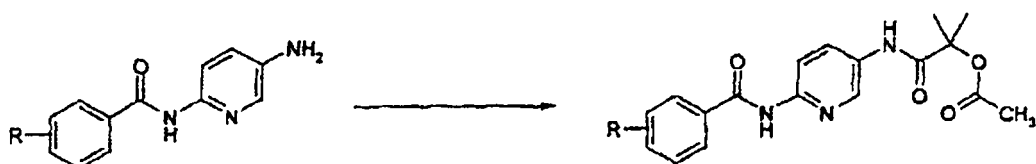
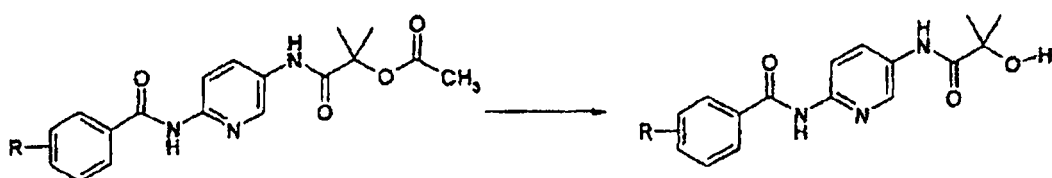


Ruta 7

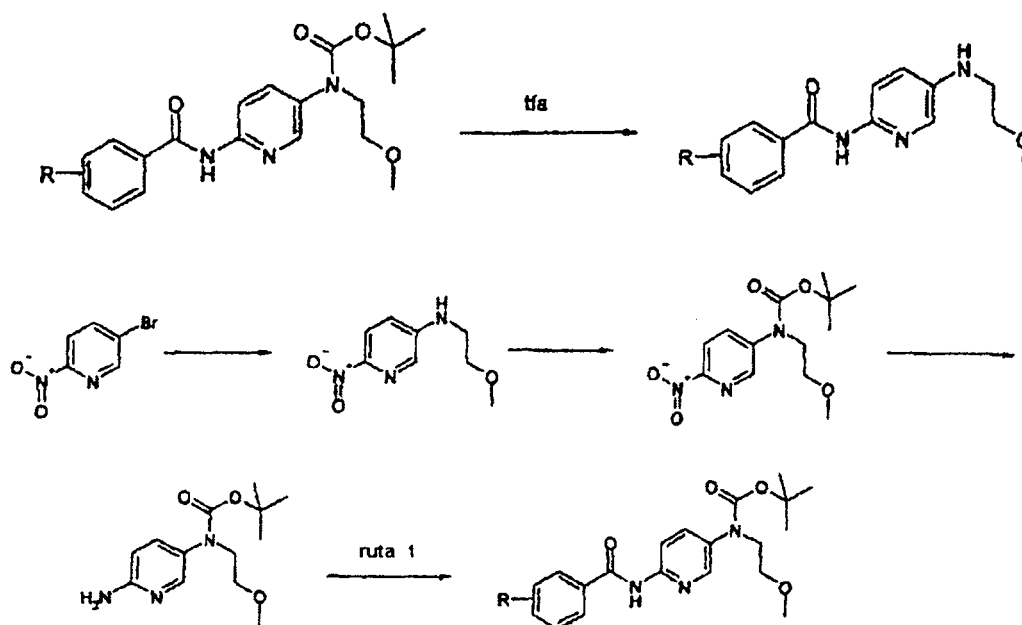


Ruta 7b:

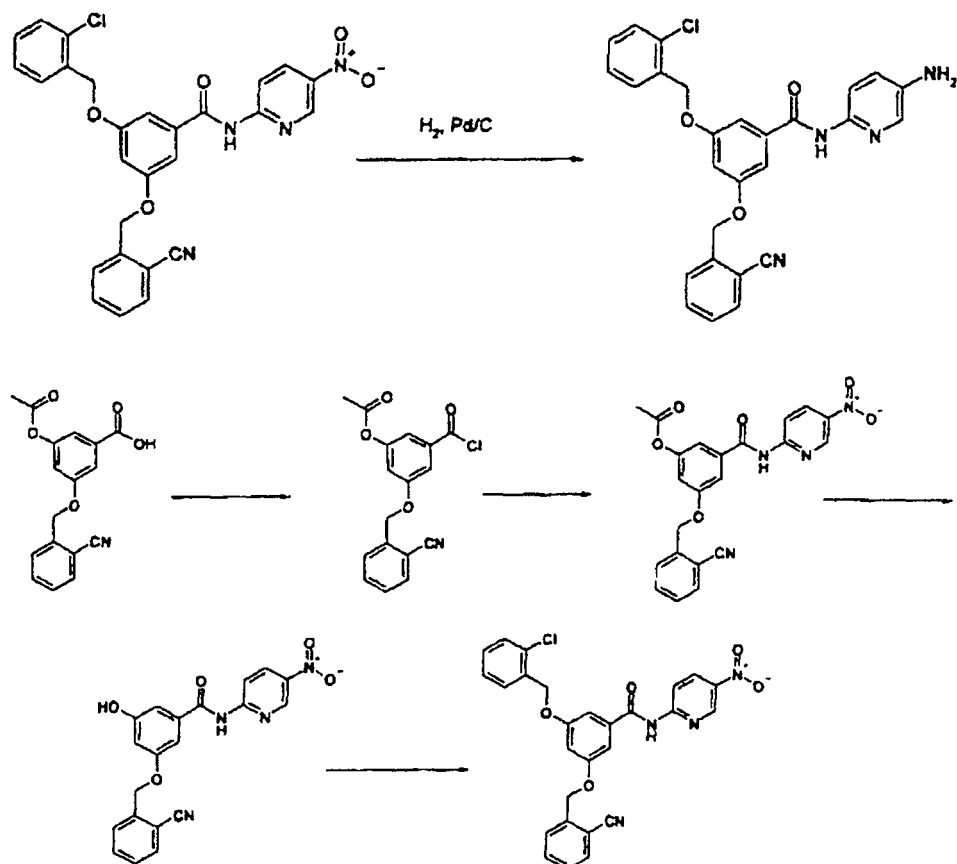


Ruta 7c:Ruta 8Ruta 9Ruta 10

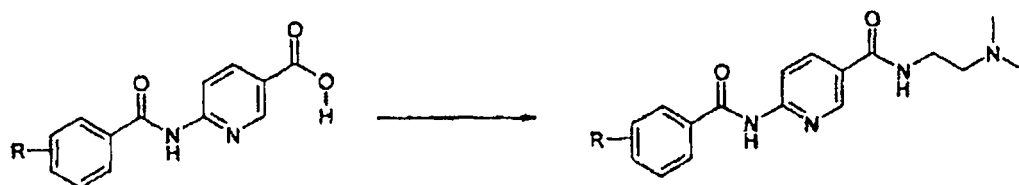
Ruta 11



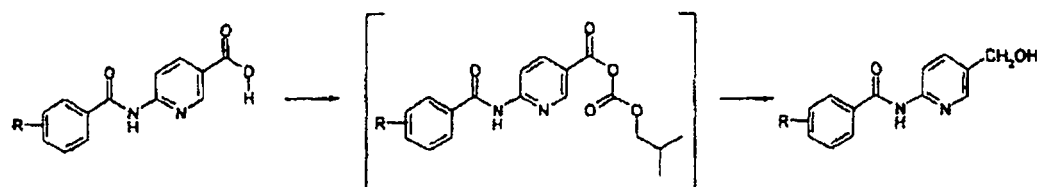
Ruta 12



Ruta 13



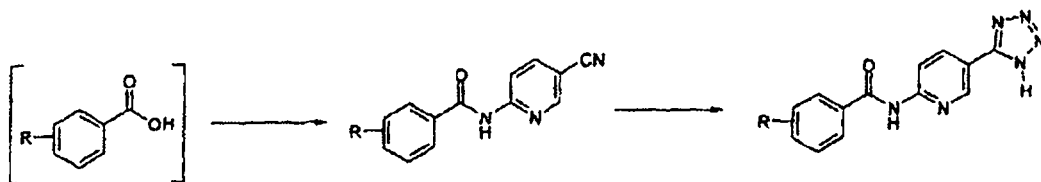
Ruta 14



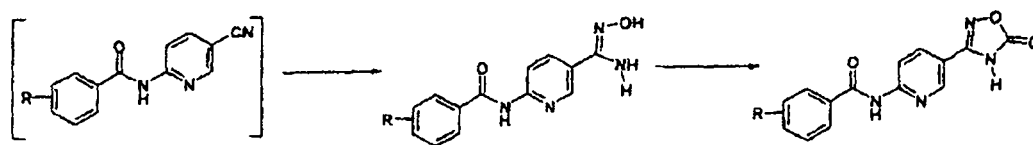
Ruta 15



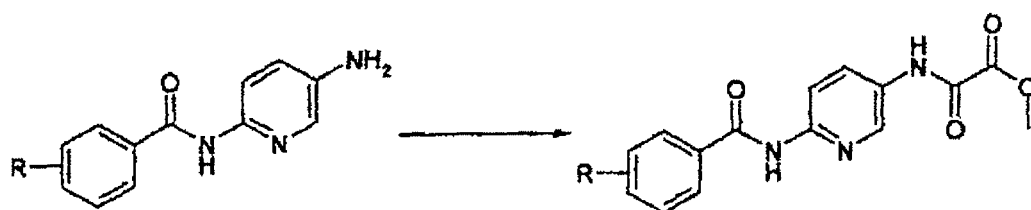
Ruta 16



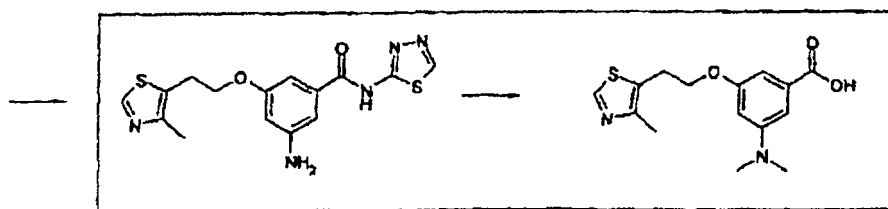
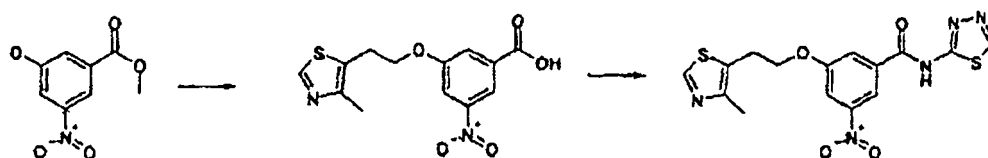
Ruta 17



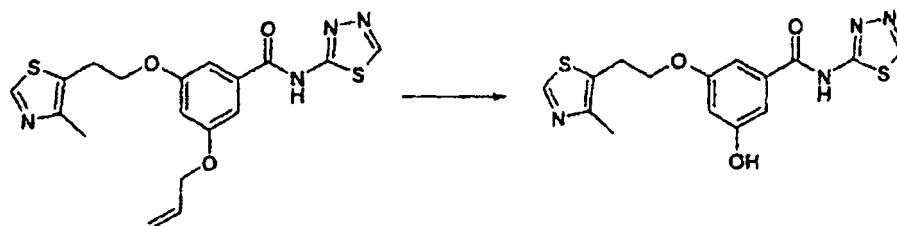
Ruta 18



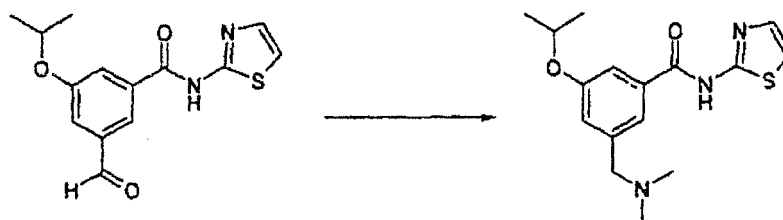
Ruta 19



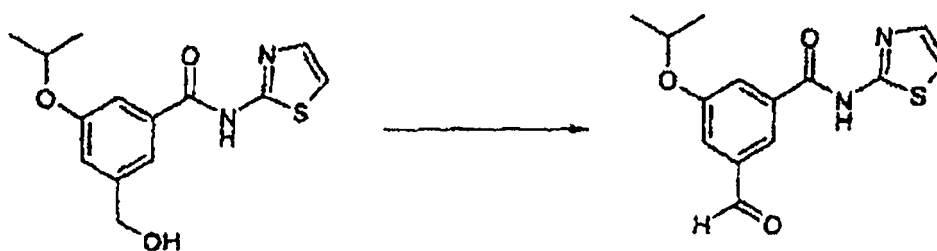
Ruta 20



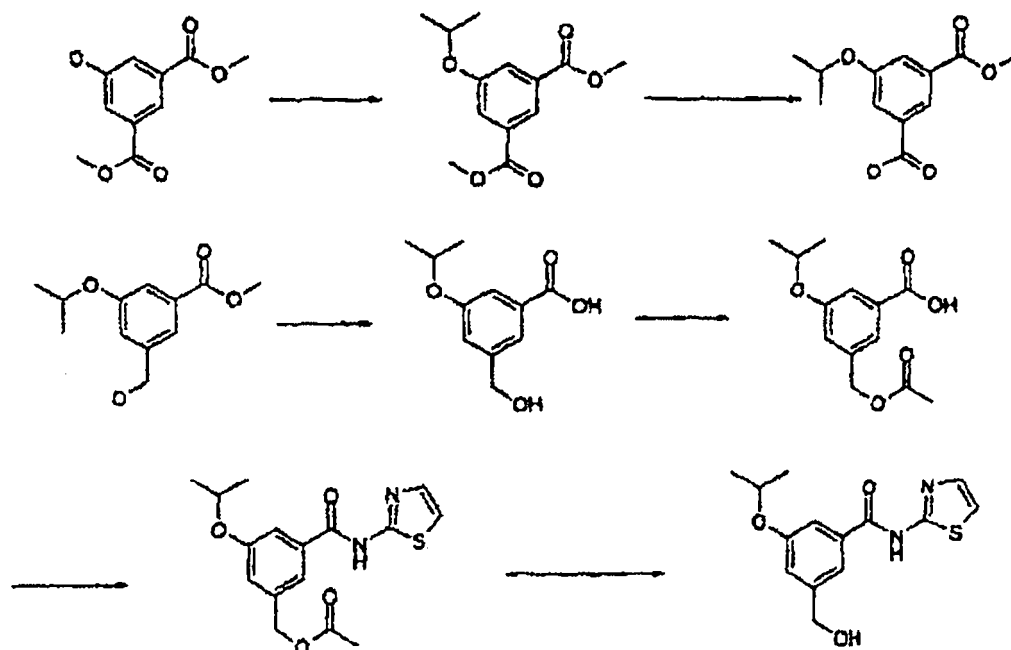
Ruta 21



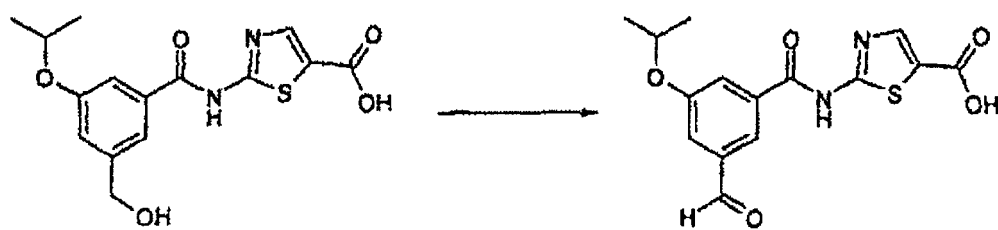
Ruta 22



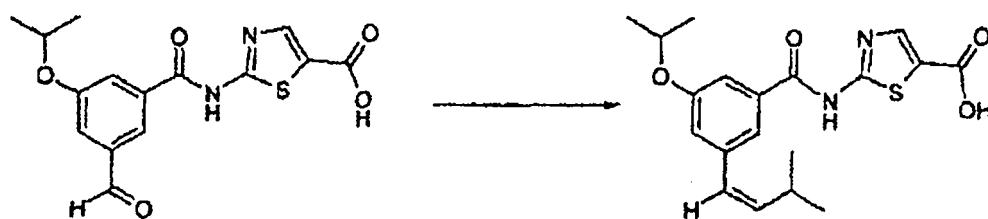
Ruta 23

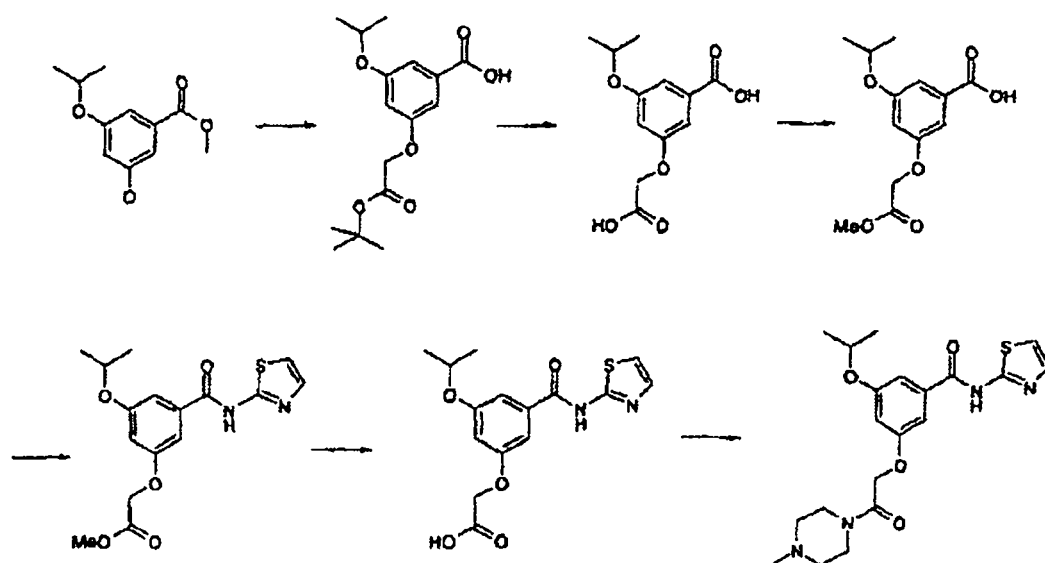
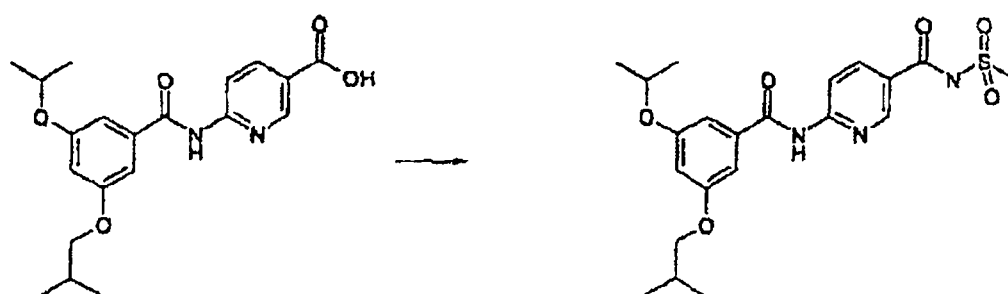
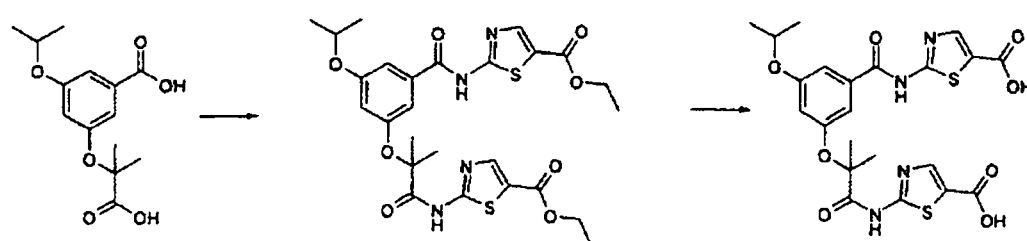


Ruta 24

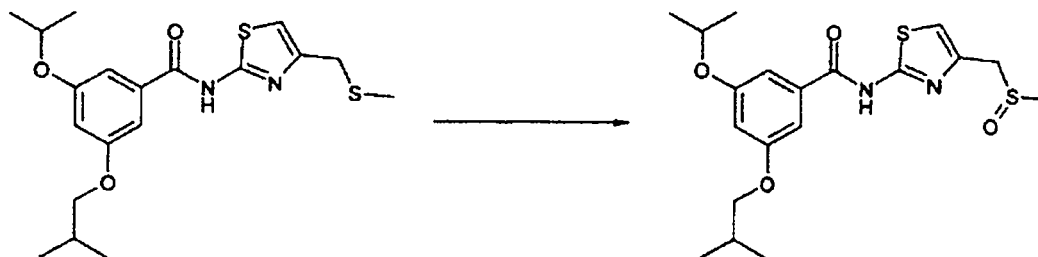


Ruta 25



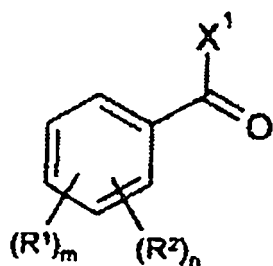
Ruta 26**Ruta 27****Ruta 28**

Ruta 29

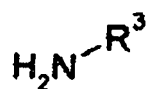


Como característica adicional de la invención, se proporcionan procedimientos para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I). Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IIIa) con un compuesto de Fórmula (IIIb),



Fórmula (IIIa)

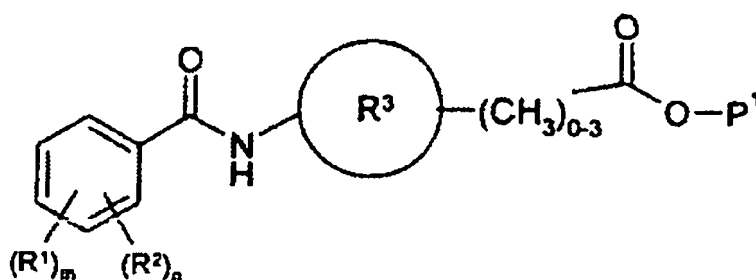


Fórmula (IIIb);

o

en las que X^1 es un grupo saliente,

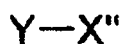
b) para compuestos de Fórmula (I) donde R^3 está sustituido con $-(CH_2)_{0-3}COOH$, la desprotección de un compuesto de Fórmula (IIIc),



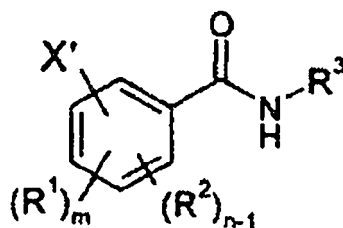
Fórmula (IIIc)

en la que P^1 es un grupo protector;

c) para compuestos de Fórmula (I) donde n es 1, 2, 3 ó 4, la reacción de un compuesto de Fórmula (IIIId) con un compuesto de Fórmula (IIIe),



Fórmula (IIIId)

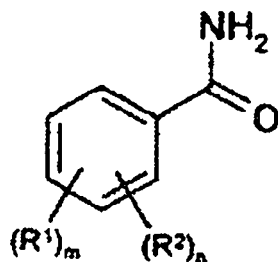


Fórmula (IIIe)

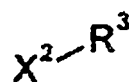
en las que X' y X'' comprenden grupos que, cuando se hacen reaccionar juntos, forman el grupo X;

d) para un compuesto de Fórmula (I) donde n es 1, 2, 3 ó 4 y X o X¹ es -SO-Z- o -SO₂-Z-, la oxidación de Fórmula (Ia) en la que X o X¹ es respectivamente -S-Z-;

e) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IIIIf) con un compuesto de Fórmula (IIIg),



Fórmula (IIIIf)



Fórmula (IIIg);

en la que X² es un grupo saliente;

y después, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
- ii) eliminar cualesquiera grupos protectores;
- iii) formar una sal, profármaco o solvato del mismo.

Las condiciones de reacción específicas para las reacciones anteriores son las siguientes:

Proceso a) - como se describe anteriormente para la Ruta 1);

Proceso b) - como se describe anteriormente para la Ruta 2);

Proceso c) - ejemplos de este proceso son los siguientes:

- (i) para formar un grupo en el que X es -O-Z-, X' es un grupo de fórmula HO-Z- y X'' es un grupo saliente (alternativamente, X' es un grupo de fórmula L²-Z- en la que L² es un grupo saliente y X'' es un grupo hidroxilo), los compuestos de Fórmula (IIIId) y (IIIe) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como DMF o THF, con una base tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio, a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 100°C, utilizando opcionalmente catálisis con metales, tales como paladio sobre carbón o yoduro cuproso;

- (ii) para formar un grupo en el que X es $N(R^6)-Z-$, X' es un grupo de fórmula $H-(R^6)N-Z-$ y X'' es un grupo saliente (alternativamente, X' es un grupo de fórmula L^2-Z- en la que L^2 es un grupo saliente y X'' es un grupo de fórmula $-N(R^6)-H$), los compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como THF, un alcohol o acetonitrilo, utilizando un agente reductor tal como ciano-borohidruro de sodio o trisacetoxiborohidruro de sodio a temperatura ambiente;
- (iii) para formar un grupo en el que X es $-SO_2N(R^6)-Z-$, X' es un grupo de fórmula $H-N(R^6)-Z-$ en la que L^2 es un grupo saliente, y X'' es un grupo sulfonilo activado, tal como un grupo de fórmula $-SO_2-Cl$, los compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno, THF o piridina, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a temperatura ambiente;
- (iv) para formar un grupo en el que X es $-N(R^6)SO_2-Z-$, X' es un grupo sulfonilo activado, tal como un grupo de fórmula $Cl-SO_2-Z-$, y X'' es un grupo de fórmula $-N(R^6)-L^2$ en la que L^2 es un grupo saliente, los compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno, THF o piridina, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a temperatura ambiente;
- (v) para formar un grupo en el que X es $-C(O)N(R^6)-Z-$, X' es un grupo de fórmula $H-N(R^6)-Z-$ en la que L^2 es un grupo saliente, y X'' es un grupo carbonilo activado, tal como un grupo de fórmula $-C(O)-Cl$, los compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como THF o cloruro de metileno, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a temperatura ambiente;
- (vi) para formar un grupo en el que X es $-N(R^6)C(O)-Z-$, X' es un grupo carbonilo activado tal como un grupo de fórmula $Cl-C(O)-Z-$, y X'' es un grupo de fórmula $-N(R^6)-L^2$ en la que L^2 es un grupo saliente, los compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como THF o cloruro de metileno, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a temperatura ambiente;
- (vii) para formar un grupo en el que X es $-CH=CH-Z-$, se puede utilizar una reacción de Wittig o una reacción de Wadsworth-Emmons Homer. Por ejemplo, X' termina en un grupo aldehído y $Y-X''$ es un derivado de fosfina de la fórmula $Y-C^--H-P^+PH_3$ que se pueden hacer reaccionar juntos en una base fuerte, tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio, en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

Proceso d) - La oxidación de un compuesto de Fórmula (I), en la que X o X^1 es $-S-Z-$, es bien conocida en la técnica, por ejemplo, la reacción con ácido metacloroperbenzoico (MCPBA) en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente. Si se utiliza un exceso de MCPBA, se obtiene un compuesto de Fórmula (I) en la que X es $-S(O_2)-$.

Proceso e) - La reacción de un compuesto de Fórmula (III f) con un compuesto de Fórmula (III g) se puede realizar en un disolvente polar, tal como DMF, o en un disolvente no polar, tal como THF, con una base fuerte, tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, utilizando opcionalmente catálisis con metales, tales como paladio sobre carbón o yoduro cuproso.

Durante el procedimiento de preparación, puede ser ventajoso usar un grupo protector para un grupo funcional de dentro de R^2 . Los grupos protectores se pueden eliminar mediante cualquier método conveniente, como se describe en la bibliografía, o conocido por el químico experto y que sea apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, seleccionándose dichos métodos de tal modo que efectúen la eliminación del grupo protector con una alteración mínima de los grupos situados en cualquier otro lugar de la molécula.

Por conveniencia, a continuación se dan ejemplos específicos de grupos protectores, en los cuales “inferior” significa que el grupo al que se aplica tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Debe entenderse que estos ejemplos no son exhaustivos. En los casos en que se den a continuación ejemplos específicos de métodos para la eliminación de grupos protectores, éstos son, asimismo, no exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no mencionados específicamente está por supuesto comprendido dentro del alcance de la invención.

Un grupo protector de carboxi puede ser el resto de un alcohol alifático o aralifático formador de éster, o de un silanol formador de éster (conteniendo dicho alcohol o silanol preferiblemente 1-20 átomos de carbono). Ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo (C1-12) de cadena lineal o ramificada (es decir, isopropilo, *t*-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (es decir, metoximetilo, etoximetilo, isobutoximetilo); grupos acilo-xi alifático inferior-alquilo inferior (es decir, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo);

grupos alcoxi inferior-carboniloxi-alquilo inferior (es decir, 1-metoxycarboniloxietilo, 1-etoxycarbonil-oxietilo); grupos aril-alquilo inferior (es decir, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, benzhidrido y ftalidilo); grupos tri (alquilo inferior)sililo (es decir, trimetilsililo y t-butildimetilsililo); grupos tri-(alquilo inferior)silil-alquilo inferior (es decir, trimetilsililetilo); y grupos alqueno (C2-6) (es decir, alilo y viniletilo).

Métodos particularmente apropiados para la eliminación de grupos protectores de carboxilo incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácidos, metales o enzimas.

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos alqueno inferior (es decir, alilo); grupos alcanoílo inferior (es decir, acetilo); grupos alcoxicarbonilo inferior (es decir, t-butoxicarbonilo); grupos alqueno inferior-oxycarbonilo (es decir, aliloxycarbonilo); grupos aril-alcoxicarbonilo inferior (es decir, benzoiloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, o-nitrobenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo); grupos tri-alquilo inferior/arilsililo (es decir, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo); grupos aril-alquilo inferior (es decir, grupos bencilo); y grupos tri-aril-alquilo inferior (es decir, trifenilmetilo).

Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen formilo, grupos aralquilo (es decir, bencilo y bencilo sustituido, es decir, p-metoxibencilo, nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-p-anisilmetilo y furilmetilo; alcoxicarbonilo inferior (es decir, t-butoxicarbonilo); alqueno inferior-oxycarbonilo (es decir, aliloxycarbonilo); grupos aril-alcoxicarbonilo inferior (es decir, benciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, o-nitrobenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo); trialkilsililo (es decir, trimetilsililo y t-butildimetilsililo); alquilideno (es decir, metilideno); bencilideno y grupos bencilideno sustituidos.

Métodos apropiados para eliminar grupos protectores de hidroxilo y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácidos, bases, metales o enzimas, o fotolíticamente para grupos tales como o-nitrobenciloxycarbonilo, o con iones fluoruro para grupos sililo.

Ejemplos de grupos protectores para grupos amida incluyen aralcoximetilo (es decir, benciloximetilo y benciloximetilo sustituido); alcoximetilo (es decir, metoximetilo y trimetilsililetoximetilo); tri-alquil/arilsililo (es decir, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo); tri-alquil/arilsililoximetilo (es decir, t-butildimetilsililoximetilo, t-butildifenilsililoximetilo); 4-alcoxi-fenilo (es decir, 4-metoxifenilo); 2,4-di(alcoxi)fenilo (es decir, 2,4-dimetoxifenilo); 4-alcoxi-bencilo (es decir, 4-metoxibencilo); 2,4-di(alcoxi)bencilo (por ejemplo, 2,4-di-(metoxi)bencilo); y alquil-enilo (es decir, alilo, but-1-enilo y vinilo sustituido, es decir, 2-fenilvinilo).

Pueden introducirse grupos aralcoximetilo en el grupo amida haciendo reaccionar este último grupo con el cloruro de aralcoximetilo apropiado, y se pueden eliminar mediante hidrogenación catalítica. Pueden introducirse grupos alcoximetilo, tri-alquil/arilsililo y tri-alquil/sililoximetilo haciendo reaccionar la amida con el cloruro apropiado, y eliminando con ácido o, en el caso de los grupos que contienen sililo, con iones fluoruro. Los grupos alcoxifenilo y alcoxibencilo se introducen convenientemente por arilación o alquilación con un haluro apropiado, y se eliminan por oxidación con nitrato cérico-amónico. Finalmente, los grupos alquil-enilo se pueden introducir haciendo reaccionar la amida con el aldehído apropiado, y pueden eliminarse con ácido.

Los ejemplos siguientes se dan con fines ilustrativos y no tienen por objeto limitar el alcance de esta Solicitud. Cada compuesto ilustrado representa un aspecto particular e independiente de la invención. En los ejemplos no limitantes que siguen, a no ser que se indique otra cosa:

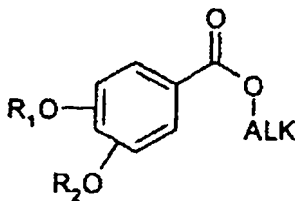
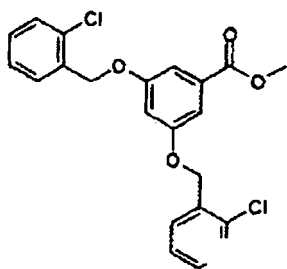
- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación giratoria *a vacío*, y los procedimientos de acabado se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales, tales como agentes secantes, por filtración;
- (ii) las operaciones se realizaron a la temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C, y en una atmósfera de gas inerte, tal como argón o nitrógeno;
- (iii) los rendimientos se dan únicamente para ilustración y no son necesariamente el máximo alcanzable;
- (iv) las estructuras de los productos finales de la Fórmula (I) se confirmaron por resonancia magnética nuclear (RMN) (generalmente de protón) y técnicas espectrales de masas; los valores del desplazamiento químico en la resonancia magnética de protón se midieron en la escala delta, y las multiplicidades de los picos se muestran según lo siguiente: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, ancho; q, cuartete; quin, quintete;
- (v) los intermedios no se caracterizaron totalmente por lo general, y la pureza se evaluó mediante cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), infrarrojo (IR) o análisis de RMN;
- (vi) la cromatografía se realizó sobre sílice (gel de sílice Merck 60, 0,040-0,063 mm, mallas 230-400); y
- (vii) los cartuchos Biotage hacen referencia a cartuchos de sílice pre-compactada (desde 40 g hasta 400 g), eluidos utilizando una bomba y sistema colector de fracciones Biotage; Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, Reino Unido.

Abreviaturas

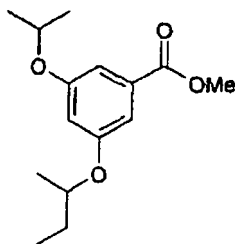
	ADDP	(azodicarbonil)dipiperidina;
5	DCM	diclorometano;
	DEAD	diazocarboxilato de dietilo;
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo;
10	DIPEA	diisopropiletilamina;
	DMSO	dimetilsulfóxido;
15	DMF	dimetilformamida;
	DtAD	azodicarboxilato de di-t-butilo;
	EDAC/EDC	hidrocloruro de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida;
20	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio;
	LCMS	cromatografía de líquidos/espectroscopia de masas MPLC cromatografía de líquidos de media presión;
25	TA	temperatura ambiente; y
	THF	tetrahidrofurano.

30 *Métodos Genéricos para alquilación de ésteres de mono- y di-hidroxibenzoato*

Los métodos de alquilación genéricos siguientes se citan en los Ejemplos que figuran a continuación.

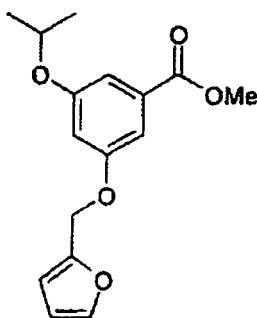
45 Método Genérico A - Síntesis de diéteres simétricos (R1 = R2)**Compuesto (a)**

60 Se disolvió 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (74,1 g, 0,44M) en dimetilformamida (400 ml), se añadió carbonato de potasio (152 g, 1,10M), se agitó durante 15 minutos, después se añadió cloruro de 2-clorobencilo (117 ml, 0,92M), y se calentó a 100°C en atmósfera de argón. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró *a vacío*, se diluyó con agua (800 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 600 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron *a vacío* para dar un aceite pardo que se trituroó con éter dietílico/isohexano para dar el compuesto (a) como un sólido blanquecino (195 g, 100%); RMN ¹H (d6-DMSO, valores δ): 3,81 (3H, s); 5,18 (4H, s), 6,98 (1H, m); 7,16 (1H, d); 7,36 (4H, m); 7,50 (2H, m); 7,58 (2H, m).

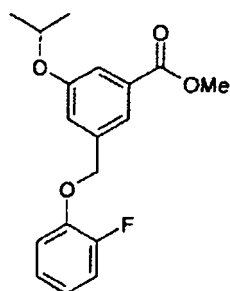
Método Genérico B - Síntesis de diéters asimétricos (R1 \neq R2)**Compuesto (b)**

Se disolvió 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (16,8 g, 0,1 mol) en dimetilformamida (180 ml), se añadió carbonato de potasio en polvo (27,6 g, 0,2 mol), seguido de 2-yodopropano (10 ml, 0,1 mol), y la suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar un aceite dorado pálido que se trituró con tolueno y se filtró para eliminar el éter de partida sin reaccionar. El filtrado se concentró *a vacío* y el residuo se cromatografió (cartuchos Biotage 2 x 90 g, eluyendo con isohexano que contenía acetato de etilo (10% v/v aumentando hasta 15% v/v) para dar 3-hidroxi-5-isopropiloxi-benzoato de metilo como un sólido incoloro (5,3 g, 25%); RMN ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 1,2 (6H, d); 3,8 (3H, s), 4,6 (1H, hept); 6,55 (1H, m); 6,85 (1H, m); 6,95 (1H, m); 9,8 (1H, s).

Se disolvió 3-hidroxi-5-isopropiloxi-benzoato de metilo (1,5 g, 7,2 mmol) en dimetilformamida (10 ml), se añadió carbonato de potasio (2,5 g, 18 mmol), seguido de 2-bromobutano (1,2 ml, 11 mmoles), y la suspensión resultante se agitó durante 7 horas a 80°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con hexano/acetato de etilo (1:1 v/v) y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró *a vacío* para dar un aceite incoloro que se cromatografió (columna ultrarrápida sobre sílice (20 g), eluyendo con isohexano que contenía acetato de etilo (5% v/v) para dar 3-(2-butiloxi)-5-isopropiloxi-benzoato de metilo como un aceite incoloro (1,06 g); RMN ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 0,9 (3H, t); 1,2 (3H, d+6H, d); 1,6 (2H, m); 3,85 (3H, s); 4,4 (1H, hept); 4,55 (1H, hept); 6,7 (1H, m); 7,0 (2H, m); m/z 267 (M+H) $^+$.

Método Genérico C - Síntesis de diéters asimétricos (R1 \neq R2):**Compuesto (c)**

Se disolvió 3-hidroxi-5-isopropiloxi-benzoato de metilo (0,5 g, 2,4 mmoles) en diclorometano (10 ml), y se enfrió a 0°C mientras se agitaba en atmósfera de argón; la disolución se trató sucesivamente con trifenilfosfina (soportada sobre Polymer, 1,19 g, 3,6 mmoles), alcohol furfurílico (0,23 ml, 2,7 mmoles) y azodicarboxilato de di-t-butilo (DtAD, 0,082 g, 3,5 mmoles), añadido gota a gota en diclorometano (4 ml), y la disolución resultante se agitó durante 1,5 horas. La reacción se monitorizó mediante hplc, y se añadieron reactivos adicionales hasta que se consumió el fenol de partida - los reactivos totales añadidos fueron trifenilfosfina (soportada sobre Polymer, 2,38 g, 3 eq.), alcohol furfurílico (0,53 ml, 2,5 eq.) y DtAD (1,64 g, 3 eq.). La mezcla de reacción se concentró *a vacío* y se purificó mediante cromatografía (columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con isohexano que contenía acetato de etilo (5% v/v) para dar 3-(2-furilmetoxi)-5-isopropiloxi-benzoato de metilo como un aceite incoloro (0,225 g); RMN ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 1,25 (6H, d); 3,85 (3H, s); 4,65 (1H, hept); 5,1 (2H, s); 6,45 (1H, m); 6,6 (1H, m); 6,85 (1H, m); 7,05 (1H, m); 7,15 (1H, m); 7,75 (1H, m).

Método Genérico D - Síntesis de diéters asimétricos:**Compuesto (d)**

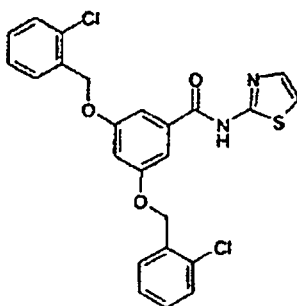
Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 0,74 ml, 3,7 mM) a (5-isopropoxi-3-metanol)-benzoato de metilo (0,56 g, 2,5 mM), trifenilfosfina (0,98 g, 3,7 mM) y 2-fluorofenol (0,24 ml, 2,7 mM) en DCM (40 ml), en argón a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se concentró, se purificó sobre gel de sílice (10-15% de EtOAc/isohehexano) y se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo pálido, que solidificó a alto vacío (0,71 g, 90%); RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,26 (d, 6H), 3,82 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

Los métodos genéricos anteriores se dan únicamente para ilustración; se apreciará que condiciones alternativas que pueden utilizarse opcionalmente incluyen: uso de disolventes alternativos (tales como acetona o tetrahidrofurano), estequiometrías de reactivos alternativas, temperaturas de reacción alternativas y métodos alternativos de purificación.

Todos los datos analíticos (RMN y/o MS) eran consistentes con las estructuras propuestas.

Ejemplo A

Ruta 1: 2-[3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzoil]amino]-tiazol

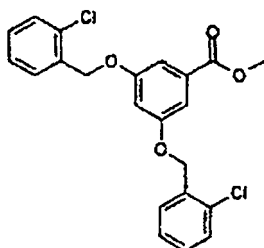


Se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA, 0,34 ml, 2,0 mM) y después N,N-dimetilaminopiridina (DMAP, 12 mg, 0,1 mM) a una disolución de 2-aminotiazol (0,10 g, 1,0 mM) y cloruro del ácido 3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoico (0,42 g, 1,0 mM) en diclorometano (10 ml), en argón a temperatura ambiente. Después de 80 min., la mezcla de reacción se filtró, se lavó con diclorometano y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,20 g, 41%); RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,24 (4H, s); 6,93 (1H, s); 7,26 (1H, d); 7,36-7,43 (6H, m), 7,50 (2H, m); 7,55 (1H, d); 7,61 (2H, m); 12,60 (1H, br s).

Condiciones alternativas que pueden utilizarse opcionalmente incluyen: uso de un disolvente alternativo, tal como tetrahidrofurano; uso de piridina como disolvente, con o sin la adición de DMAP o DIPEA; disolución del componente cloruro de ácido en el disolvente de elección, y adición del componente amina al mismo.

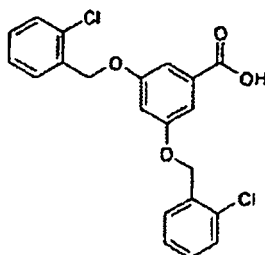
ES 2 308 609 T3

El material de partida requerido, cloruro del ácido 3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoico, compuesto (c), se preparó como sigue:



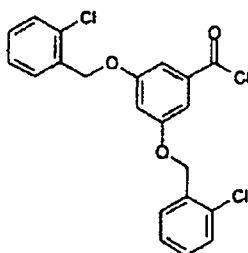
Compuesto (a)

Se disolvió 3,5-dihidroxi benzoato de metilo (74,1 g, 0,44M) en dimetilformamida (400 ml), se añadió carbonato de potasio (152 g, 1,10M), se agitó durante 15 min., se añadió después cloruro de 2-clorobencilo (117 ml, 0,92M) y se calentó a 100°C en atmósfera de argón. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró *a vacío*, se diluyó con agua (800 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 600 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar un aceite pardo que se trituró con éter dietílico/isohexano para dar el compuesto (a) como un sólido blanquecino (195 g, 100%); RMN ¹H (d₆-DMSO, valores δ): 3,81 (3H, s); 5,18 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,16 (1H, d); 7,36 (4H, m); 7,50 (2H, m); 7,58 (2H, m).



Compuesto (b)

Se añadió hidróxido de sodio 2M (700 ml, 1,40M) a una disolución de compuesto (a), 3,5-di-(2-clorobenciloxi) benzoato de metilo (195 g, 0,45M) en metanol (600 ml)/tetrahidrofurano (150 ml), y se agitó durante 6 horas a 55°C. Las sustancias orgánicas se separaron después *a vacío*, se acidificaron a pH 3-4 con ácido clorhídrico concentrado, se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a alto vacío a 60°C. Se obtuvo el compuesto (b) como un sólido incoloro (.2/3 NaCl) (199 g, 100%); RMN ¹H (d₆-DMSO, valores δ): 5,18 (4H, s); 6,93 (1H, m); 7,15 (1H, d); 7,37 (4H, m); 7,49 (2H, m); 7,58 (2H, m).



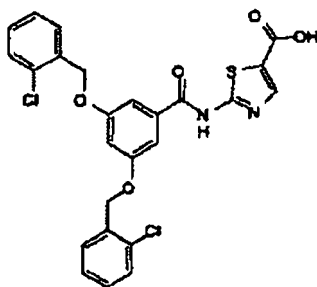
Compuesto (c)

ES 2 308 609 T3

Se añadió cloruro de oxalilo (7,91 ml, 91 mM) a una suspensión de compuesto (b), ácido 3,5-di-(2-clorobenciloxi) benzoico.2/3NaCl (18,3 g, 45,4 mM) en diclorometano (500 ml) que contenía dimetilformamida (4 gotas), en argón a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se filtró en argón, se concentró *a vacío* y se destiló después azeotrópicamente con tolueno (2x) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (17,5 g, 100%); RMN ¹H (d₆-DMSO, valores δ): 5,18 (4H, s); 6,94 (1H, m); 7,16 (1H, d); 7,35 (4H, m); 7,50 (2H, m); 7,58 (2H, m).

Ejemplo B

Ruta 2a: Ácido 2-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoil]-aminotiazol-5-carboxílico

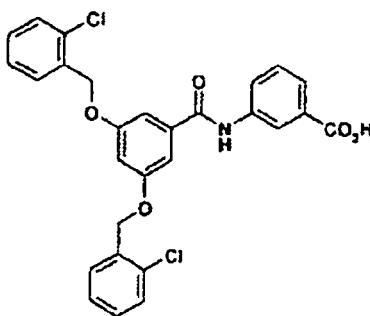


Se trató una disolución de 2-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoil]-aminotiazol-5-carboxilato de etilo (158 mg, 0,28 mmoles) en THF (2 ml) con una disolución de hidróxido de sodio (0,57 ml de 2M, 1,4 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 40-50°C, hasta que se obtuvo la hidrólisis completa (con monitorización por tlc, tiempo de reacción aproximado 2 horas). La disolución resultante se enfrió, se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó a pH 1 utilizando HCl conc. El precipitado así formado se separó por filtración, se lavó (agua) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido incoloro, 130 mg, RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 5,25 (4H, s); 7,0 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1H, d).

El material de partida requerido se preparó mediante una ruta análoga a la dada en el Ejemplo A.

Ejemplo C

Ruta 2b: Ácido [3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoil]amino-benceno-3-carboxílico

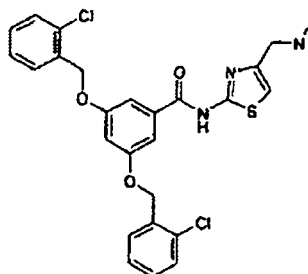


Se trató una suspensión de [3,5-di-2-clorobenciloxi)benzoil]-aminobenceno-3-carboxilato de metilo (455 mg, 1,04 mmol) en THF con una disolución de hidróxido de sodio (0,85 ml de 2M, 1,7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, con monitorización mediante tlc. Se realizaron adiciones de metanol (3 gotas) y adiciones ulteriores de disolución de hidróxido de sodio (2 x 0,85 ml de 2M, 3,4 mmoles), hasta que se obtuvo la hidrólisis completa. La disolución resultante se diluyó con agua (30 ml) y se acidificó a pH 1 (HCl 2M); el precipitado así formado se separó por filtración, se lavó (agua) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido incoloro, 328 mg, RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 5,25 (4H, s); 7,0 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1H, d).

El material de partida de éster metílico requerido se preparó mediante un método análogo al dado en el Ejemplo A.

Ejemplo D

Ruta 3: 2-[3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzoil]-amino-4-metil-aminometil-tiazol

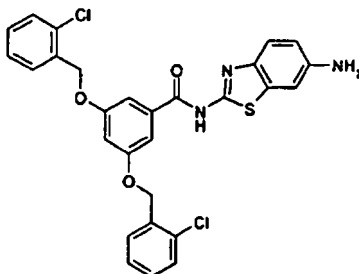


Se disolvió 2-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoil]-(amino)-4-clorometiltiazol (56 mg, 0,10 mM) en metilamina al 33% en alcohol desnaturalizado (4 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *a vacío*, se trituroó con metanol, se filtró y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (30 mg, 57%); RMN ¹H (d6-DMSO, valores δ): 2,63 (3H, m); 4,16 (2H, m); 5,24 (4H, s); 6,99 (1H, s); 7,38-7,44 (7H, m); 7,52 (2H, m); 7,62 (2H, m); 9,06 (1H, br s); 12,75 (1H, br s).

Se preparó 2-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoil]-amino]-4-clorometiltiazol a partir de cloruro de 3,5-di-(2-clorobenciloxi)-benzoílo (preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo A) y 2-amino-4-clorometil-tiazol (JACS, 1946, 68, 2155; preparado mediante la Ruta 1 descrita en el Ejemplo A).

Ejemplo E

Ruta 4: 2-[3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzoil]amino]-6-aminobenzotiazol

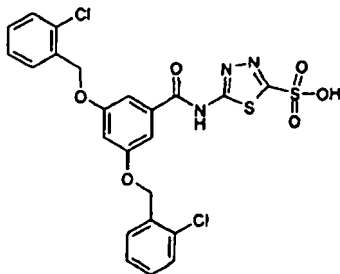


Se disolvió 2-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoil]-amino]-6-nitrobenzotiazol (235 mg, 0,40 mM) en acetato de etilo (40 ml), etanol (20 ml) y dimetilformamida (5 ml). Se añadió paladio al 5% sobre carbono (46 mg) en atmósfera de argón, y a continuación se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, se concentró *a vacío* y se trituroó con metanol para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (140 mg, 63%); RMN ¹H (d6-DMSO, valores δ): 5,19 (2H, br s); 5,23 (4H, s); 6,72 (1H, dd); 6,93 (1H, m); 7,03 (1H, m); 7,35-7,44 (7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,46 (1H, br s).

Se preparó 2-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoil]-amino]-6-nitrobenzotiazol a partir de cloruro de 3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoílo (preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo A) y 2-amino-6-nitrobenzotiazol (preparada mediante la Ruta 1 descrita en el Ejemplo A). RMN ¹H (d6-DMSO, valores δ): 5,27 (4H, s); 7,03 (1H, s); 7,38-7,46 (4H, m); 7,49-7,55 (4H, m); 7,65 (2H, m); 7,93 (1H, d); 8,30 (1H, dd); 9,09 (1H, m); 13,28 (1H, br s).

Ejemplo F

Ruta 5: Ácido 5-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoyl]amino]-[1,3,4]tiadiazol-2-sulfónico

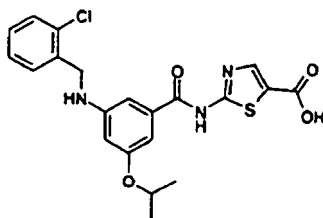


Se suspendió 5-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoyl]-amino]-[1,3,4]tiadiazol-2-tiol (200 mg, 0,38 mM) en NaOH 2M (5 ml), se enfrió (baño de hielo) y se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,16 ml, 1,54 mM), y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 40 horas, se filtró la mezcla de reacción, se lavó con agua y después con metanol, y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (122 mg, 57%); RMN ¹H (d₆-DMSO, valores δ): 5,20 (4H, s); 6,68 (1H, m); 7,37 (4H, m); 7,45 (2H, m); 7,50 (2H, m); 7,62 (2H, m). MS (M-H⁺)⁻ 564, 566.

Se preparó 5-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoyl]-amino]-[1,3,4]tiadiazol-2-tiol a partir de cloruro de 3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoílo y 5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-tiol (Maybridge) mediante la Ruta 1 como se describe en el Ejemplo A. RMN ¹H (d₆-DMSO, valores δ): 5,21 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,34-7,40 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,59 (2H, m). MS (M-H⁺)⁻ 516, 518.

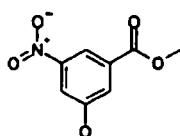
Ejemplo G

Ruta 6: Ácido 2-[(3-isopropoxi-5-(2-clorobencilamino)-benzoyl)amino]-5-tiazolcarboxílico



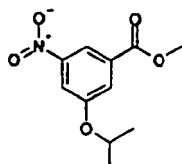
Se añadió 2-clorobenzaldehído (0,012 ml, 0,11 mM) a ácido 2-[(3-isopropoxi-5-aminobenzoyl)amino]-5-tiazolcarboxílico (29 mg, 0,09 mM) y tamices moleculares 4A (90 mg) en metanol en atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió cianoborohidruro de sodio (7 mg, 0,11 mM), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción, se concentró *a vacío*, se agitó el residuo con agua y se extrajo después con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (22 mg, 55%); RMN ¹H (d₆-DMSO, valores δ): 1,22 (6H, d); 4,36 (2H, m); 4,58 (1H, m); 6,24 (1H, s); 6,47 (1H, m); 6,84 (2H, m); 7,26 (3H, m); 7,37 (2H, m); 7,45 (1H, M); 7,76 (1H, br s). MS [M-CO₂H]⁻ 400, 402.

El ácido 2-[(3-isopropoxi-5-aminobenzoyl)amino]-5-tiazolcarboxílico se preparó como sigue:

**Compuesto (d)**

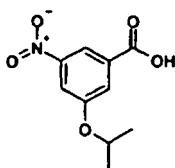
ES 2 308 609 T3

Se disolvió ácido 3-nitro-5-hidroxi-benzoico (6,1 g, 33,3 mM) en metanol (150 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,0 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró *a vacío*, se añadió cuidadosamente hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (60 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (80 ml), y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *a vacío* para dar el compuesto (d) como un sólido amarillo pálido (6,0 g, 91%); RMN ¹H (d6-DMSO, valores δ): 3,85 (3H, s); 7,67 (1H, m); 7,75 (1H, m); 8,05 (1H, m); 10,88 (1H, br s).



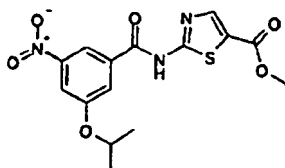
Compuesto (e)

Se añadió 2-yodopropano (0,54 ml, 5,4 mM) a una disolución de 3-nitro-5-hidroxi-benzoato de metilo (1,06 g, 5,4 mM) y carbonato de potasio (1,12 g, 8,1 mM) en dimetilformamida (15 ml), en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora, se añadió después 2-yodopropano adicional (0,32 ml, 3,2 mM), y se continuó el calentamiento durante una hora más. La mezcla de reacción se concentró después *a vacío*, y se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (40 ml), y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró *a vacío* para dar el compuesto (e) como un aceite pardo movable; RMN ¹H (d6-DMSO, valores δ): 1,30 (6H, s); 3,90 (3H, s); 4,84 (1H, m); 7,76 (1H, m); 7,89 (1H, m); 8,16 (1H, m).



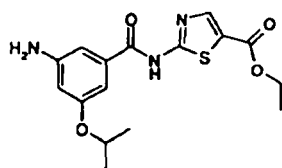
Compuesto (f)

Se añadió hidróxido de sodio 2M (12,3 ml, 24,7 mM) a una disolución de ácido metil-(3-nitro-5-isopropoxi)-benzoico (1,18 g, 4,9 mM) en metanol (60 ml) y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después *a vacío*, se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M, se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a alto vacío sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto (f) como un sólido blanquecino (1,04 g, 94%); RMN ¹H (d6-DMSO, valores δ): 1,30 (6H, s); 4,81 (1H, m); 7,74 (1H, m); 7,85 (1H, m); 8,14 (1H, m). MS (M-H⁺)⁻ 224.

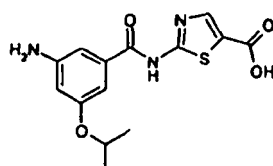


Compuesto (g)

Se añadió cloruro de oxalilo (0,75 ml, 8,6 mM) a ácido 3-nitro-5-isopropoxi-benzoico (1,03 g, 4,3 mM) en diclorometano (50 ml) que contenía dimetilformamida (2 gotas), en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró *a vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar un aceite anaranjado que se disolvió en diclorometano (40 ml). Se añadieron 2-aminotiazol-5-carboxilato de etilo (0,89 g, 5,1 mM), diisopropiletilamina (1,77 g, 10,3 mM) y N,N-dimetilaminopiridina (50 mg, 0,43 mM), y se agitó durante 1 hora en atmósfera de argón. Después de esto, la mezcla de reacción se concentró *a vacío* y el residuo pardo pálido se purificó luego sobre gel de sílice utilizando 15 a 20% de acetato de etilo/isohehexano como eluyente. Se obtuvo el compuesto (g) como un sólido amarillo pálido (1,56 g, 92%); RMN ¹H (d6-DMSO, valores δ): 1,32 (6H, d); 4,88 (1H, m); 7,87 (1H, s); 8,05 (1H, s); 8,14 (1H, s); 8,45 (1H, s).

**Compuesto (h)**

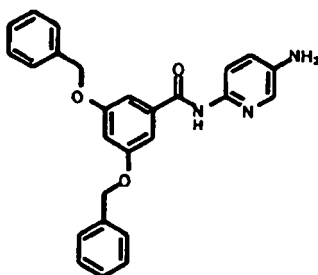
Se añadió paladio al 10% sobre carbono (20 mg) en atmósfera de argón a una disolución de 2-[(3-isopropoxi-5-nitro)benzoilamino]-5-tiazolcarboxilato de etilo (209 mg, 0,53 mM) en acetato de etilo (35 ml). Se introdujo hidrógeno gaseoso, y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente durante 18 h antes de filtrar a través de Celita y concentrar *a vacío* para dar el compuesto (h) como un sólido amarillo pálido (160 mg, 83%); RMN ¹H (d₆-DMSO, valores δ): 1,25 (6H, d); 1,29 (3H, t); 4,28 (2H, q); 4,58 (1H, m), 5,31 (2H, br s); 6,33 (1H, m); 6,81 (1H, m); 6,87 (1H, s); 8,17 (1H, s).

**Compuesto (k)**

Se añadió hidróxido de sodio 2M (0,3 ml, 0,57 mM) a una disolución de 2-[(3-isopropoxi-5-amino)benzoilamino]-5-tiazolcarboxilato de etilo (40 mg, 0,11 mM) en tetrahidrofurano (1,2 ml)/metanol (0,5 ml), y se calentó a 50°C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró después *a vacío*, se acidificó a pH 4-5 con ácido clorhídrico 2M, se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a alto vacío sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto (k) como un sólido rojo-pardo (35 mg, 100%); RMN ¹H (d₆-DMSO, valores δ): 1,27 (6H, d); 4,63 (1H, m); 6,58 (1H, s); 7,05 (1H, s); 7,16 (1H, s); 8,14 (1H, s).

Ejemplo H

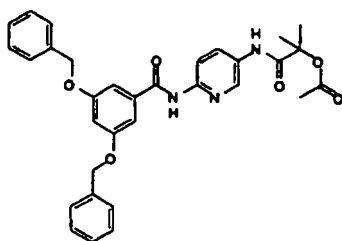
Ruta 7: 2-[(3,5-Dibenciloxibenzoil)amino]-5-aminopiridina



A una disolución agitada de 2-[(3,5-dibenciloxi-benzoil)amino]-5-nitropiridina (910 mg) en DMF (6 ml) se añadió polvo de cinc (1300 mg) y una disolución de cloruro férrico hexahidratado (1700 mg) en agua (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante tres horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua (50 ml) y con salmuera (50 ml), y se secó sobre MgSO₄, y se eliminó después el material volátil mediante evaporación para dejar un sólido, que se secó a alto vacío durante 24 horas a 100°C para dar el compuesto del título (518 mg) como un sólido, RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 5,17 (m, 6H), 6,80 (s, 1H); 7,00 (d, 1H), 7,26 a 7,46 (m, 12H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 10,28 (br s, 1H). MS ES⁺ 426,52 (M+H)⁺.

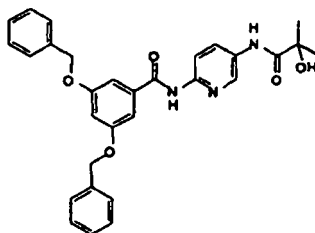
El material de partida 6-[(3,5-dibenciloxibenzoil)-amino]-3-nitropiridina requerido se preparó mediante un método análogo al dado en el Ejemplo A (Ruta 1) a partir de 2-amino-5-nitropiridina; RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 5,18 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,29-7,50 (m, 12H), 8,42 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 11,46 (br s, 1H). MS ES⁺ 456,12 (M+H)⁺.

Ejemplo I

Ruta 8: *N*-{6-[3,5-Dibenciloxibenzoil)amino]-piridin-3-il}-2-acetoxi-2-metil-propionamida

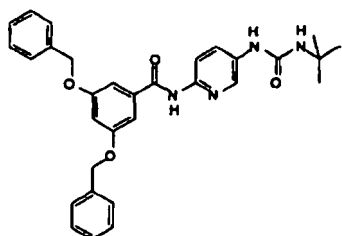
A una disolución agitada de 2-[(3,5-dibenciloxi-benzoil)amino]-5-aminopiridina (200 mg) en THF (2 ml) y piridina (2 ml) se añadió una disolución de cloruro de 2-acetoxiisobutirilo (98 mg) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminaron las materias volátiles por evaporación. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (25 ml) y con salmuera (25 ml), y se secó sobre MgSO_4 . Las materias volátiles se eliminaron por evaporación para dejar una goma que se trituyó en éter para dar el compuesto del título (211 mg) como un sólido, RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,55 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 5,18 (s, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,29 a 7,50 (m, 12H), 7,98 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,72 (s, 1H). MS ES^- 552,22 (M-H) $^-$.

Ejemplo J

Ruta 9: *N*-{6-[3,5-Dibenciloxibenzoil)amino]-piridin-3-il}-2-hidroxi-2-metilpropionamida

A una suspensión agitada de *N*-{6-[3,5-dibenciloxi-benzoil)amino]-piridin-3-il}-2-acetoxi-2-metil-propionamida (158 mg) en metanol (10 ml) se añadió una disolución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (30 mg) en agua (1 ml) y THF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se eliminaron las materias volátiles por evaporación. Se añadió agua al residuo (10 ml). Se acidificó con ácido clorhídrico 2M. El precipitado se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (120 mg) como un sólido, RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,35 (s, 6H), 5,18 (s, 4H), 6,88 (s, 1H), 7,28 a 7,48 (m, 12H), 8,08 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). MS ES^+ 512,16 (M+H) $^+$.

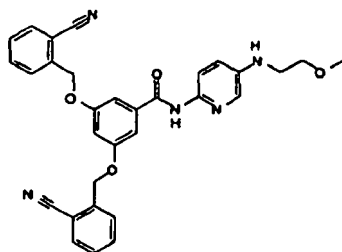
Ejemplo K

Ruta 10: 3,5-Dibenciloxi-*N*-(5-[(*terc*-butilamino)-carbon-il]amino)piridin-2-il)benzamida

Una disolución de *terc*-butil-isocianato (51 mg) en THF (5 ml) se trató con 2-[(3,5-dibenciloxibenzoil)-amino]-5-aminopiridina (212 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió más *terc*-butil-isocianato (0,34 ml), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 días más. Se eliminaron las materias volátiles por evaporación y el residuo se trituyó en metanol para dar el compuesto del título (159 mg) como un sólido, RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,30 (s, 9H), 5,18 (s, 4H), 6,09 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,32 a 7,50 (m, 12H), 7,78 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 10,65 (s, 1H). MS ES^+ 525,61 (M+H) $^+$.

Ejemplo L

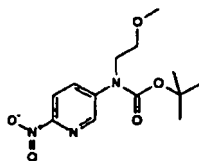
Ruta 11: 3,5-Di(2-cianobenciloxi)-N-[5-[(2-metoxietil)-amino]piridin-2-il]benzamida



A una disolución agitada de 6-({3,5-di(2-cianobencil-oxi)benzoil})amino)piridin-3-il(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo (237 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se eliminaron las materias volátiles por evaporación. El residuo se diluyó en DCM (100 ml), se lavó con hidróxido de sodio 2M (50 ml) y con salmuera (50 ml), y se secó sobre MgSO₄. Se eliminaron las materias volátiles por evaporación para dar el compuesto del título (190 mg) como una espuma, RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 3,22 (t, 2H), 3,28 (2, 3H), 3,50 (t, 2H), 5,31 (s, 4H), 6,92 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (m, 5H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 10,49 (br s, 1H). MS ES⁺ 534,41 (M+H)⁺.

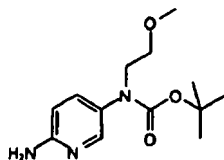
Los materiales de partida requeridos se prepararon como sigue:

Preparación de 2-nitropiridin-5-il(2-metoxietil)carbamato de tert-butilo



A una suspensión de Cs₂CO₃ (1430 mg) en tolueno se añadió 2-nitro-5-bromopiridina (406 mg), Pd(Ac)₂ (44 mg), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (322 mg) y 2-metoxietil-amina (0,26 ml). La mezcla se agitó a 85°C, en nitrógeno, durante 16 horas. Se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se filtró a través de un taco de Celita. Se eliminaron las materias volátiles por evaporación, y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, se eluyó con acetato de etilo al 50-100% en hexano para dar un sólido que se añadió a una disolución de bicarbonato de di-*tert*-butilo (436 mg) y N-dimetil-aminopiridina (cat) en THF (10 ml). La disolución se agitó durante 14 horas a 75°C. Se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se eliminaron después las materias volátiles por evaporación. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), con salmuera (50 ml), y se secó sobre MgSO₄. Las materias volátiles se eliminaron por evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20-40% en hexano para dar el compuesto del título (359 mg) como una goma, RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,49 (s, 9H), 3,33 (s, 6H), 3,62 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 8,06 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,65 (s, 1H). MS ES⁺ 298,35 (M+H)⁺.

Preparación de 2-aminopiridin-5-il(2-metoxietil)carbamato de tert-butilo

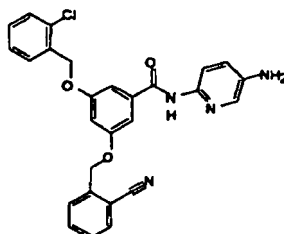


A una disolución de 2-(6-nitropiridin-3-il)-4-metoxibutanoato de *tert*-butilo (350 mg) en etanol (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (100 mg). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en hidrógeno. Se filtró a través de Celita y se eliminaron entonces las materias volátiles por evaporación para dar el compuesto del título (299 mg) como un sólido, RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,32 (br s, 9H), 3,18 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,37 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H). MS ES⁺ 268,34 (M+H)⁺.

ES 2 308 609 T3

Ejemplo M

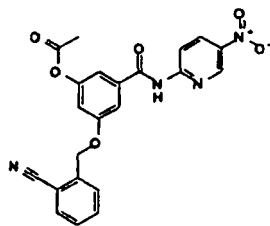
Ruta 12: *N*-(5-Aminopiridin-2-il)-3-[(2-clorobencil)oxi]-5-[(2-cianobencil)oxi]benzamida



El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-clorobencil)oxi]-5-[(2-ciano-bencil)oxi]benzamida utilizando un método similar al descrito en la Ruta 7.

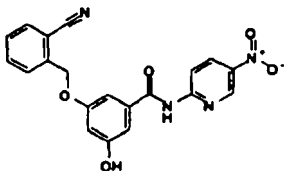
Los materiales de partida requeridos se prepararon como sigue:

Preparación de acetato de 3-[(5-nitropiridin-2-il)-amino]carbonil}-5-[(2-cianobencil)oxi]fenilo

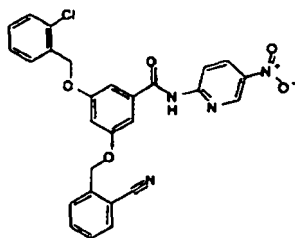


A una disolución agitada de ácido 3-acetoxi, 5-(2-cianobenciloxi)benzoico (8760 mg) en THF (100 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (3,6 ml) y DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Las materias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se disolvió en una mezcla de THF (60 ml) y piridina (40 ml). Se añadió 2-amino-5-nitropiridina (3919 mg). La mezcla agitada se calentó a 55°C durante 16 horas. Las materias volátiles se eliminaron por evaporación para dejar una goma que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice y se eluyó con acetato de etilo al 1-5% en hexano para dar el compuesto del título (6200 mg) como un sólido, RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,29 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,65 (dm, 1H), 9,21 (m, 1H), 11,57 (s, 1H). MS ES⁺ 433,48 (M+H)⁺.

Preparación de N-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-ciano-bencil)oxi]-5-hidroxibenzamida



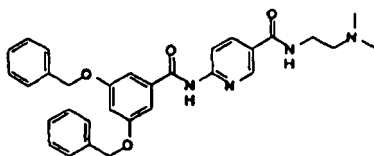
Una suspensión de acetato de 3-[(5-nitropiridin-2-il)amino]carbonil}-5-[(2-cianobencil)oxi]fenilo (5710 mg) en THF (35 ml) se trató con NaOMe al 25% en metanol (6 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se acidificó con ácido clorhídrico 2M (25 ml), y se extrajo después con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó con agua (50 ml) y con salmuera (50 ml), y se secó sobre MgSO₄. Las materias volátiles se eliminaron por evaporación para dar un sólido. Se lavó éste con metanol caliente para dar el compuesto del título (4358 mg) como un sólido, LCMS rt = 2,38 min (90,5%). ES⁺ 391,45 (M+H)⁺.

Preparación de *N*-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-cloro-bencil)oxi]-5-[(2-cianobencil)oxi]benzamida

Una disolución de *N*-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-ciano-bencil)oxi]-5-hidroxibenzamida (195 mg) en DMF (3 ml) se trató con Ag_2CO_3 (165 mg) y bromuro de 2-clorobencilo (0,073 ml). Se calentó a 85°C y se agitó durante 17 horas en nitrógeno. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (25 ml). Se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (25 ml), y se secó sobre MgSO_4 . Las materias volátiles se eliminaron por evaporación para dar un sólido que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-5% en diclorometano para dar el compuesto del título (43 mg) como un sólido, RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,20 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,57 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,50 (s, 1H). LCMS tr = 3,27 min (97,4%), ES^+ 515,50 (M+H) $^+$.

Ejemplo N

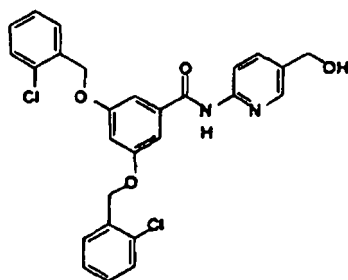
Ruta 13: 6-[[3,5-Di-(benciloxi)benzoil]amino]-*N*-[2-(di-metilamino)etil]nicotinamida



Se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA, 0,23 ml, 1,3 mM), y a continuación 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 126 mg, 0,66 mM) a una disolución de 2-dimetilaminoetilamina (0,57 ml, 0,53 mM) y ácido 6-[[3,5-di-(benciloxi)benzoil]amino]nicotínico (0,20 mg, 0,44 mM) en diclorometano (10 ml) en argón a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se evaporó *a vacío* y se cromatografió después sobre SiO_2 utilizando una elución en gradiente de metanol al 10 hasta 25% en diclorometano. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para dar un sólido de color crema (0,052 g, 25%); RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,67 (6H, s); 3,11 (2H, m); 3,62 (2H, m); 5,18 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,27-7,52 (12H, br m); 8,18-8,36 (2H, m); 8,90 (1H, s); 10,20 (1H, br s).

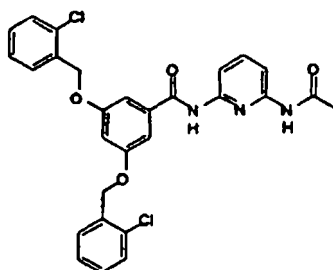
Ejemplo O

Ruta 14: 2-[3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzoilamino]-5-hidroximetil]piridina



A una disolución fría (-15°C) de ácido 2-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoil]amino]piridina-5-carboxílico (305 mg, 0,59 mmol) en dimetoxietano (5 ml) se añadieron 4-metil-morfolina (80 μl , 1 eq.) y cloroformiato de isobutilo (76 μl , 1,02 eq.). La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 15 min. y después se filtró; el residuo se lavó con dimetoxietano (5 x 1 ml). El filtrado y los lavados se enfriaron a -15°C y se trataron con una suspensión de borohidruro de sodio (22 mg, 1 eq.) en agua (1 ml). Después que hubo cesado la efervescencia, se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (30 ml); la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se absorbió sobre sílice. El compuesto requerido se aisló mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con metanol al 5% en diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (97 mg), RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 4,5 (1H, d), 5,25 (s, 4H), 6,9 (s, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,8 (br s, 1H); LCMS tr = 3,25 min. (100%), ES^+ 509 (M+H) $^+$.

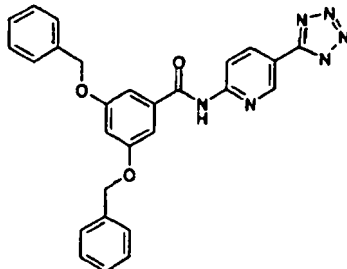
Ejemplo P

Ruta 15: *N*-[6-[3,5-di-(2-clorobenciloxibenzoil)amino]-piridin-2-il]-2-acetamida

A una disolución de 2-[(3,5-di-(2-clorobenciloxi-benzoil)amino]-6-aminopiridina (220 mg, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadieron piridina (43 mg, 0,54 mmol) y cloruro de acetilo (42 mg, 0,54 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó sucesivamente con agua, ácido cítrico 1M, y agua; la disolución se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó *a vacío* para dar un sólido amarillo (154 mg). La trituración con metanol dio el compuesto del título (75 mg), RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 3,3 (3H, s), 5,25 (s, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 10,14 (br s, 1H), 10,36 (br s, 1H); ES $^+$ 536/538 (M+H) $^+$.

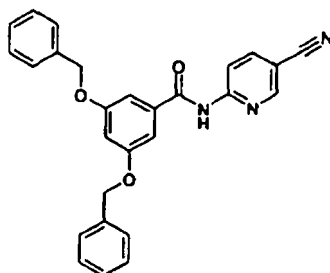
El material de partida, 2-[(3,5-di-(2-clorobencil-oxibenzoil)amino]-6-aminopiridina, se ilustra en esta memoria como Ejemplo número 106.

Ejemplo Q

Ruta 16: 3,5-Bis(benciloxi)-*N*-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]benzamida

Se añadió azida de tributilestaño (156 μl , 0,57 mmol) a una suspensión de 3,5-bis(benciloxi)-*N*-(5-cianopiridin-2-il)benzamida (180 mg, 0,41 mmol) en tolueno (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Se enfrió la suspensión y se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (1M). Se concentró la capa orgánica *a vacío* y el residuo se purificó mediante MPLC sobre sílice MPLC (eluyendo con 1% de metanol/DCM hasta 15% de metanol/DCM). Se obtuvo el tetrazol como un sólido incoloro (113 mg, 57%). RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,19 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,26-7,48 (12H, m); 8,40 (1H, d); 8,46 (1H, dd); 9,04 (1H, s); 11,13 (1H, br s); m/z (LCMS; ESI $^+$) 479 (MH $^+$).

El material de partida requerido se preparó como sigue:

Preparación de 3,5-bis(benciloxi)-*N*-(5-cianopiridin-2-il)benzamida

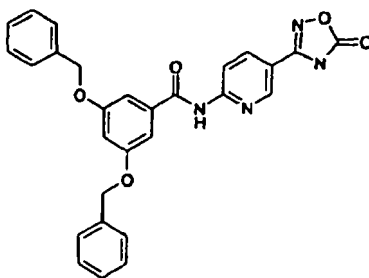
ES 2 308 609 T3

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo A (Ruta 1), a partir de 2-amino-5-cianopiridina y cloruro de 3,5-bis(benciloxi)-benzoílo, RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,19 (4H, s); 6,89 (1H, m); 7,26-7,46 (12H, m); 8,27 (1H, dd); 8,33 (1H, d); 8,84 (1H, s); 11,23 (1H, br s); m/z (LCMS; ESI+) 436 (MH^+).

El material de partida 2-amino-5-cianopiridina requerido puede adquirirse (Bionet Research, y otros suministradores) o puede prepararse de acuerdo con el método dado en el documento WO 95/06034.

Ejemplo R

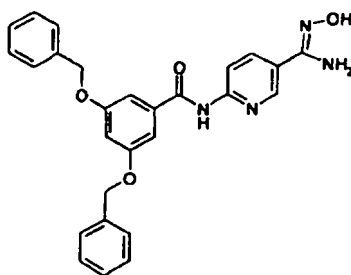
Ruta 17: 3,5-Bis(benciloxi)-*N*-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]benzamida



Se añadió cloroformiato de etilo (32 μl , 0,33 mmol) a una disolución de 3,5-bis(benciloxi)-*N*-{5-[(hidroxiamino)-(imino)metil]piridin-2-il}benzamida (140 mg, 0,30 mmol) en piridina (5 ml). Esta disolución se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. Se utilizaron DCM y metanol para disolver el material remanente, y la disolución se lavó con agua. La disolución orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice mediante MPLC (eluyendo primeramente con 5% de metanol/DCM y luego 10% de metanol/DCM). El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (103 mg, 70%). RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,19 (4H, s); 6,87 (1H, s); 7,28-7,46 (12H, m); 8,21 (1H, dd); 8,38 (1H, d); 8,79 (1H, s); 11,14 (1H, br s); m/z (LCMS; ESI+) 495 (MH^+).

El material de partida requerido se preparó como sigue:

Preparación de 3,5-bis(benciloxi)-*N*-[5-[(hidroxiamino)-(imino)metil]piridin-2-il]benzamida

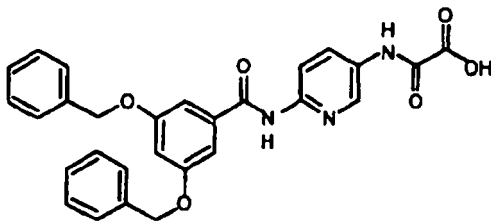


Una mezcla de 3,5-bis(benciloxi)-*N*-(5-cianopiridin-2-il)benzamida (212 mg, 0,49 mmol), trietilamina (170 μl , 1,22 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (85 mg, 1,22 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre sílice eluyendo con 5% de metanol/DCM y luego 15% de metanol/DCM. El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (171 mg, 75%). RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,19 (4H, s); 5,92 (2H, s); 6,87 (1H, s); 7,28-7,48 (12H, m); 8,06 (1H, dd); 8,17 (1H, d); 8,65 (1H, s); 9,68 (1H, s); 10,85 (1H, br s); m/z (LCMS; ESI+) 469 (MH^+).

La 3,5-bis(benciloxi)-*N*-(5-cianopiridin-2-il)benzamida requerida se preparó como se describe en el Ejemplo P (Ruta 15).

Ejemplo S

Ruta 18: Ácido [(2-[[3,5-bis(benciloxi)benzoi]amino]-piridin-5-il)amino](oxo)acético



Se añadió cloruro de metiloxalilo (37 μ l, 0,44 mmol) a una mezcla de N-(5-aminopiridin-2-il)-3,5-bis-(benciloxi) benzamida (150 mg, 0,36 mmol) y trietilamina en DCM (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La disolución se diluyó con DCM y se lavó con agua. Las materias orgánicas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice mediante MPLC (eluyendo con 1% de metanol/DCM hasta 15% de metanol/DCM) para dar un sólido incoloro (110 mg). Este material se disolvió en THF (2 ml). Se añadieron agua (3 ml) e hidróxido de sodio (0,5 ml, 2M, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora antes de ser acidificada con ácido clorhídrico (2M), y se diluyó con agua. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó *a vacío*. El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (88 mg, 50%). RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 5,18 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,30-7,50 (12H, m); 8,17 (2H, s); 8,79 (1H, s); 10,79 (1H, s); 10,93 (1H, br s); m/z (LCMS; ESI+) 498 (MH^+).

El material de partida requerido se preparó de acuerdo con el Ejemplo H (Ruta 7).

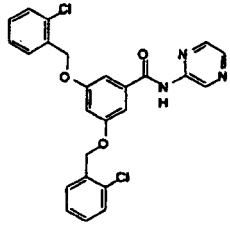
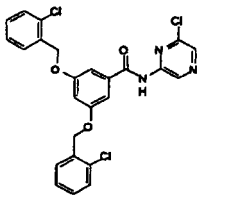
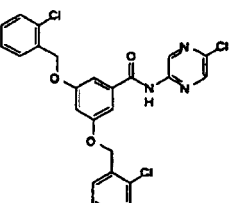
Ejemplo T

Mediante métodos análogos a los descritos arriba, también se prepararon los compuestos siguientes, números de Ejemplo T₁ a T₂₀.

El compuesto T₀ se preparó mediante la Ruta 1b (síntesis multiparalela), como sigue. Se añadió al ácido apropiado (6,0 mmol) en diclorometano (25 ml) una gota de dimetilformamida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en argón. Se añadió el cloruro de oxalilo (0,867 ml) al ácido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente en Genevac DD4, y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con diclorometano (3 x 10 ml), y se secó después a alto vacío durante 2 horas. El cloruro de ácido resultante se disolvió después en THF (30 ml) y se añadieron 5 ml de la disolución a una de la serie de seis aminas en THF/piridina (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (5 ml). La disolución resultante se transfirió al extractor automático Allex y se lavó con agua (2 x 5 ml), hidrogenocarbonato de sodio (5 ml), ácido cítrico 1M (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó en Genevac DD4. La goma resultante se trituró con metanol (1-2 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con metanol y se secó al aire.

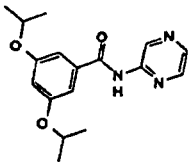
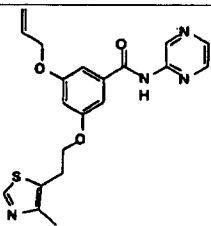
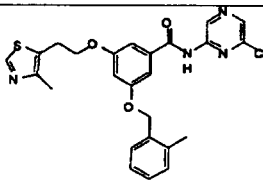
(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 308 609 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta			RMN
1		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,26 (4H, s); 6,96 (1H, m); 7,38-7,45 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m); 8,43 (1H, d); 8,49 (1H, m); 9,42 (1H, m); 11,13 (1H, s).
2		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 6,97 (1H, m); 7,38-7,45 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,63 (2H, m); 8,64 (1H, d); 9,26 (1H, d); 11,33 (1H, s).
3		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,24 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,35-7,40 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,60 (2H, m); 8,61 (1H, s); 9,22 (1H, s); 11,25 (1H, br s).

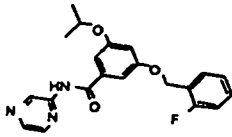
ES 2 308 609 T3

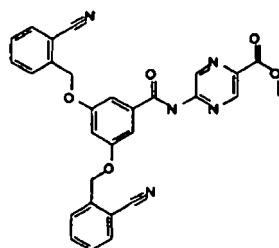
4		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,36 (4H, s); 7,00 (1H, m); 7,44 (2H, d); 7,55-7,64 (2H, m); 7,77 (4H, m); 7,93 (2H, d); 8,43 (1H, d); 8,49 (1H, m); 9,43 (1H, s); 11,17 (1H, s).
5		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,90 (3H, s); 5,24 (4H, s); 6,97 (1H, m); 7,39 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,60 (2H, m); 9,02 (1H, s); 9,52 (1H, s); 11,54 (1H, br s).
6		2			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,24 (4H, s); 6,96 (1H, m); 7,39 (6H, m); 7,51 (2H, m); 7,62 (2H, m); 8,98 (1H, s); 9,48 (1H, s); 11,44 (1H, br s).
7		2*			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,34 (4H, s); 7,00 (1H, s); 7,57 (2H, m); 7,75 (4H, m); 7,91 (2H, d); 9,00 (1H, s); 9,52 (1H, s); 11,53 (1H, s); 13,43, (1H br s).
8		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,29 (3H, s); 2,33 (3H, s); 3,24 (m, 2H); 4,21 (2H, t);

					5,12 (2H, s); 6,80 (1H, m); 7,21 (4H, m); 7,31 (1H, m); 7,40 (2H, m); 8,39 (1H, m); 8,45 (1H, m); 8,82 (1H, s); 9,38 (1H, s); 11,06 (1H, br s).
9		1b			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,25 (d, 12H), 4,7 (hept, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,4 (d, 1H), 8,45 (t, 1H), 9,4 (s, 1H), 11,0 (br s, 1H).
10		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,37 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,28 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 11,07 (br s, 1H),
11					RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,32 (1H, s), 7,41 (1H, d), 8,51 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,39 (s,

ES 2 308 609 T3

					1H), 11,34 (brs, 1H).
12		1	364		RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,12 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,92 (br s, 1H).
13		1b	412	410	
14		1b	330		
15		1b	288		
16		1b	312		
17		1b	452		
18		1b	400		
19		2a 1c	428	426	δ_H (500MHz, DMSO-d ₆) 1,28 (6H, d), 3,07 (2H, t), 4,26 (2H, t), 4,70 (1H, m),

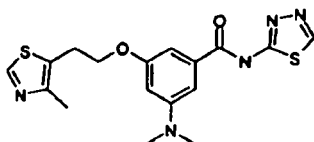
					6,71 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,30 (1H, m), 7,46 (1H, m), 8,98 (1H, d), 9,48 (1H, d), 11,33 (1H, s), 13,24 (1H, br s).
20		1a	382		
* Para el Ejemplo 7, el intermedio del éster se preparó mediante la ruta 1:					



RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 3,90 (3H, s); 5,34 (4H, s); 7,01 (1H, s); 7,43 (2H, s); 7,58 (2H, m); 7,74 (4H, m); 7,91 (2H, d); 9,02 (1H, s); 9,52 (1H, s); 11,57 (1H, br s).

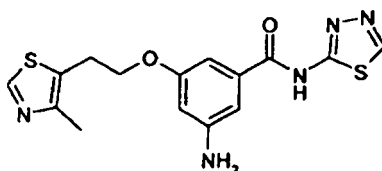
Ejemplo U

2-[3-{2-(4-Metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-dimetilamino]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol (Ruta 19)



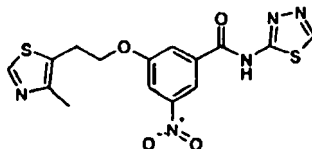
Se añadió formaldehído (al 37% en agua) (0,033 ml, 0,44 mM) a 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-amino]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol (27 mg, 0,074 mM) y tamices moleculares 4A (0,2 g) en metanol (4 ml)/acetonitrilo (3 ml)/AcOH glacial (2 gotas) en atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de 150 min., se añadió cianoborohidruro de sodio (7 mg, 0,12 mM) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró *a vacío* y se acidificó el residuo con HCl 2M para precipitar un sólido incoloro. La purificación sobre gel de sílice (50 a 75% EtOAc/iso-hexano) dio el compuesto del título como un sólido incoloro (25 mg, 85%); RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,35 (s, 3H); 2,93 (s, 6H); 3,22 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 6,41 (m, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 8,80 (s, 1H); 9,17 (s, 1H).

El material de partida 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-amino]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol requerido se preparó como sigue:

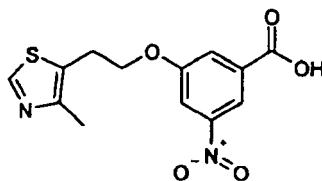


ES 2 308 609 T3

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (80 mg) en atmósfera de argón a una disolución de 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-nitro]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol (0,38 g, 0,99 mM) en acetato de etilo (40 ml). Se introdujo hidrógeno gaseoso y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente durante 18 h antes de filtración a través de Celita, concentración *a vacio* y reposición del catalizador (80 mg). Después de agitar en hidrógeno gaseoso durante 18 horas más, se realizó un cambio final del catalizador. Después de ello, la anilina bruta se purificó sobre gel de sílice (1% a 4% MeOH/DCM) para dar 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-amino]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol como un sólido incoloro (0,1 g, 28%); MS (M-H)⁺ 360.



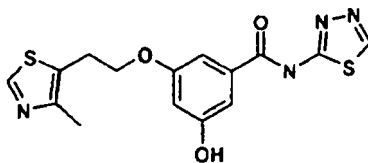
Se añadió cloruro de oxalilo (0,20 ml, 2,35 mM) a ácido 3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-nitrobenzoico (0,72 g, 2 mM) en diclorometano (30 ml) que contenía DMF (2 gotas) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró *a vacio* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar un sólido blanquecino. El cloruro de ácido y el 2-amino-[1,3,4]-tiadiazol (0,19 g, 1,9 mM) se disolvieron en DCM (20 ml) y se añadieron luego DIPEA (0,96 ml, 5,6 mM) y DMAP (0,04 g, 0,3 mM). Después de agitar durante una noche en argón, la mezcla de reacción se concentró, se purificó sobre gel de sílice (50% a 75% a 100%, EtOAc/iso-hexano) y dio un sólido amarillo pálido que se trituró con MeOH para dar 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-nitro]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol como un sólido incoloro (0,30 g, 48%); RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 2,37 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,24 (s, 1H).



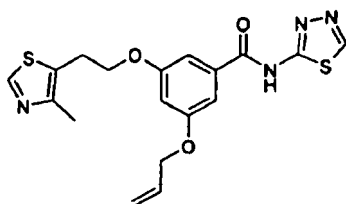
Se añadió DIAD (3,16 ml, 16,1 mM) a una disolución agitada de 3-nitro-5-hidroxi-benzoato de metilo (2,11 g, 10,7 mM), 4-(2-hidroxi-etil)-5-metiltiazol (1,55 ml, 12,8 mM), y trifenilfosfina (4,21 g, 16,1 mM) en THF (50 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró *a vacio*, y el residuo se trituró con éter dietílico para dar un sólido incoloro (óxido de trifenilfosfina). Se concentró el di-etil-éter para dar una goma de color pardo oscuro, y la purificación sobre gel de sílice (50% a 75% EtOAc/iso-hexano) dio el producto contaminado con DIAD reducida y óxido de trifenilfosfina (6,8 g). El producto bruto se disolvió/suspendió en MeOH (80 ml), se añadió NaOH 2 M (20 ml, 40 mM), se calentó a 65°C durante 4 horas y después se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con agua (140 ml)/NaOH 2M (40 ml), y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró y se acidificó luego con HCl conc. a pH 1-2. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar ácido 3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-nitro-benzoico como un sólido incoloro (3,12 g, 79% en dos pasos); RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 2,39 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

Ejemplo V

2-[3-{2-(4-Metil-tiazol-5-il)-etoxi}-5-hidroxi]-benzoil-amino]-[1,3,4]-tiadiazol (Ruta 20)



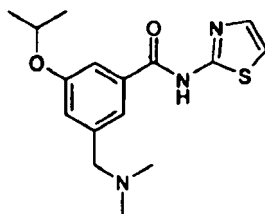
Una disolución de 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-aliloxi]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol (1,1 g, 2,7 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó en atmósfera de argón y se trató con ácido de Meldrum (0,79 g, 5,4 mmoles) y tetraquis(trifenil-fosfina)-paladio(O) (825 mg, 0,7 mmol, 0,25 eq.), y la disolución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Trituraciones sucesivas con diclorometano y tetrahidrofurano caliente dieron 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-hidroxi]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol como un sólido incoloro (0,59 g, 59%), RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 2,35 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 6,55 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H); m/z 363 (M+H)⁺, 361 (M-H)⁻.



El material de partida 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi}-5-aliloxi]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol requerido se preparó de acuerdo con el método genérico de alquilación apropiado, y el ácido benzoico resultante se acopló con 1,3,4-tiadiazol de acuerdo con la Ruta 1. Los datos analíticos acerca de todos los compuestos intermedios eran consistentes con las estructuras propuestas.

Ejemplo W

2-(3-Isopropoxi-5-dimetilaminometil)benzoil-aminotiazol (Ruta 21)

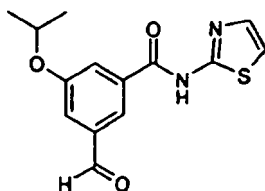


Una disolución de 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoil-aminotiazol (0,11 g, 0,39 mmol) en diclorometano se trató con dimetilamina (0,074 ml de una disolución aprox. de 5,6M en etanol, 0,41 mmol, 1,1 eq.), y se agitó en argón durante 10 min. Se añadió a la disolución tris-acetoxi-borohidruro de sodio (0,11 g, 0,53 mmol, 1,4 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron después reactivos adicionales (las mismas cantidades que anteriormente) y la mezcla se agitó de nuevo durante una noche a temperatura ambiente. La disolución se trató con disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se agitó durante 20 min. Se extrajo luego dos veces con diclorometano, se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *a vacío* para dar el producto como un aceite incoloro. Se disolvió éste en acetato de etilo y la disolución se trató con una disolución etérea de HCl (exceso de 1M); el precipitado así formado se filtró en argón y se lavó con éter dietílico para dar hidrocloreuro de 2-(3-isopropoxi)-5-dimetilamino-metilbenzoil-aminotiazol como un sólido incoloro (0,1 g, 72%), RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,31 (d, 6H), 2,71 (s, 6H), 4,26 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,66 (bs, 1H).

El material de partida requerido se preparó como sigue:

Ejemplo X

2-(3-Isopropoxi-5-formil)benzoil-aminotiazol (Ruta 22)



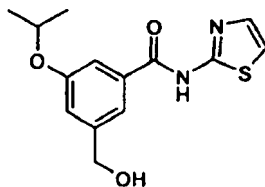
Una disolución de 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)-benzoil-aminotiazol (0,115 g, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se trató con dióxido de manganeso (0,27 g, 3,1 mmol, 8 eq.) y la suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente; se añadió oxidante adicional (porciones de 0,1 g) hasta que se hubo consumido todo el material de partida (tlc). La suspensión se filtró, se lavó bien el residuo con acetato de etilo, y el filtrado y los lavados reunidos se evaporaron *a vacío* para dar el producto como un sólido amarillo pálido, RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,31 (d, 6H), 4,82 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H).

ES 2 308 609 T3

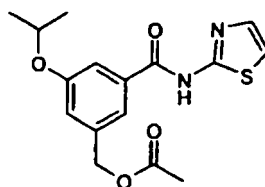
El material de partida requerido se preparó como sigue:

Ejemplo Y

5 2-(3-Isopropoxi-5-hidroximetil)benzoil-aminotiazol (Ruta 23)

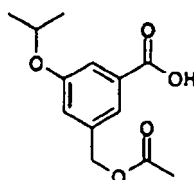


La escisión estándar de éster de 2-(3-isopropoxi-5-acetoximetil)benzoil-aminotiazol (0,15 g, 0,46 mM) utilizando NaOH 2M/THF/MeOH durante 1 hora dio 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoil-aminotiazol como un sólido incoloro (0,149 g, 100%); RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,28 (d, 6H), 4,51 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,50 (bs, 1H).



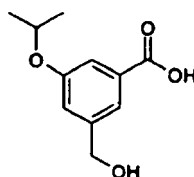
El 2-(3-isopropoxi-5-acetoximetil)benzoil-aminotiazol requerido se preparó por un acoplamiento estándar entre cloruro de 3-isopropoxi-5-acetoximetil-benzoilo y 2-aminotiazol de acuerdo con la Ruta 1, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido, δ (d_6 -DMSO): 1,3 (d, 6H), 2,1 (s, 3H), 4,75 (hept, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 12,6 (bs, 1H).

El ácido 3-isopropoxi-5-acetoximetil-benzoico requerido se preparó como sigue:



Una disolución de ácido 3-isopropoxi-5-hidroximetil-benzoico (0,77 g, 3,7 mmoles) en diclorometano (20 ml) se enfrió (baño de hielo) y se agitó en argón; se añadió piridina (1,18 ml, 14,6 mmoles, 4 eq.) seguido gota a gota por cloruro de acetilo (0,55 ml, 7,7 mmoles, 2,1 eq.). La mezcla se agitó durante 5 min., y se dejó calentar luego a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió agua (20 ml), se agitó la mezcla durante 2 h, y se dejó luego en reposo durante una noche. Se separó la capa orgánica, se lavó la porción acuosa con diclorometano, y las fracciones de diclorometano se reunieron y evaporaron. El aceite amarillo pálido resultante se disolvió en acetato de etilo y la disolución se lavó con HCl acuoso 0,05M (20 ml); se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó *a vacío* para dar el producto como un sólido amarillo pálido, RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 6H), 2,06 (s, 3H), 4,65 (hept, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (s, 1H).

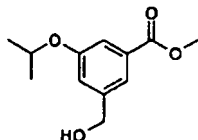
El material de partida ácido 3-isopropoxi-5-hidroximetil-benzoico requerido se preparó como sigue:



ES 2 308 609 T3

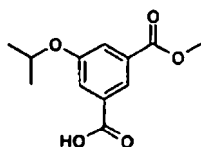
La escisión estándar con NaOH 2M/THF/MeOH de 3-isopropoxi-5-hidroximetil-benzoato de metilo (1,12 g, 5,0 mM) dio el compuesto del título como un sólido incoloro (0,98 g, 94%); RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 6H), 4,47 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,23 (bs, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

El material de partida 3-isopropoxi-5-hidroximetil-benzoato de metilo requerido se preparó como sigue:



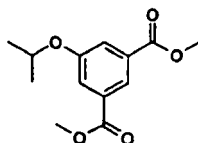
Se disolvió 5-isopropoxi-isoftalato de mono-metilo (5,15 g, 21,6 mM) en THF (180 ml), se enfrió a 2°C y se añadió gota a gota complejo borano:THF (72 ml de disolución 1,5M en THF, 0,11 mM) durante 15 min., manteniendo una temperatura interna de < 5°C. Después de 15 min., la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 h antes de enfriar (baño de hielo) y se extinguió con trozos de hielo. Cuando se no se observó reacción ulterior se añadió salmuera (150 ml)/éter dietílico (150 ml). Se separó la capa orgánica, se extrajo la capa acuosa con éter dietílico adicional (1 x 100 ml), se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera (1 x 100 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó sobre gel de sílice (20-25% EtOAc/isohehexano) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (3,57 g, 74%); RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,26 (d, 6H), 3,82 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,26 (t, 1H (-OH)), 7,10 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

El material de partida 5-isopropoxi-isoftalato de mono-metilo requerido se preparó como sigue:



Se añadió NaOH 2M (1,03 g, 25,9 mM) en metanol (9 ml) a una disolución de 5-isopropoxi-isoftalato de dimetilo (5,68 g, 22,5 mM) en acetona (45 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó (HCl 2M) a pH 1-2, se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar 14279/66/1 como un sólido incoloro (5,25 g, 98%) (contiene 15-20% de diácido); MS (M-H^+)⁻ 237.

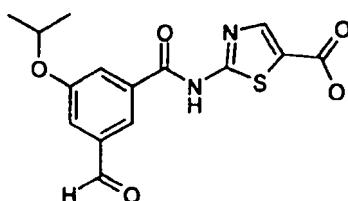
El material de partida 5-isopropoxi-isoftalato de dimetilo requerido se preparó como sigue:



Se calentaron 5-hidroxi-isoftalato de dimetilo (5,2 g, 24,6 mM), carbonato de potasio (4,07 g, 29,5 mM), yoduro de potasio (0,82 g, 4,9 mM) y 2-bromopropano (2,4 ml, 25,8 mM) en DMF (50 ml) a 90°C durante 3 horas, después de lo cual se añadieron cantidades adicionales de 2-bromopropano (2,4 ml) y carbonato de potasio (2,2 g), se calentó durante 4 horas más, se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió EtOAc (150 ml), se lavó luego con agua y con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo pálido que solidificó al dejarlo en reposo (6,0 g, 97%); MS (MH^+) 253.

Ejemplo Z

Ácido 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoil-aminotiazol-5-carboxílico (Ruta 24)



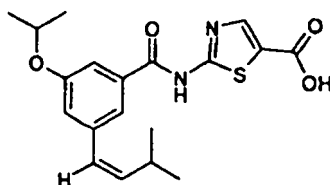
ES 2 308 609 T3

Una disolución de ácido 2-(3-isopropoxi-5-hidroxi-metil)benzoil-aminotiazol-5-carboxílico (0,42 g, 1,25 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se trató con peryodinano Dess-Martin (DMP, 0,58 g, 1,37 mmol, 1,1 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se eliminó el disolvente *a vacío*, y el residuo se trató con diclorometano y se filtró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio que contenía disolución de tiosulfato de sodio (aprox. 7 eq de 2,1M), y la mezcla bifásica resultante se agitó enérgicamente antes de acidificarla a aprox. pH 6. El compuesto del título se aisló por filtración como un sólido incoloro (0,145 g, 35%), RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,32 (d, 6H), 4,79 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).

El material de partida ácido 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoil-aminotiazol-5-carboxílico requerido se preparó de acuerdo con el procedimiento dado en la Ruta 2a, y se ilustra como ejemplo II_a.

Ejemplo AA

Ácido Z-[2-[3-isopropoxi-5-(3-metil-but-1-enil)]benzoil-aminotiazol-5-carboxílico} (Ruta 25)

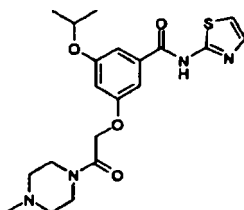


Una disolución de bromuro de iso-butil-trifenil-fosfonio (0,45 g, 1,13 mmol, 3,1 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con t-butoxido de potasio (1,1 ml de 1M en tetrahidrofurano, 1,13 mmol, 3,1 eq.) y se agitó a 0°C en argón. Se añadieron a esto ácido 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoil-aminotiazol-5-carboxílico (0,122 g, 0,36 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 100 minutos, dejando que se calentase a temperatura ambiente. Se añadió agua y se separó el disolvente *a vacío*; el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y se separaron las capas. La porción acuosa se neutralizó (HCl 2M) y se extrajo dos veces con acetato de etilo; los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cartucho Bondelut 10 g, eluyendo con diclorometano que contenía metanol 10% v/v) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,012 g, 9%); RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,01 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 2,81 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

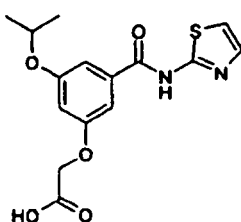
El ácido 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoil-amino-tiazol-5-carboxílico requerido se preparó de acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo Z (Ruta 24); véase Ejemplo II₈₉.

Ejemplo BB

2-[3-Isopropoxi-5-(4-metil-1-piperidinocarbonilmetileno-oxi)]-benzoil-aminotiazol (Ruta 26)

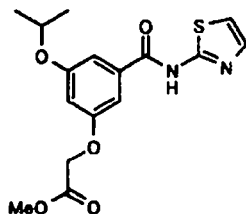


Se preparó éste mediante acoplamiento estándar de cloruro de ácido (Ejemplo A, Ruta 1), partiendo de 2-(3-isopropoxi-5-carboximetileno-oxi)-benzoil-aminotiazol, para dar el compuesto del título, RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,28 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,44 (t ap, 4H), 4,65 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,68 (t ap, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,24 (d ap, 2H), 7,55 (d ap, 1H), 12,45 (bs, 1H); m/z 419 (M+H)⁺, 417 (M-H)⁻.

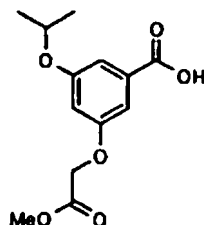


ES 2 308 609 T3

El 2-(3-isopropoxi-5-carboximetileno-oxi)-benzoi-aminotiazol requerido se preparó a partir de 2-(3-isopropoxi-5-metoxycarbonilmetileno-oxi)-benzoi-amino-tiazol por hidrólisis estándar de ésteres (Ruta 2a); RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,28 (d, 6H), 4,69 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,66 (t ap, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,27 (d ap, 2H), 7,53 (d ap, 1H); m/z 337,31 (M+H) $^+$, 335,27 (M-H) $^-$.

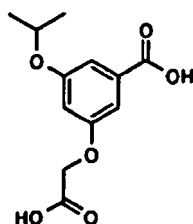


El material de partida 2-(3-isopropoxi-5-metoxi-carbonilmetileno-oxi)-benzoi-aminotiazol requerido se preparó a partir de ácido 3-isopropoxi-5-(metoxi-carbonil)metoxibenzoico y 2-aminotiazol (rendimiento aislado 48%) por un acoplamiento estándar de cloruro de ácido (Ruta 1); RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,27 (d, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 12,53 (s, 1H); m/z 351,31 (M+H) $^+$, 349,28 (M-H) $^-$.

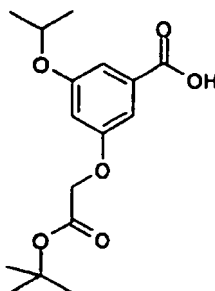


El material de partida requerido se preparó a partir de ácido 3-isopropoxi-5-(metoxycarbonil-metileno-oxi)-benzoico por monoesterificación de ácido 3-isopropoxi-5-(carboximetileno-oxi)-benzoico (rendimiento aislado 78%) utilizando las condiciones de Ram y Charles, *Tetrahedron* **1997**, 53(21), p. 7335-7340: RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 6H), 3,69 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,71 (ap t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 12,97 (bs, 1H); m/z 554,27 (2M+NH $_4$) $^+$, 267,26 (M-H) $^-$.

Ácido 3-isopropoxi-5-(carboximetoxi)benzoico



El compuesto del título se preparó a partir de (3-isopropoxi-5-(t-butiloxycarbonil)metoxi)benzoato de metilo (rendimiento aislado 56%) utilizando el método estándar de hidrólisis 2a. RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 6H), 4,62 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,67 (ap t, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 12,95 (bs, 1H); m/z 253,27 (M-H) $^-$.

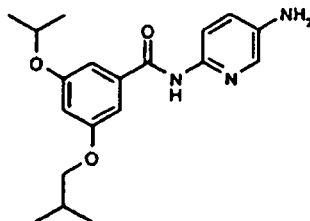


ES 2 308 609 T3

El (3-isopropoxi-5-(*t*-butiloxycarbonil)metoxi)benzoato de metilo requerido se preparó de acuerdo con el Método de Alquilación Genérico B. Los datos analíticos acerca de todos los compuestos intermedios eran consistentes con las estructuras propuestas.

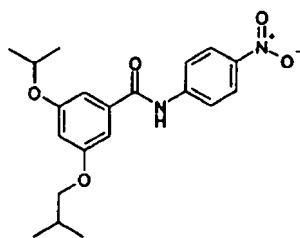
5 Ejemplo CC

3-Amino-6-(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi-benzoil)-aminopiridina (Ruta 7b)



A una disolución de 2-(3-isobutoxi-5-isopropoxi-benzoil)amino-5-nitropiridina (1,74 g, 4,66 mmol) en etanol (20 ml) se añadió Pd/C al 10% en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de hidrógeno y se agitó enérgicamente durante 16 h. La mezcla de reacción se saturó con argón, se diluyó luego con agua (20 ml) y se acidificó con HCl 2M (5 ml). La suspensión se filtró a través de Celita, y el filtrado se evaporó *a vacío*. El residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio saturado (25 ml), y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄. La evaporación *a vacío* proporcionó el compuesto del título como un sólido pardo (1,30 g, 81%).

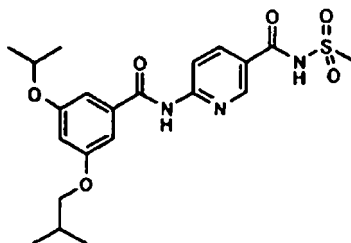
RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,00 (m, 1H), 3,78 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,58 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,1 (ap d, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H), 10,24 (bs, 1H); m/z 344,41 (M+H)⁺



La 2-(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)-benzoil-amino-5-nitropiridina requerida se preparó de acuerdo con la Ruta 1 (véase Ejemplo 10 en la tabla de Piridinas); RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,67 (ap t, 1H), 7,17 (ap d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 9,20 (d, 1H), 11,43 (bs, 1H); m/z 374 (M+H)⁺, 372 (M-H)⁻.

45 Ejemplo DD

2-[(3-Isobutiloxi-5-isopropiloxi)-benzoil]-amino-5-(*N*-metilsulfonyl)-carboxamido-piridina (Ruta 27)



Se agitó ácido 2-[(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)-benzoil]-aminopiridina-5-carboxílico (95 mg, 0,255 mmol) con EDC (59 mg, 0,306 mmol), DMAP (37 mg, 0,306 mmol) y metanosulfonamida (36 mg, 0,378 mmol) en DCM (3 ml) en atmósfera inerte durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM adicional (10 ml) y se extrajo con agua (2 x 5 ml), ácido cítrico 1M (5 ml) y salmuera (5 ml). La filtración a través de una membrana de PTFE y evaporación *a vacío* proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro (90 mg, 79%). RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,03 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,63 (ap t, 1H), 7,14 (ap d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,34 (ap d, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,81 (bs, 1H);

m/z 422,37 (M+H)⁺, 420,30(M-H)⁻.

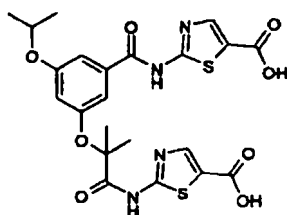
ES 2 308 609 T3

El material de partida ácido 2-[(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)-benzoil]-aminopiridina-5-carboxílico requerido se preparó a partir de 2-[(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)-benzoil]-aminopiridina-5-carboxilato de etilo por hidrólisis estándar (Ruta 2a).

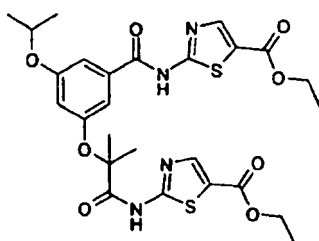
El 2-(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)-benzoil-amino-piridina-5-carboxilato de metilo requerido se preparó por aco-
plamiento estándar de cloruro de ácido (Ruta 1).

Ejemplo EE

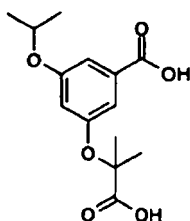
Ácido 2-{3-isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-carboxi-tiazol-2-il-aminocarbonil)]-etoxi-benzoil}-aminotiazol-5-carboxíli-
co (Ruta 28)



Se hidrolizó 2-{3-isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-etoxicarbonil-tiazol-2-il-aminocarbonil)]-etoxi-benzoil}-aminotia-
zol-5-carboxilato de etilo mediante un método estándar de acuerdo con el Ejemplo B Ruta 2a para dar ácido 2-{3-
isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-carboxi-tiazol-2-il-amino-carbonil)]-etoxi-benzoil}-aminotiazol-5-carboxílico, RMN ^1H
 δ (d_6 -DMSO): 1,22 (d, 6H), 1,61 (s, 6H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,12
(s, 1H), m/z 533 (M-H) $^-$.



El material de partida 2-{3-isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-etoxicarbonil-tiazol-2-il-aminocarbonil)]-etoxi-benzoil}-
aminotiazol-5-carboxilato de etilo requerido se preparó mediante un método estándar de cloruro de ácido de acuerdo
con el Ejemplo A Ruta 1, a partir de ácido 3-isopropiloxi-5-[(1-metil-1-carboxi)-etoxi]-benzoico.

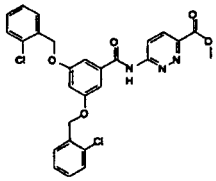
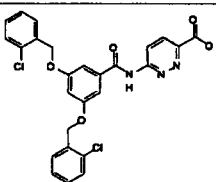


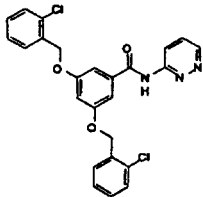
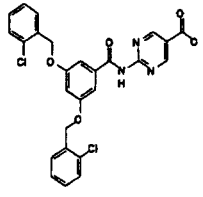
El material de partida ácido 3-isopropiloxi-5-[(1-metil-1-carboxi)-etoxi]-benzoico requerido se preparó de acuer-
do con el procedimiento descrito por Corey *et al.*, JACS **91** p. 4782 (1969), partiendo de 3-isopropiloxi-5-hidroxi-
benzoato de metilo. El éster metílico se hidrolizó en las condiciones de reacción, y el producto se aisló por extracción
en disolución acuosa de bicarbonato de sodio seguido por acidificación y extracción en acetato de etilo. Los extractos
orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron *a vacuo* para dar el producto bruto como un sólido amari-
llo pálido. La recristalización en hexano dio el compuesto del título como un sólido incoloro; RMN ^1H δ (d_6 -DMSO):
1,15 (d, 6H), 1,5 (s, 6H), 4,55 (hept, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 13,0 (br s, 1H); m/z 283 (M+H) $^+$,
281 (M+H) $^-$.

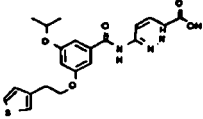
ES 2 308 609 T3

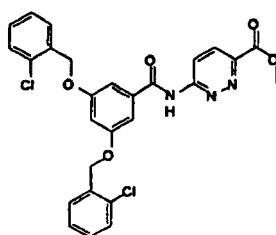
Ejemplo FF

Mediante métodos análogos a los descritos anteriormente se prepararon también los compuestos de piridazina siguientes, Ejemplos números FF₁ a FF₅.

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,95 (3H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,65 (2H, m); 8,25 (1H, d); 8,6 (1H, d); 11,85 (1H, br s).
2		2	524/526	522	RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,0 (1H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,25 (1H, d); 8,55 (1H, d).

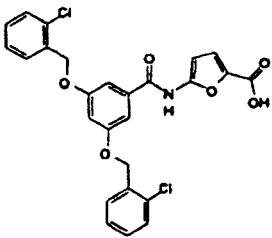
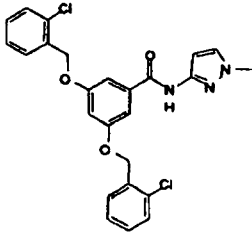
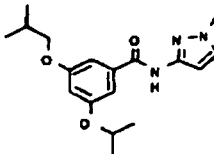
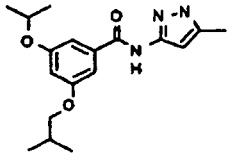
					d); 11,8 (1H, br s). MS y RMN contenían señales debidas a material de partida del ácido (~20% en moles); RMN contenía señales debidas a acetato de etilo, (~33% en moles)
3		1			RMN 1H δ (d ₆ -DMSO): 5,24 (4H, s); 6,93 (1H, m); 7,37 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,61 (2H, m); 7,71 (1H, dd); 8,36 (1H, d); 9,00 (1H, d).
4		2*	524/526	522/524	RMN 1H δ (d ₆ -DMSO): 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, m); 7,15 (1H, s); 7,3 (1H, d); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 9,1 (2H, s); 11,35 (1H, br s); el espectro también contenía señales debidas a

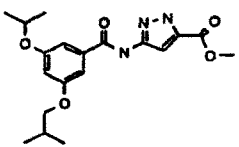
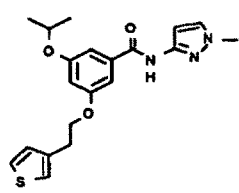
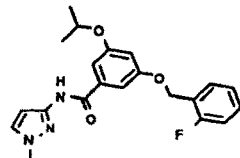
					material de partida del ácido (~40% en moles)
5					
10	5		2a, 1c(c)	428	δ_H (300MHz, DMSO- d_6) 1,29 (6H, d), 3,08 (2H, t), 4,30 (2H, t), 4,74 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,13 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,34 (1H, m), 7,52 (1H, m), 8,25 (1H, d), 8,56 (1H, d), 11,75 (1H, s), 13,66 (1H, br s),
15					
20					
25					
30					
35					
40	* Para el Ejemplo 15, el compuesto intermedio de éster se preparó mediante la Ruta 1, y se ilustra como Ejemplo 12:				



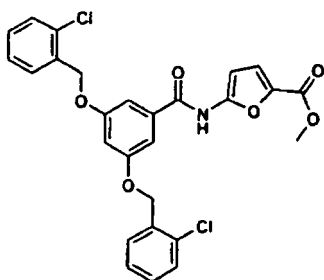
Ejemplo GG

Mediante métodos análogos a los descritos arriba, se prepararon también los compuestos siguientes, números de Ejemplo GG₁ a GG₇.

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M+H) ⁻	RMN
1		2*			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,22 (4H, s); 6,54 (1H, d); 6,93 (1H, d); 7,27 (1H, d); 7,32-7,44 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,63 (2H, m); 11,85 (1H, s); 12,86 (1H, br s).
2					RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,75 (3H, s); 5,21 (4H, s); 6,55 (1H, d); 6,86 (1H, d); 7,31 (1H, m); 7,38 (4H, m); 7,38 (2H, m); 7,56 (1H, m); 7,59 (2H, m); 10,80 (1H, br s),
3		1a	331		
4		1a	332,53	330,51	δ _H (300MHz, CDCl ₃) 1,02 (6H, d), 1,36 (6H, d), 2,08 (1H, m), 2,30 (3H, s), 3,75 (d, 2H), 4,60 (1H, hept.), 6,66

					(2H, m), 7,08 (2H, m), 9,85 (1H, br s),
5		1a	376,47	374,45	δ_H (300MHz, DMSO-d ₆) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,02 (1H, m), 3,80 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,68 (1H, hept.), 6,62 (1H, s), 7,12 (3 H, m), 10,95 (1H, br s), 13,65 (1H, br s).
6		1b (HATU)	386,47		δ_H (300MHz, CDCl ₃) 1,35 (6H, d), 3,13 (2H, t), 3,72 (3H, s), 4,16 (2H, t), 4,53 (1H, hept.), 6,60 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,00 (4H, m) 7,28 (2H, m), 8,98 (1H, br s).
7		1a	384		
* Para GG ₁ , el éster intermedio se preparó mediante la Ruta 1:					

ES 2 308 609 T3



5

10

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 3,80 (3H, s); 5,23 (1H, m); 6,61 (1H, d); 6,95 (1H, s); 7,33-7,43 (7H, m); 7,50-7,55 (2H, m); 7,60-7,63 (2H, m); 11,90 (1H, br s).

15

Ejemplo HH

Mediante métodos análogos a los arriba descritos se prepararon también los compuestos siguientes, números de Ejemplo HH₁ a HH₃₃.

20

25

30

35

40

45

50

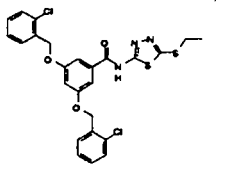
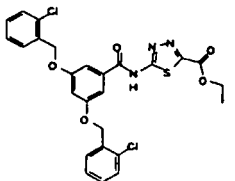
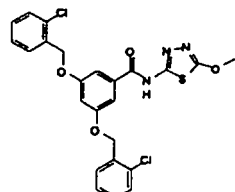
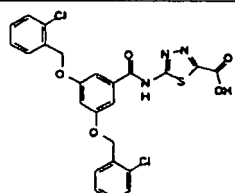
55

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		1	484		RMN ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 5,26 (4H, s); 7,02 (1H, s); 7,40 (4H, m); 7,46 (2H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 9,24 (1H, s); 13,08 (1H, br s).
2		1			RMN ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,63 (3H, s); 5,24 (4H, s); 6,96 (1H, s); 7,35-7,45 (6H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,84 (1H, br s).

60

65

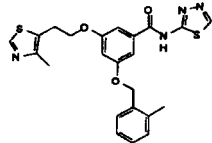
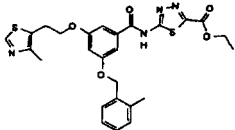
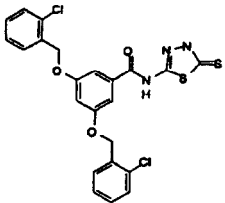
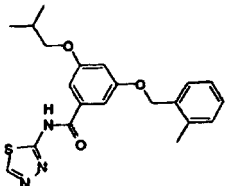
ES 2 308 609 T3

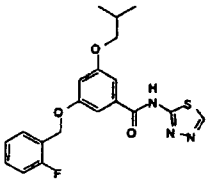
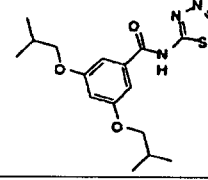
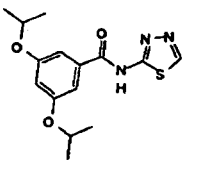
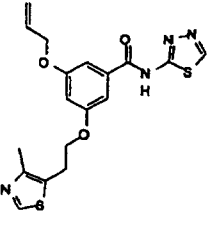
3		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,38 (3H, t), 3,25 (2H, q); 5,25 (4H, s); 6,97 (1H, s); 7,41 (6H, m); 7,54 (2H, m); 7,64 (2H, m); 13,13 (1H, br s).
4		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,32 (3H, t), 4,32 (2H, q); 5,20 (4H, s); 6,78 (1H, s); 7,39 (4H, m); 7,46 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,64 (2H, m),
5		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 4,20 (3H, s); 5,28 (4H, s); 6,98 (1H, s); 7,42 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m); 12,78 (1H, br s).
6		2	530, 532		RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,24 (4H, s); 6,96 (1H, s); 7,37 (4H, m); 7,33 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m).

ES 2 308 609 T3

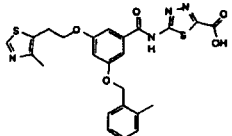
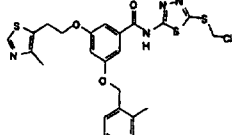
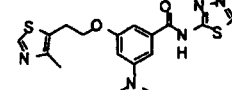
7		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 6,74 (1H, m); 6,99 (1H, s); 7,23 (1H, m); 7,41 (4H, m); 7,49 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,65 (2H, m); 7,97 (1H, s); 13,20 (1H, br s),
8		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,34 (4H, s); 7,03 (1H, s); 7,49 (2H, m); 7,57 (2H, m); 7,75 (4H, m); 7,91 (2H, d); 9,22 (1H, s); 13,06 (1H, br s),
9		19		564, 566	RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,20 (4H, s); 6,68 (1H, m); 7,37 (4H, m); 7,45 (2H, m); 7,50 (2H, m); 7,62 (2H, m).
10		1	566	564, 566	RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,22 (4H, s); 6,99 (1H, m); 7,39 (4H, m); 7,45 (2H, m); 7,51 (2H, m); 7,60 (2H, m); 13,34 (1H, br s).

ES 2 308 609 T3

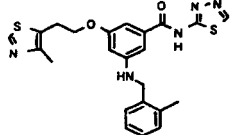
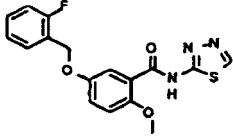
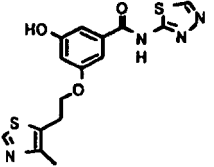
11		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,33 (3H, s), 2,37 (3H, s); 3,25 (2H, m); 4,21 (2H, t); 5,14 (2H, s); 6,84 (1H, m); 7,22 (3H, m); 7,31 (1H, s); 7,40 (2H, m); 8,83 (1H, s); 9,21 (1H, s); 12,99 (1H, br s),
12		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,33 (3H, t); 2,32 (3H, s), 2,35 (3H, s); 3,22 (2H, m); 4,21 (2H, t); 4,40 (2H, q); 5,13 (2H, s); 6,87 (1H, m); 7,22 (3H, m); 7,33 (1H, m); 7,41 (2H, m); 8,82 (1H, s); 13,46 (1H, br s),
13				516, 518	RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,21 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,34-7,40 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,59 (2H, m).
14			398		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,0 (d, 6H), 2,0 (hept., 1H), 2,35 (s,

					3H), 3,8 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,15- 7,25 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,4 (2H, m), 9,2 (s, 1H), 11,6 (br s, 1H).
15			402		RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,0 (d, 6H), 2,0 (hept., 1H), 3,8 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (t, 1H), 9,2 (s, 1H), 13,0 (br s, 1H).
16			350		
17			322		RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,3 (d, 12H), 4,7 (hept., 2H), 6,65 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 9,2 (s, 1H), 12,95 (br s, 1H).
18					RMN 1H δ (d6- DMSO): 2,34 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,21 (t, 2H) 4,62 (d, 2H), 5,26 (d, 1H), 5,40 (d, 1H),

ES 2 308 609 T3

					6,05 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 8,83 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,48 (br s, 1H).
19					RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,31 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,26 (1H, m), 7,39 (2H, m), 8,81 (s, 1H).
20					RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,37 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,58 (s, 2H); 6,92 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,40 (1H, bs), 7,47 (2H, m), 8,90 (s, 1H). MS ES ⁺ 547,2, 549,1 (M+H) ⁺ .
21		19			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,35 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 3,22 (m, 2H), 4,19 (m,

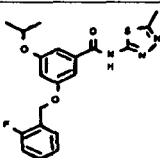
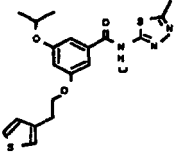
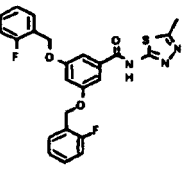
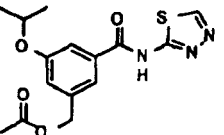
ES 2 308 609 T3

					2H), 6,41 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).
22					RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,58 (m, 6H), 3,43 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,50 (d, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).
23		1	358		RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,81 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 12,27 (br s, 1H).
24		20	363	361	RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,35 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 6,55 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (br

ES 2 308 609 T3

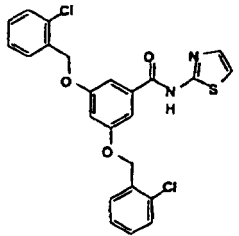
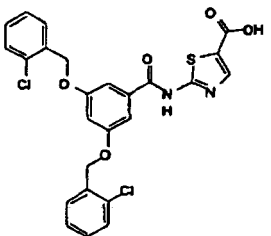
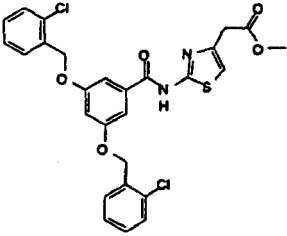
					s, 1H).
25		1b	336		
26		1b	405		
27		2a, 1c (b)	388	386	δ_H (500 MHz, DMSO- d ₆) 1,27 (6H, d), 4,73 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,20–7,31 (3H, br m), 7,36–7,47 (2H, br m), 7,58 (1H, t), 9,23 (1H, s), 12,97 (1H, br s).
28		2a, 1c (b)	389		δ_H (500 MHz, DMSO- d ₆) 1,28 (6H, d), 3,06 (2H, t), 4,27 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,48 (1H, m), 9,20 (1H, s).
29		2a, 1a (d)	434		δ_H (300 MHz, DMSO- d ₆) 1,26 (6H, d), 3,07 (2H, t), 4,15 (2H, t), 4,70 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,11 (1H, d),

ES 2 308 609 T3

					7,22-7,34 (3H, br m), 7,47 (1H, m).
30		1b (HAT U)	402,42	400,39	δ_H (300 MHz, DMSO- d ₆) 1,27 (6H, d), 2,63 (3H, s), 4,70 (1H, hept.), 5,20 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,24 (3H, m), 7,39 (2H, m), 7,56 (14, t), 12,80 (1H, br s).
31		1b (HAT U)	404,40	402,37	δ_H (300 MHz, DMSO- d ₆) 1,27 (6H, d), 2,63 (3H, s), 3,06 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,70 (1H, hept.), 6,72 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,28 (3H, m), 7,47 (1H, m), 12,77 (1H, br s).
32		1b (HAT U)	468,39	466,37	δ_H (300 MHz, DMSO- d ₆) 2,63 (3H, s), 5,23 (4H, s), 6,97 (1H, s), 7,24 (4H, m), 7,43 (4H, m), 7,57 (2H, t), 12,84 (1H, br s).
33		1a	336,44	334,40	

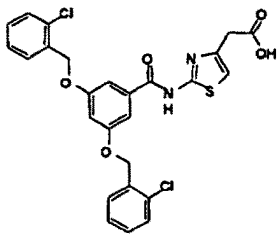
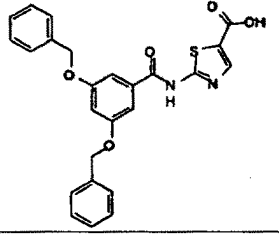
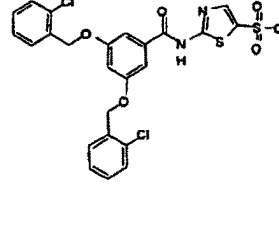
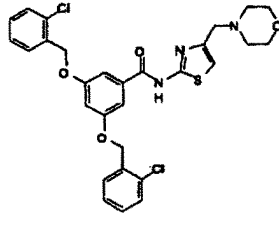
Ejemplo II

Mediante métodos análogos a los arriba descritos, se prepararon también los compuestos siguientes, números de Ejemplo II₁ a II₁₆₆. Algunos compuestos se prepararon mediante la Ruta 1b (síntesis multi-paralela), como se describe en el Ejemplo T. Para los compuestos preparados mediante la Ruta 2a (hidrólisis de ésteres), los materiales de partida requeridos se pueden preparar mediante la Ruta 1 o 1b.

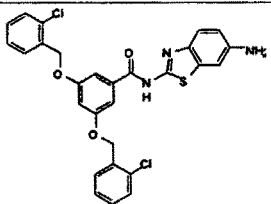
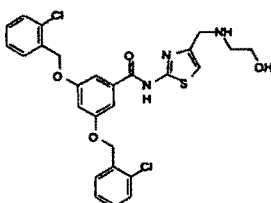
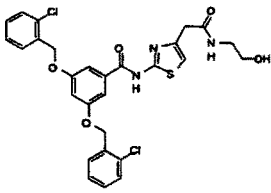
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		1	485, 487		RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,24 (4H, s); 6,93 (1H, s); 7,26 (1H, d); 7,36-7,43 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,55 (1H, d); 7,61 (2H, m); 12,60 (1H, br s).
2		2a*** *			RMN 1H d (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 7,0 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1H, d),
3		1			RMN 1H d (d6-DMSO): 3,62 (3H, s); 3,76 (2H, s); 5,24 (4H, s); 6,94 (1H, m); 7,06 (1H, s); 7,38-7,47 (6H, m); 7,54

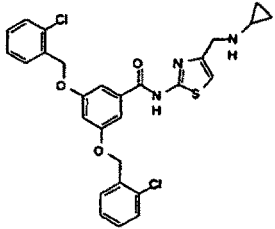
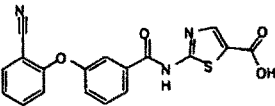
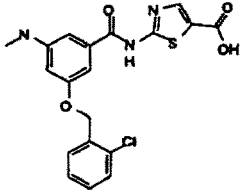
ES 2 308 609 T3

					(2H, m); 7,63 (2H, m); 12,69 (1H, br s).
4		1		531	RMN 1H δ (d6-DMSO): 4,77 (2H, s); 5,25 (4H, s); 6,94 (1H, m); 7,31 (1H, s); 7,36-7,48 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,63 (2H, m); 12,83 (1H, br s) (+ 0,4 eq. iPr2NEt).
5		3	528, 530		RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,63 (3H, m); 4,16 (2H, m); 5,24 (4H, s); 6,99 (1H, s); 7,38-7,44 (7H, m); 7,52 (2H, m); 7,62 (2H, m); 9,06 (1H, br s); 12,75 (1H, br s).
6		3			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,57 (3H, m); 3,48 (2H, m); 5,25 (4H, s); 6,95 (2H, m); 7,36-7,44 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m); 7,83 (2H, m); 12,60 (1H, m);

					(1H, br s).
5	7		2a*** *	497, 499 (- CO2)	RMN 1H δ (d6- DMSO): 3,64 (2H, s); 5,26 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,04 (1H, s); 7,37-7,46 (6H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 12,40 (1H, br s); 12,68 (1H, br s) (.HCl).
10					
15					
20					
25	8		2a*** *	459, 415 (- CO2)	RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,15 (4H, s); 6,9 (1H, s); 7,2-7,5 (12H, m); 8,1 (1H, s).
30					
35	9		1		RMN 1H δ (d6- DMSO): (sal de iPr2NEt) 1,24 (15H, m); 3,12 (2H, m); 3,80 (2H, m); 5,24 (4H, s); 6,93 (1H, m); 7,36- 7,45 (7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,56 (1H, br s).
40					
45					
50					
55					
60	10		3		RMN 1H δ (d6- DMSO): 2,45 (4H, m); 3,55 (2H, s); 3,61 (4H, m); 5,29 (4H, s); 7,00 (1H,
65					

ES 2 308 609 T3

					m); 7,11 (1H, s); 7,43-7,51 (6H, m); 7,58 (2H, m); 7,67 (2H, m); 12,66 (1H, br s).
11		4	550, 552		RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,19 (2H, br s); 5,23 (4H, s); 6,72 (1H, dd); 6,93 (1H, m); 7,03 (1H, m); 7,35-7,44 (7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,46 (1H, br s).
12		3	558, 560		RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,60 (2H, t); 3,45 (2H, t); 3,72 (2H, s); 5,22 (4H, s); 6,91 (1H, m); 6,96 (1H, s); 7,35-7,30 (7H, m); 7,50 (2H, m); 7,60 (2H, m).
13		3	586, 588		RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,11 (2H, q); 3,37 (2H, q); 3,50 (2H, s); 3,61 (1H, t); 5,22 (4H, s); 6,92 (2H, m); 7,34-7,42 (6H, m); 7,49

					(2H, m); 7,60 (2H, m); 7,88 (1H, br s).
14		3	554, 556		RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,29 (2H, m); 0,40 (2H, m); 2,16 (1H, m); 3,79 (2H, s); 5,27 (4H, s); 6,98 (2H, m); 7,40-7,48 (7H, m); 7,56 (2H, m); 7,66 (2H, m).
15		2b*** *	366	364	RMN 1H δ (d6-DMSO): 7,05 (1H, d); 7,35 (1H, t); 7,45 (1H, dd); 7,6 -7,75 (2H, m); 7,85 (1H, m); 7,9-8,0 (2H, m); 8,15 (1H, s); 13,1 (2H, br s).
16		6			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,68 (3H, s); 3,81 (1H, s); 5,15 (2H, s); 6,38 (1H, s); 6,87 (1H, s); 7,00 (1H, s); 7,37 (2H, m); 7,49 (1H, m); 7,58 (1H, m); 8,10 (1H, s); 8,21 (1H, s).

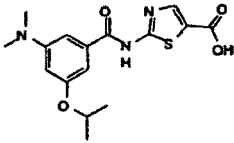
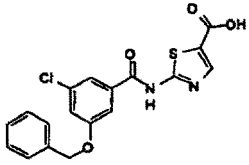
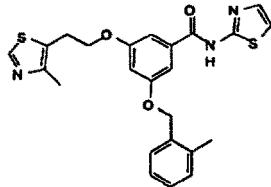
ES 2 308 609 T3

17		6			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,32 (6H, d); 4,88 (1H, m); 7,87 (1H, s); 8,05 (1H, s); 8,14 (1H, s); 8,45 (1H, s).
18		6	400, 402 (-CO2)		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,22 (6H, d); 4,36 (2H, m); 4,58 (1H, m); 6,24 (1H, s); 6,47 (1H, m); 6,84 (2H, m); 7,26 (3H, m); 7,37 (2H, m); 7,45 (1H, m); 7,76 (1H, br s).
19		6			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,21 (6H, d); 4,28 (2H, m); 4,55 (1H, m); 6,26 (1H, s); 6,43 (1H, m); 6,83 (1H, s); 6,89 (1H, s); 7,20 (1H, m); 7,26-7,37 (4H, m); 7,74 (1H, br s).
20		6	367 (-CO2)		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,23 (6H, d); 4,38 (2H, s); 4,60 (1H, m); 6,33 (1H,

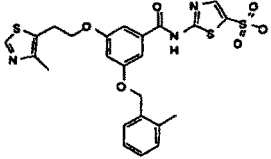
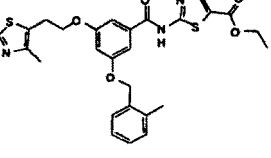
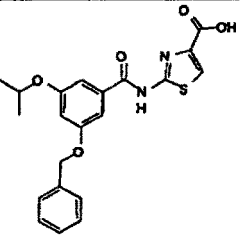
ES 2 308 609 T3

					m); 6,89 (2H, m); 7,47 (1H, dd); 7,89 (1H, d); 8,10 (1H, s); 8,51 (1H, dd); 8,63 (1H, d).
21		6		396 (-CO2)	RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,21 (6H, d); 3,81 (3H, s); 4,24 (2H, m); 4,55 (1H, m); 6,26 (2H, m); 6,84 (3H, m); 6,97 (1H, m); 7,20 (2H, m).
22		6		464, 420 (-CO2)	
23		6			RMN 1H δ (d6- DMSO): 0,28 (2H, m); 0,52 (2H, m); 1,09 (1H, m); 1,32 (6H, d); 3,02 (2H, d); 4,69 (1H, m); 6,50 (1H, s); 6,99 (2H, s); 8,20 (1H, s).
24		6			RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,24 (6H, d); 3,29 (2H, m); 3,56 (2H, t); 4,50 (2H,

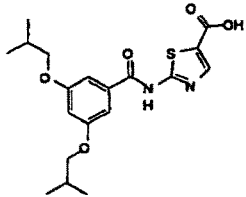
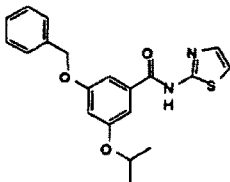
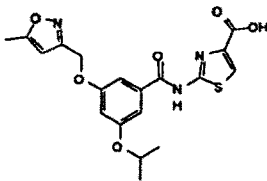
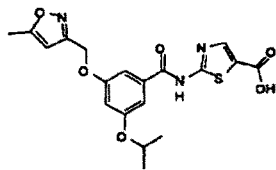
ES 2 308 609 T3

					s); 4,58 (1H, m); 6,37 (1H, m); 6,85 (1H, s); 6,90 (1H, s); 7,26 (2H, m); 7,13 (3H, m); 8,10 (1H, s).
25		6		348	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,27 (6H, d); 2,96 (6H, s); 4,69 (1H, m); 6,39 (1H, m); 6,97 (1H, s); 7,04 (1H, s); 8,13 (1H, s); 12,89 (1H, br s).
26		2a*** *	389, 391		RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,21 (2H, s); 7,29-7,49 (6H, m); 7,74 (2H, s); 8,13 (1H, s); 13,1 (1H, br s).
27		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,31 (3H, s); 2,35 (3H, s); 3,22 (2H, t); 4,21 (2H, t); 5,12 (2H, s); 6,79 (1H, m); 7,18-7,28 (4H, m); 7,30 (1H, m); 7,54 (1H, d); 8,82 (1H, s); 12,48


ES 2 308 609 T3

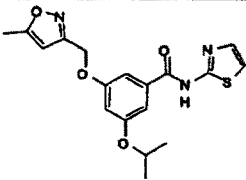
					(1H, br s).
28		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,32 (3H, s); 2,37 (3H, s); 3,24 (2H, t); 4,22 (2H, t); 5,13 (2H, s); 6,80 (1H, m); 7,19 (3H, m); 7,29 (1H, s); 7,37-7,45 (3H, m); 9,06 (1H, s); 12,48 (1H, br s).
29		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,28 (3H, t); 2,32 (3H, s); 2,37 (3H, s); 3,24 (2H, t); 4,14-4,29 (4H, m); 5,13 (2H, s); 6,84 (1H, m); 7,21 (4H, m); 7,29 (1H, s); 7,38 (2H, m); 8,20 (1H, s); 8,81 (1H, s).
30		2a (1)			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,26 (d, 6H), 4,69 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,26-7,48 (m, 7H), 8,01 (s, 1H).

ES 2 308 609 T3

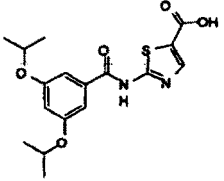
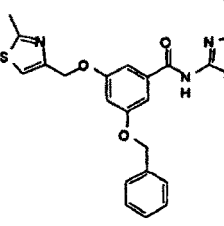
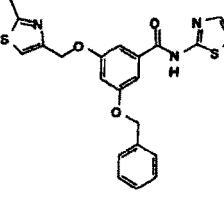
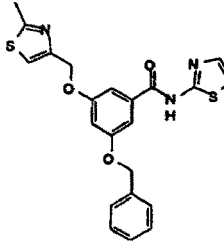
31		2a (1b)		391	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,0 (d, 12H), 2,0 (m, 2H), 3,8 (d, 4H), 6,75 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 8,15 (s, 1H).
32		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,26 (d, 6H), 4,69 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31-7,47 (m, 7H), 8,54 (d, 1H), 12,47 (bs, 1H).
33		2a (1)			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,26 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 4,69 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H).
34		2a (1)			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,26 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,27 (s, 1H).

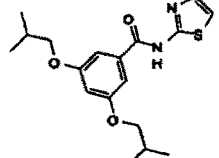
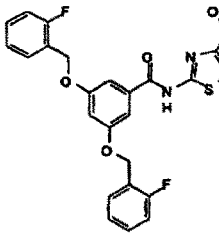
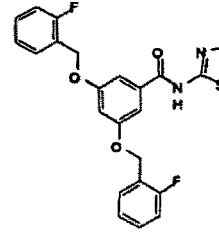
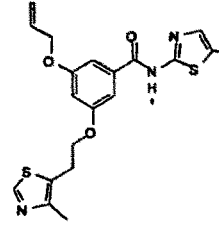
10

36		1b	401		
----	---	----	-----	--	--

37		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,27 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 4,69 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,53 (d, 1H).
----	---	---	--	--	---

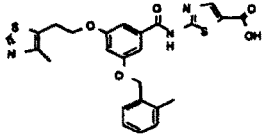
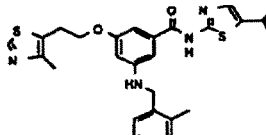
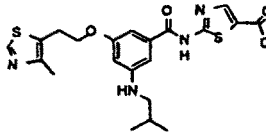
36		2a	(1) 379	377	RMN 1H δ (d6-DMSO): 12,98 (bs, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,79 (d, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 0,98 (d, 6H).
----	--	----	------------	-----	--

37		2a (1b)	365		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,25 (d, 12H), 4,7 (hept., 2H), 6,65 (s, 1H), 7,2 (s, 2H), 8,15 (s, 1H).
38		2a (1)			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,64 (s, 3H), 5,16 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,29-7,47 (m, 7H), 7,53 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 12,90 (bs, 1H).
39		2a (1)			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,64 (s, 3H), 5,17 (s, 4H), 6,93 (s, 1H), 7,29-7,45 (m, 7H), 7,53 (s, 1H), 8,13 (m, 1H).
40		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,64 (s, 3H), 5,14 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31-7,47 (m, 7H), 7,49 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 12,56 (bs, 1H).

41		1b	349		
42		2a (1)			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,22 (s, 4H), 6,96 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 4H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,55 (m, 2H), 8,12 (s, 1H).
43		2a (1)			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,21 (s, 4H), 6,93 (s, 1H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,38-7,46 (m, 4H), 7,56 (m, 2H), 8,03 (s, 1H).
44		2a (1)			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,38 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 12,94 (br s, 1H).

ES 2 308 609 T3

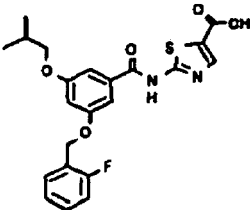
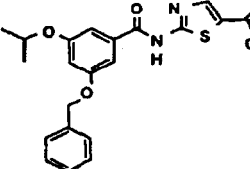
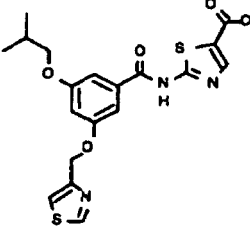
45		2a (1)			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,30 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,98 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).
46		2a*	419	417	RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,8 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,5 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,0 (s, 1H).
47		2a*	427	425	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,1 (d, 6H), 2,85 (hept., 1H), 3,75 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 7,0-7,3 (m, 6H), 7,4 (d, 1H), 8,0 (s, 1H).
48		2a**	405	403	RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,34 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,92 (s, 1H).

					1H), 6,97 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 12,75 (bs, 1H).
49		2a [*]			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,33 (s, 3H), 2,36 (2,36, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,02-7,44 (m, 6H), 8,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,92 (bs, 1H).
50		6 ^{**}			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,25 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,08-7,21 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,76 (bs, 1H).
51		6 ^{**}			

ES 2 308 609 T3

52		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,28 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,26 (dd, 1H), 5,39 (d, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 13,02 (bs, 1H).
53		1b	261	259	RMN 1H δ (CDCl ₃): 4,58 (d, 2H), 5,31 (dd, 1H), 5,45 (dd, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 12,09 (br s, 1H).
54		2a	445		RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 3,81 (d, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,38-

ES 2 308 609 T3

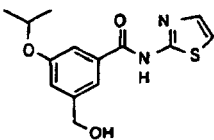
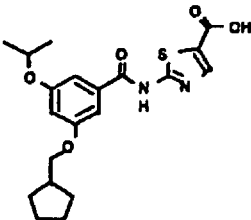
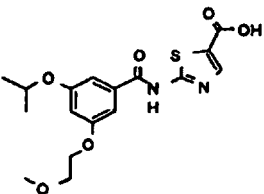
					7,45 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 12,90 (br s, 1H).
55		2a	441		RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 3,81 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,81 7,17-7,23 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,40 (ap d, 2H), 8,01 (s, 1H).
56		2a			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,27 (d, 6H), 4,71 (sept., 1H), 5,16 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,25-7,51 (m, 7H), 8,12 (s, 1H), 12,98 (bs, 1H).
57		2a	434	432	RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 3,81 (d, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,83 (apt, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,12

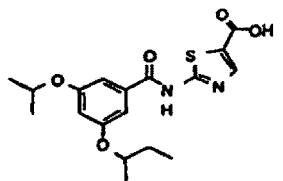
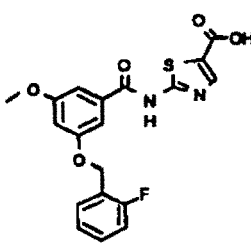
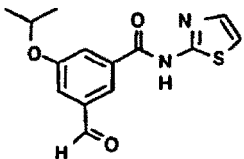
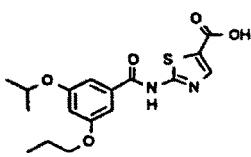
					(s, 1H), 9,1 (s, 1H).
58		1b	335		
59		1b	293		
60		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,74 (sept., 1H), 5,22 (s, 2H), 6,79 (t, 1H), 7,19-7,32 (m, 4H), 7,37 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 12,61 (bs, 1H).
61		2a			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,26 (d, 6H), 4,64-4,76 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,98 (s, 1H).

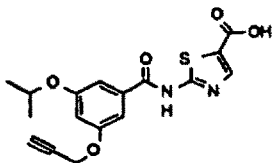
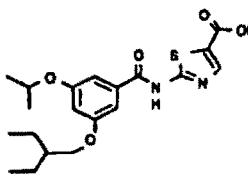
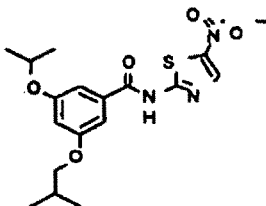
62		2a			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,27 (d, 6H), 4,71 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,78-6,84 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 3H), 7,34-7,49 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,98 (bs, 1H).
63		2a	377		RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,0-0,2 (m, 2H), 0,22-0,3 (m, 2H), 0,98 (d, 6H), 3,59 (d, 2H), 4,35-4,42 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,82 (s, 1H).
64		2a	403		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,78 (m, 1H), 4,86 (q, 2H), 6,89 (ap t, 1H), 7,36 (ap t, 2H), 8,17 (s, 1H), 13,05 (bs).
65		1***			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,72 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,88-6,97 (m, 1H), 7,09

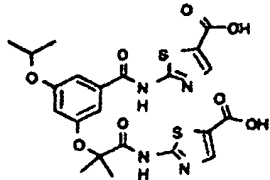
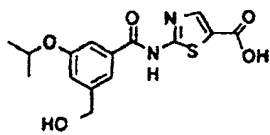
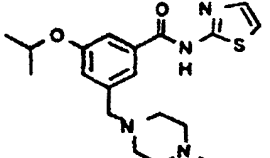
					(m, 1H), 7,16-7,26 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 12,05 (bs, 1H).
66		2a***			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,74 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).
67		2a***			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,74 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,89-6,97 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).
68		1b	457		
69		1b	404		

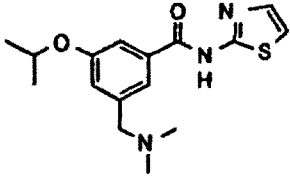
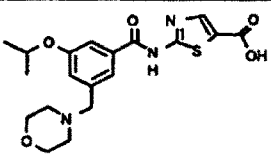
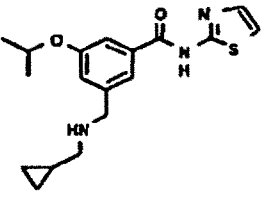
ES 2 308 609 T3

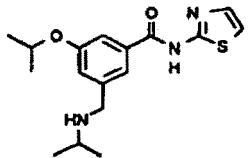
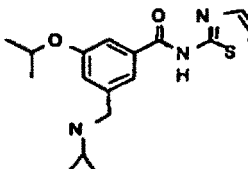
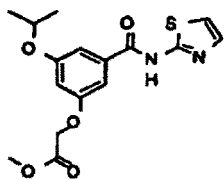
70		23			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,28 (d, 6H), 4,51 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,50 (bs, 1H).
71		2a	405	403	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,14 (d, 6H), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,42-1,62 (m, 4H), 1,65-1,82 (m, 2H), 3,9 (d, 2H), 4,62-4,78 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 8,12 (s, 1H).
72		2a	381	379	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,25 (d, 6H), 3,3 (s, 3H), 3,7 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,6-4,8 (hept., 1H), 6,75 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (bs, 2H).

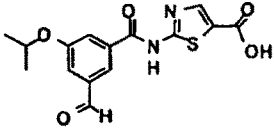
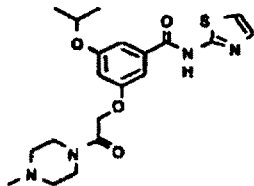
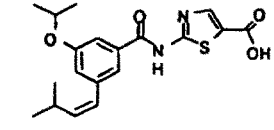
73		2a	379	377	RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,85 (s, 3H), 5,25 (s, 2H) 6,9 (m, 1H) 7,2-7,35 (m, 3H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,6-7,7 (t of d, 1H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (bs, 2H).
74		2a	401		RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,9 (t, 3H), 1,2-1,3 (d, 3H + d, 6H) 1,5-1,75 (m, 2H) 4,45 (hex., 1H), 4,75 (hept., 1H), 6,7 (t, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (bs, 2H).
75		22			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,31 (d, 6H), 4,82 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H).
76		2a			RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,97 (d, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,72 (t,

					2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 4,56-4,83 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).
77		2a	359		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,30 (d, 6H), 3,30 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,31 (app d, 2H), 8,15 (s, 1H), 10,01 (bs, 1H).
78		2a	407	405	RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,91 (t, 6H), 1,29 (d, 6H), 1,37-1,53 (m, 4H), 1,56-1,70 (m, 1H), 3,30 (d, 2H), 4,73 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,26 (app d, 2H), 8,14 (s, 1H), 13,00 (bs, 1H).
79		1	378		RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,28 (d, 6H), 2,02 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,75 (ap t,

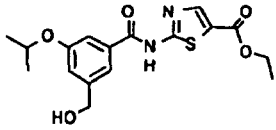
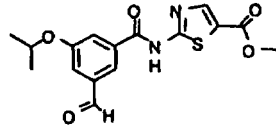
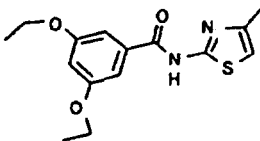
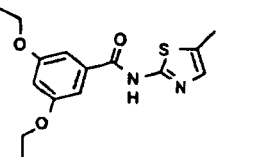
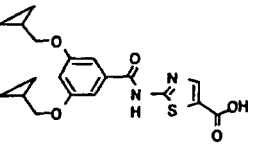
					1H), 7,25 (ap d, 2H), 8,68 (s, 1H).
80		28	533		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,22 (d, 6H), 1,61 (s, 6H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).
81		2a			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,50 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,26 (bs, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 13,00 (bs, 1H).
82		21			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,32 (d, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,37-3,63 (m, 4H), 3,95-4,10 (m, 4H), 4,39 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H).

83		21			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,31 (d, 6H), 2,71 (s, 6H), 4,26 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,66 (bs, 1H).
84		21			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,31 (d, 6H), 3,03-3,16 (m, 4H), 3,71-3,95 (m, 4H), 4,34 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,13 (s, 1H).
85		21			RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,41 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 1,35 (d, 6H), 2,85 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 9,35 (bs, 2H).

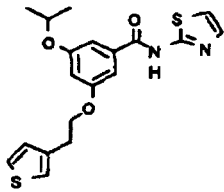
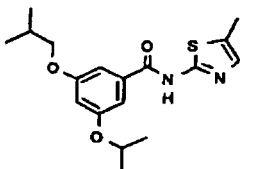
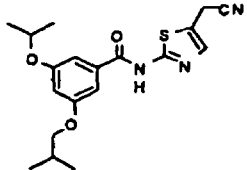
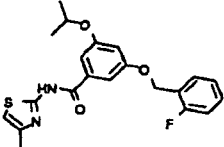
86		21			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,27 (m, 12H), 3,26 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,18 (bs, 2H).
87		21			RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,72 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,32 (d, 6H), 2,66 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,53 (bs, 2H).
88		1 (véa se el Ej. 26)	351	349	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,27 (d, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 12,53 (s, 1H)

89		24			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,32 (d, 6H), 4,79 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).
90		26	419	417	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,28 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,44 (ap t, 4H), 4,65 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,68 (ap t, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,24 (ap d, 2H), 7,55 (ap d, 1H), 12,45 (bs, 1H).
91	 FORMA Z	25			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,01 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 2,81 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

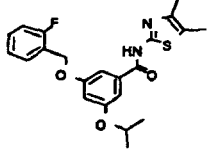
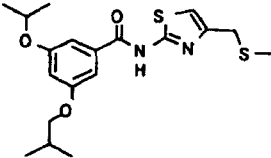
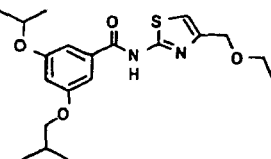
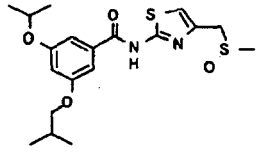
ES 2 308 609 T3

92		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 9H), 4,28 (q, 2H), 4,53 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,26 (t, 1H (-OH)), 7,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 13,01 (bs, 1H).
93		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,34 (d, 3H), 1,39 (m, 6H), 4,30 (q, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).
94		1a	307		
95		1a	307		
96		2a, 1c	389	387	δ_H (300MHz, DMSO-d ₆) -0,04-0,06 (4H, m); 0,22-0,35 (4H, m); 0,85-1,05 (2H, m); 3,54-4,64 (4H, d); 6,44

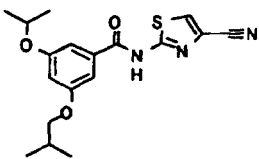
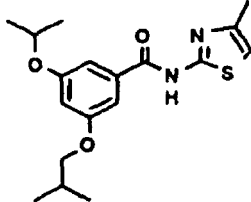
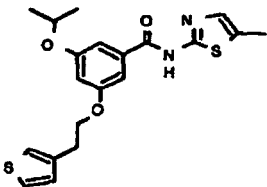
ES 2 308 609 T3

					(1H, m); 6,93 (6,93-6,97 (2H, m); 7,84 (1H, s).
97		1b (HAT U)	389,38	387,34	δ_H (300MHz, DMSO- d_6) 1,30 (6H, d), 3,08 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,73 (1H, hept.), 6,70 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,3 (4H, m), 7,48 (1H, m), 7,57 (1H, d), 12,55 (1H, br s).
98		1a	349		
99		1b (HAT U)	374,43	372,39	δ_H (300MHz, DMSO- d_6) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,00 (1H, m), 3,80 (2H, d), 4,24 (2 H, s), 4,70 (1H, hept.), 6,66 (1H, t), 7,23 (2H, d), 7,46 (1H, s), 12,59 (1H, br s).
100		1a	401		

ES 2 308 609 T3

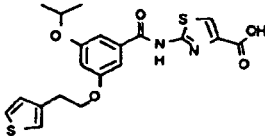
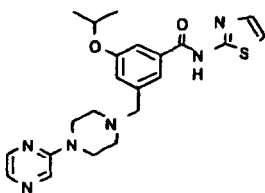
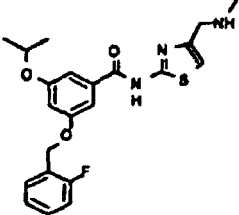
101		1a	415		
102		3 (e) (CM 1a)	395,19	393,19	δ_H (300MHz, CDCl ₃) 1,02 (6H, d), 1,35 (6H, d), 2,08 (4H, m), 3,74 (4H, m), 4,60 (1H, hept.), 6,64 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,00 (1H, m).
103		3 (e) (CM 1a)	393,22	391,21	δ_H (300MHz, CDCl ₃) 1,02 (6H, d), 1,26 (3H, t), 1,35 (6H, d), 2,08 (1H, m), 3,60 (2H, q), 3,74 (d, 2H), 4,47 (2H, s), 4,58 (1H, hept.), 6,64 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,02 (1H, m).
104			411,42	409,38	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,02 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,80 (2H, d), 4,14 (2H, s), 4,70 (1H, hept.), 6,66 (1H, s), 7,23 (3

ES 2 308 609 T3

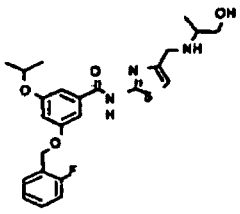
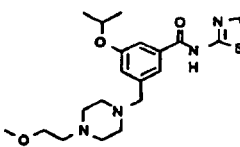
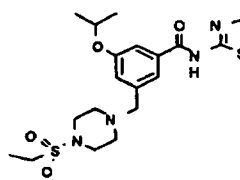
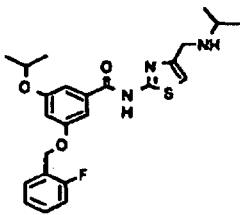
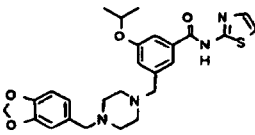
					H, m), 12,62 (1H, br s).
105		1a	427,39	425,38	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,02 (6H, d), 1,36 (6H, d), 2,08 (1H, m), 3,75 (2H, d), 4,60 (1H, hept.), 6,68 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,69 (1H, s).
106		1b (HAT U)	349,45	347,43	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 0,95 (6H, d), 1,25 (6H, d), 1,95-2,05 (1H, m), 2,2 (3H, s), 3,65 (2H, d), 6,7 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,02 (1H, m).
107		1b (HAT U)	403,39	401,37	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,25 (6H, d), 2,38 (3H, s), 3,05 (2H, t), 4,6-4,8 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,10-7,12 (3H, m), 7,15, (1H, m), 7,42-7,45 (1H, m).

ES 2 308 609 T3

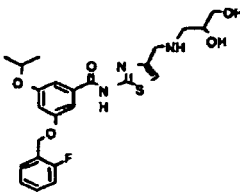
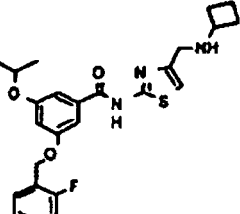
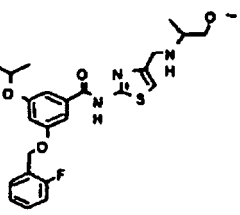
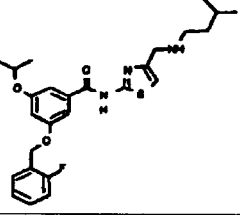
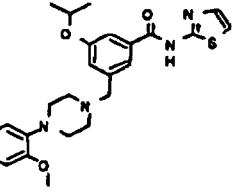
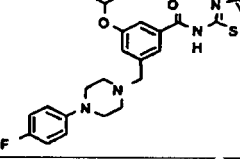
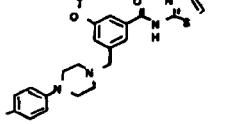
108		1b (HA TU)	401,42	399,39	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,25 (6H, d) 2,3 (3H, s), 4,4-4,6 (1H, m) 5,05 (2H, s), 6,65 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,0-7,15 (4H, m) 7,2-7,3 (1H, m), 7,38-7,42 (1H, m).
109		1b (HA TU)	467,38	465,37	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,35 (3H, s), 5,2 (4H, s), 6,95 (1H, s), 7,2-7,3 (5H, m), 7,4-7,45 (4H, m), 7,5-7,6 (2H, m).
110		1b (HA TU)	467,37	465,38	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,9 (3H, s), 4,95 (4H, s), 6,4 (1H, s), 6,9-7,1 (6H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m).
111		2a 1a	433	431	δ_H (500 MHz, DMSO-d ₆) 1,27 (6H, d), 3,06 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,23-7,32 (3H, br m), 7,46 (1H, m).

						8,10 (1H, s).
112		2a, 1a	433	431	δ_H (500 MHz, DMSO-d ₆) 1,28 (6H, d), 3,06 (2H, t), 4,24 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,31 (2H, s), 7,47 (1H, m), 8,02 (1H, s).	
113		21	439,44	437,39	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,25 (6H, d), 3,0-3,2 (2H, m), 3,3-3,55 (4H, m), 4,3-4,5 (4H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,55-7,6 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,1 (1H, s), 8,4 (1H, s).	
114		3	430,40	428,38	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,25 (6H, d), 2,42 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,45-4,6 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,6 (1H, s), 6,95-7,15 (3H, m),	

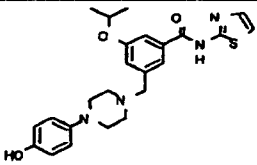
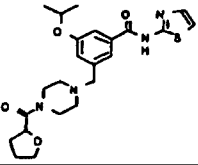
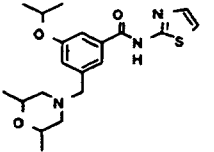
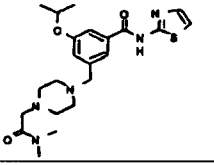
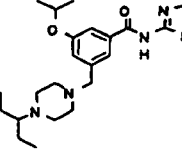
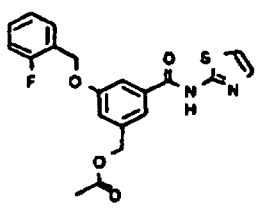
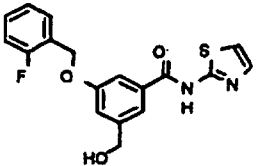
ES 2 308 609 T3

					7,2-7,25 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m).
115		3	474,42	472,40	
116		21	419,47	417,44	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,25 (6H, d), 3,25 (3H, s), 3,3-3,75 (12H, m), 4,3-4,45 (2H, m), 4,75-4,8 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,5-7,6 (2H, m), 7,7 (1H, s), 7,8 (1H, s).
117		21	453,39	451,37	
118		3	458,39	456,42	
119		21	495,43		δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,25 (6H, d), 3,3-3,65 (8H, m), 4,2-4,5 (2H, m), 4,7-4,8 (1H, m), 6,05 (2H, s), 6,95 (1H, d),

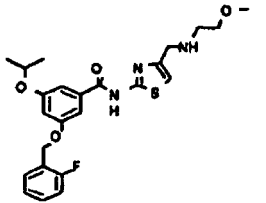
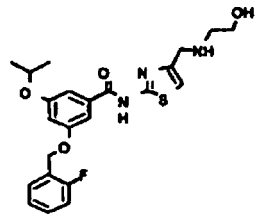
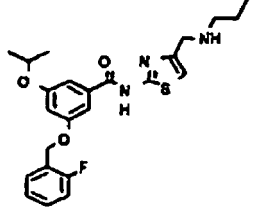
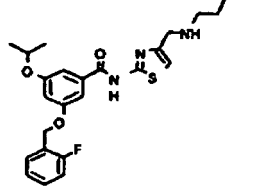
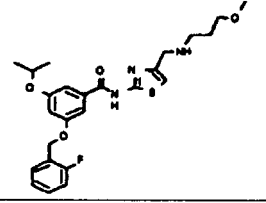
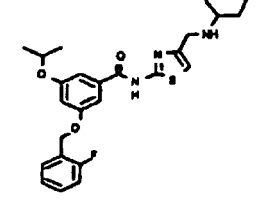
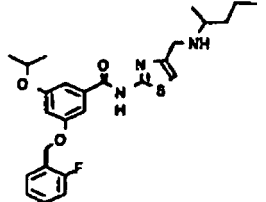
ES 2 308 609 T3

					7,05 (1H, d), 7,25 (2H, m), 7,55 (2H, m), 7,7 (1H, s), 7,8 (1H, s).
120		3	490,43	488,42	
121		3	470,48	468,47	
122		3	488,49	486,47	
123		3	486,51	484,51	
124		21	467,50	465,49	
125		21	455,48 , 453,46		
126		21	467,50	465,48	

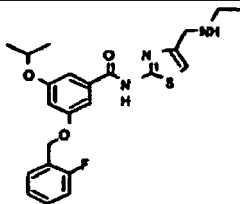
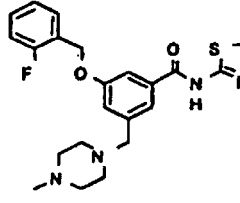
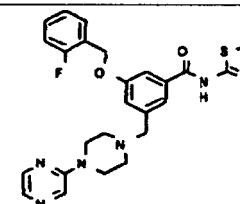
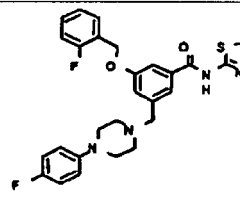
ES 2 308 609 T3

127		21	453, 49	451, 47	
128		21	459, 49	457, 47	
129		21	390, 51	388, 47	
130		21	446, 51	444, 49	
131		21	431, 55	429, 51	
132		1b (HA TU)	401, 37	399, 33	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) (3H, s), 2,08 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,24 (2H, s), 7,23 (4H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,76 (1H, s), 12,64 (1H, br s).
133		2a (f)	359, 43	357, 39	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) (2H, d), 4,55 (2H, s), 5,23 (2H, s), 7,23 (4H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (2H, m), 7,68 (2H, m), 12,56

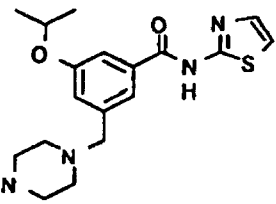
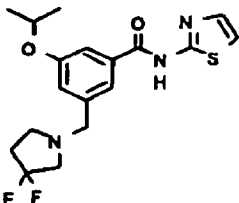
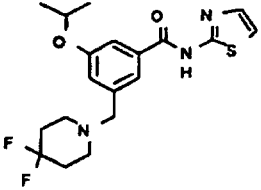
ES 2 308 609 T3

					(1H, br s).
134		3	474, 48	472, 47	
135		3	460, 46	458, 43	
136		3	458, 48	456, 47	
137		3	472, 51	470, 49	
138		3	488, 51	486, 52	
139		3	486, 49	484, 47	
140		3	486, 50	484, 49	

ES 2 308 609 T3

141		3	444, 45	442, 41	
142		21 1	441, 43	439, 42	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 2,82 (3H, s), 3,49 (8H, m), 4,54 (1H, d), 5,24 (3H, m), 7,30 (3H, m), 7,45 (2H, m), 7,59 (2H, m), 7,81 (2H, m), 12,65 (1H, br s).
143		21	505, 45	503, 38	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 3,15 (2H, m), 3,45 (2H, m), 4,25 (4H, m), 4,52 (1H, d), 5,25 (3H, m), 7,27 (3H, m), 7,45 (1H, m), 7,62 (3H, m), 7,90 (3H, m), 8,16 (1H, s), 8,42 (1H, s), 12,70 (1H, br s).
144		21	521, 43		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 3,33 (8H, m), 4,52 (1H, d), 5,27 (3H, m), 7,03 (5H, m), 7,28 (3H, m), 7,45

ES 2 308 609 T3

					(1H, m), 7,65 (3H, m), 7,89 (1H, m), 9,20 (1H, br s), 12,69 (1H, br s).
145		21	361,50	359,46	δ_H (300 MHz, CDCl ₃) 1,36 (6H, d), 2,56 (4H, m), 3,04 (4H, m), 3,53 (2H, s), 4,61 (1H, hept.), 6,95 (1H, d), 7,07 (1H, m), 7,24 (1H, m) 7,44 (2H, m).
146		21 1	382,12	380,13 3	RMN ¹ H δ (CDCl ₃): 1,37 (d, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 2H).
147		21	396,45	394,4	RMN ¹ H δ (CDCl ₃): 1,37 (d, 6H), 1,95 (m, 4H), 2,5 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,6 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,6 (m, 1H).

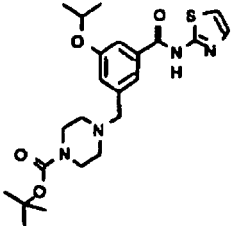
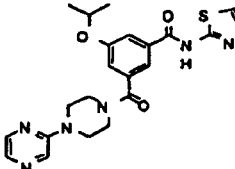
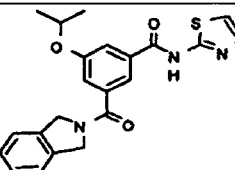
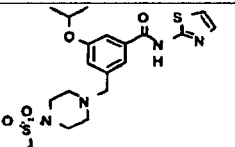
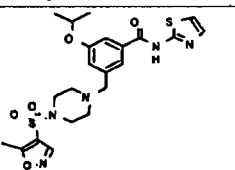
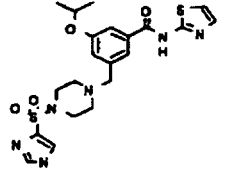
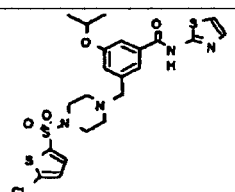
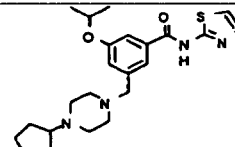
ES 2 308 609 T3

148		1b (HAT U)	382,12	380,13	RMN ¹ H δ (CDCl ₃): 1,37 (d, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 2H).
149		1b (HAT U)	403,39	401,36	δ _H (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,09 (3H, s), 3,26 (2H, t), 4,30 (2H, t), 5,08 (2H, s), 6,98 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,35 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,64 (2H, brs), 12,62 (1H, br s).
150		2a (g)	361,41	359,38	
151		3	432,40	430,37	
152		3	476,48	474,47	

ES 2 308 609 T3

153		3	472, 48	470, 45	
154		3	462, 45	460, 43	
155		21	462, 41	460, 38	
156		21	521, 42	519, 40	
157		21	507, 48		
158		21	453, 52	451, 49	RMN ¹ H δ (CDCl ₃): 1,35 (d, 6H), 2,5 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,1 (d, 1H).

ES 2 308 609 T3

159		21	461, 49	459, 48	
160		1b (HAT U) (h)	453, 44	451, 40	
161		1b (HAT U) (h)	406, 40		
162		21 (i)	467, 50	465, 49	
163		21 (i)	506, 47	504, 46	
164		21 (i)	505, 46	503, 43	
165		21 (i)	541, 39	539, 35	
166		21	429, 54	427, 51	

Notas:

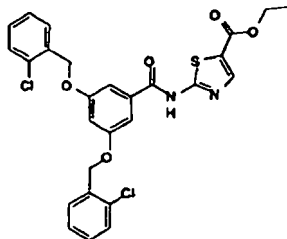
* Los productos finales se prepararon mediante el método de hidrólisis 2a; los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1).

** Los productos finales se prepararon mediante el método de aminación reductora, método 6; los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1) e hidrólisis (Ruta 2a).

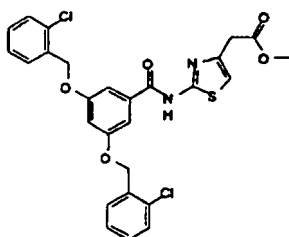
*** Los productos finales se prepararon mediante hidrólisis (Ruta 2a) o acoplamiento de cloruro de ácido (Ruta 1); los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1).

ES 2 308 609 T3

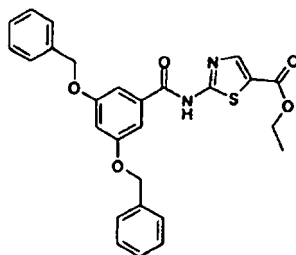
**** Para los Ejemplos II₂, II₇, II₈, II₁₅ y II₂₆, los ésteres intermedios se prepararon mediante la Ruta 1:



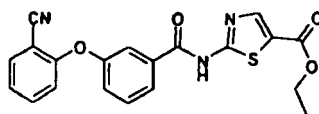
RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,3 (3H, t); 4,3 (2H, q); 5,25 (4H, s); 7,0 (1H, t); 7,4 (6H, m); 7,5 (6H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1H, s).



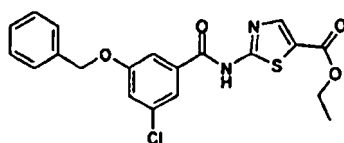
Ejemplificado como Ejemplo II₃.



RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,3 (3H, t); 4,3 (2H, q); 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, t); 7,2-7,5 (12H, m); 8,2 (1H, s); 13,05 (1H, br s); el espectro contiene también señales debidas a cantidades de 2-aminotiazol en trazas.



no caracterizado.



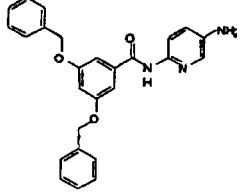
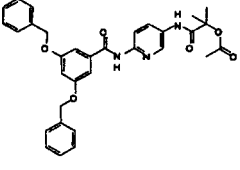
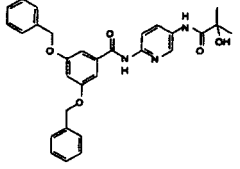
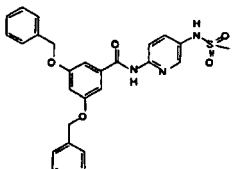
MH⁺ = 389, 391

M-H = 387, 389

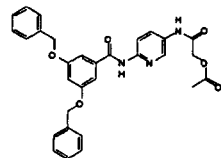
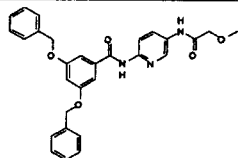
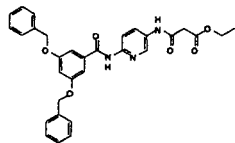
ES 2 308 609 T3

Ejemplo JJ

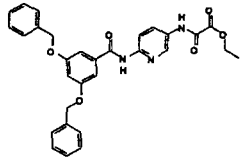
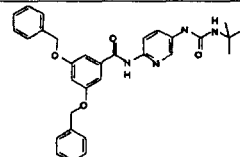
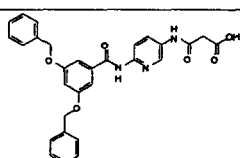
Mediante métodos análogos a los arriba descritos se prepararon también los compuestos siguientes, números de Ejemplo JJ₁ a JJ₅₇.

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		7	426,19	424,25	RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,17 (m, 6H) 6,80 (s, 1H) 7,00 (d, 1H) 7,26 a 7,46 (m, 12H) 7,71 (s, 1H) 7,78 (d, 1H) 10,28 (br s, 1H).
2		8		552,22	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,55 (s, 6H) 2,08 (s, 3H) 5,18 (s, 4H) 6,85 (s, 1H) 7,29 a 7,50 (m, 12H) 7,98 (dd, 1H) 8,13 (d, 1H) 8,61 (s, 1H) 9,70 (s, 1H) 10,72 (s, 1H).
3		9	512,16	510,22	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,35 (s, 6H) 5,18 (s, 4H) 6,88 (s, 1H) 7,28 a 7,48 (m, 12H) 8,08 (d, 1H) 8,22 (d, 1H) 8,82 (s, 1H) 9,90 (s, 1H) 10,96 (s, 1H).
4		8		502,49	RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,02 (s, 3H) 5,17 (s, 4H) 6,86 (s, 1H) 7,29 a 7,58 (m, 12H) 7,70 (d, 1H) 8,13 (d,

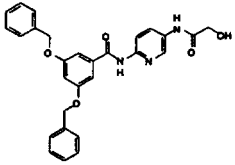
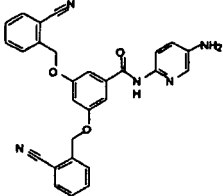
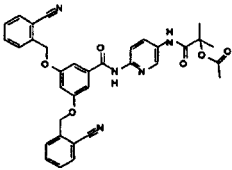
ES 2 308 609 T3

						1H), 8,24 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).
5		8	526,41	524,45	RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,13 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 5,18 (s, 4H), 6,84 (s, 1H), 7,27 a 7,48 (m, 12H), 7,96 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).	
6		8	498,55	496,55	RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,39 (s, 3H), 4,01 (s, 1H), 5,18, (s, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,28 a 7,50 (m, 12H), 8,07 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).	
7		8	540,58	538,63	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,20 (t, 3H), 3,47 (s, 2H), 4,11 (q, 2H), 5,17 (s, 4H), 6,83 (s, 1H), 7,28 a 7,48 (m,	

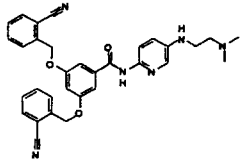
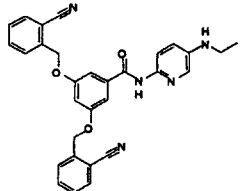
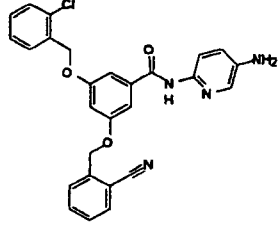
ES 2 308 609 T3

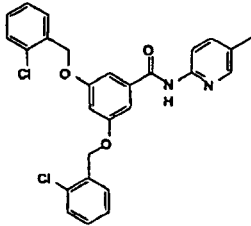
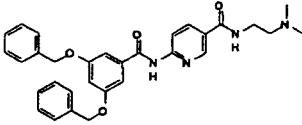
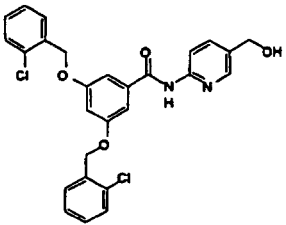
					12H), 7,95 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).
8		8	526,53	524,61	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,30 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 5,17 (s, 4H), 6,86 (s, 1H), 7,28 a 7,50 (m, 12H), 8,14 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 10,97 (s, 1H).
9		10	525,61	523,66	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,30 (s, 9H), 5,18 (s, 4H), 6,09 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,32-7,50 (m, 12H), 7,78 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).
10		9	512,4		RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,41 (s, 2H), 5,17 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,29 a 7,54 (m,

ES 2 308 609 T3

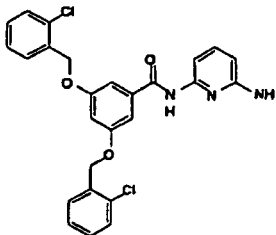
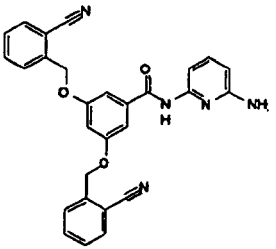
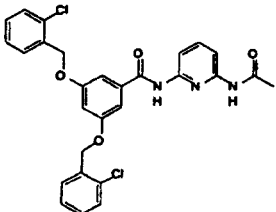
					12H), 8,03 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).
11		9	484,4		RMN 1H δ (d6-DMSO): 4,04 (s, 2H), 5,20 (s, 4H), 6,89 (s, 1H), 7,30 a 7,51 (m, 12 H), 8,12 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 11,00 (s, 1H).
12		7	476,36		RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,14 (s, 2H), 5,32 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,80 (m, 6H), 7,90 (d, 2H), 10,38 (s, 1H) + 0,1 EtOAc
13		8	604,29 , 602,3		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,55 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 5,33 (s, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,56

ES 2 308 609 T3

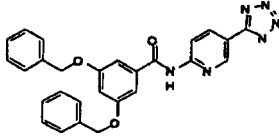
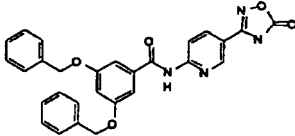
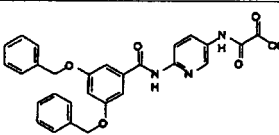
16		11	547,86		RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,20 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 5,32 (s, 4H), 5,51 (br s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,74 (m, 5H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 10,41 (s, 1H), y 2H en DMSO o en agua.
17		11	504,54		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,15 (t, 3H), 3,06 (quartete, 2H), 5,32 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,73 (m, 5H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 10,41 (s, 1H).
18		12	485,5	483,5	RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,13 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,00

					(dd, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 10,33 (s, 1H).
19		1	493, 495		RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,35 (3H, s); 5,31 (4H, s); 6,98 (1H, t); 7,43- 7,48 (6H, m); 7,58-7,61 (2H, m); 7,65-7,71 (3H, m); 8,14 (1H, d); 8,29 (1H, s); 10,84 (1H, s).
20		13	525		RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,10 (2H, m); 3,30 (6H, s); 3,60 (2H, m); 5,19 (4H, s); 6,89 (1H, s); 7,31- 7,48 (12H, m); 8,29 (2H, m); 8,92 (1H, s); 11,05 (1H, S).
21		14	509		RMN 1H δ (d6-DMSO): 4,5 (1H, d); 5,25 (s, 4H), 6,9 (s, 1H), 7,40

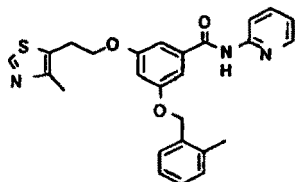
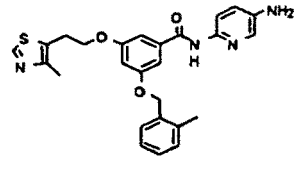
ES 2 308 609 T3

					(m, 6H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,8 (br s, 1H).
22		1	494/496		RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 5,65 (2H, s); 6,23 (1H, d); 6,85 (1H, s); 7,05-7,15 (3H, m); 7,18-7,22 (5H, m); 7,45 (2H, m); 7,58-7,62 (2H, m); 10,16 (1H, br s).
23		1	476		RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 5,75 (2H, s); 6,22 (1H, d); 6,90 (1H, s); 7,25-7,41 (4H, m); 7,50-7,60 (2H, m); 7,70-7,80 (4H, m); 7,90 (2H, d); 10,19 (1H, br s).
24		15	536/538		RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,25 (3H, s); 5,20 (4H, s); 6,9 (1H, t); 7,25 (2H, d); 7,35-

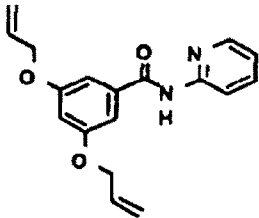
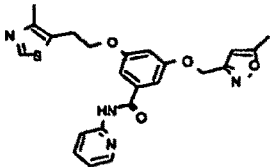
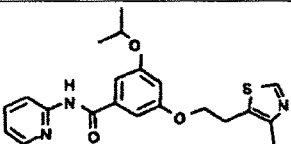
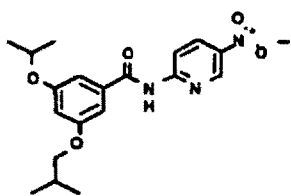
ES 2 308 609 T3

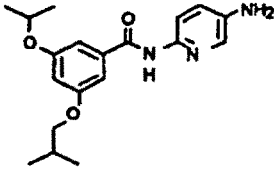
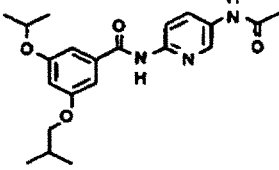
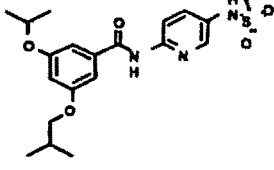
					7,40 (4H,m); 7,4-7,55 (2H, m); 7,58-7,63 (2H, m); 7,68- 7,72 (1H, m); 7,75-7,80 (2H, br s); 10,36 (1H, br s).
25		16	479	477	RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,19 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,26- 7,48 (12H, m); 8,40 (1H, d); 8,46 (1H, dd); 9,04 (1H, s); 11,13 (1H, br s).
26		17	495	493	RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,19 (4H, s); 6,87 (1H, s); 7,28- 7,46 (12H, m); 8,21 (1H, dd); 8,38 (1H, d); 8,79 (1H, s); 11,14 (1H, br s).
27		18	498		RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,18 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,30- 7,50 (12H, m); 8,17 (2H, s); 8,79 (1H, s); 10,79 (1H, s); 10,93 (1H, br

ES 2 308 609 T3

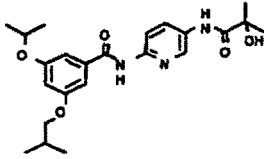
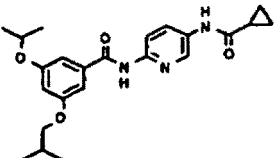
					s).
5	28		1	460	RMN ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,11-7,24 (br m, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,74 (br s, 1H).
35	29		7	475	RMN ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 5,11 (s, 4H), 6,72 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,15-7,28 (br m, 5H), 7,41 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 10,29 (br s, 1H).

30		1			RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,66 (s, 3H), 5,15 (s, 4H), 6,88 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,39-7,47 (br m, 7H), 7,52 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 10,72 (br s, 1H).
31		1b	395		
32		1			RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,28 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 4,72 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,72 (br s, 1H).
33		1			RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,27 (d, 6H), 4,71 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,73

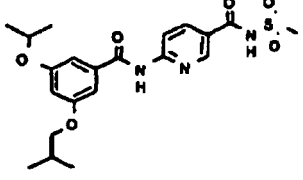
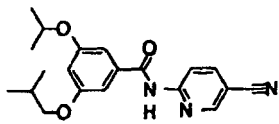
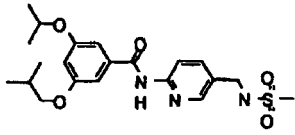
					(t, 1H), 7,12-7,29 (br m, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,35 (m, 1H), 10,72 (br s, 1H).
34		1b	311		
35		1b	451		
36		1b	398		
37		1	374	372	RMN ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,67 (ap t, 1H), 7,17 (ap d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 9,20 (d, 1H), 11,43 (bs, 1H).

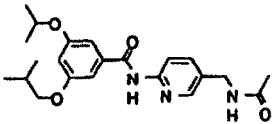
38		7b	344		<p>RMN ^1H δ (d_6-DMSO): 0,97</p> <p>(d, 6H), 1,26</p> <p>(d, 6H), 2,00</p> <p>(m, 1H), 3,78</p> <p>(d, 2H), 4,69</p> <p>(m, 1H), 5,12</p> <p>(s, 2H), 6,58</p> <p>(t, 1H), 6,99</p> <p>(dd, 1H), 7,1</p> <p>(ap d, 2H), 7,73-7,78</p> <p>(m, 2H), 10,24</p> <p>(bs, 1H)</p>
39		15	386		<p>RMN ^1H δ (d_6-DMSO): 0,98</p> <p>(d, 6H), 1,26</p> <p>(d, 6H), 2,01</p> <p>(m, 1H), 2,05</p> <p>(s, 3H), 3,79</p> <p>(d, 2H), 4,70</p> <p>(m, 1H), 6,61</p> <p>(ap t, 1H), 7,14</p> <p>(ap d, 2H), 7,95</p> <p>(dd, 1H), 8,08</p> <p>(d, 1H), 7,59</p> <p>(ap d, 1H), 10,07</p> <p>(bs, 1H).</p>
40		15	422	420	<p>RMN ^1H δ (d_6-DMSO): 0,97</p> <p>(d, 6H), 1,26</p> <p>(d, 6H), 2,03</p> <p>(m, 1H), 3,01</p> <p>(s, 3H), 3,79</p> <p>(d, 2H), 4,70</p> <p>(m, 1H), 6,63</p>

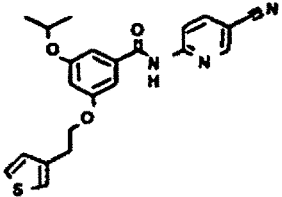
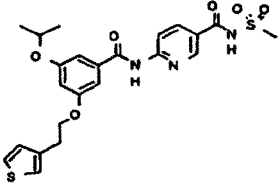
ES 2 308 609 T3

					(ap t, 1H), 7,14 (ap d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,34 (ap d, 1H), (9,83, s, 1H), 10,81 (bs, 1H).
41		9	M+H 430 M- H 428		RMN ¹ H δ (d ₆ - DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 1,35 (s, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 8,06- 8,15 (m, 2H), 8,76 (ap d, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,65 (bs, 1H).
42		15	412 (M+HCO OH) ⁺ 456		RMN ¹ H δ (d ₆ - DMSO): 0,79- 0,82 (m, 4H), 0,98 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 1,77 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 4,70 (h, 1H), 6,11 (ap t, 1H), 7,14 (ap d, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,62

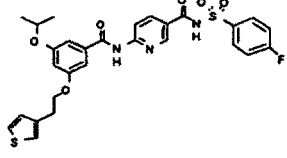
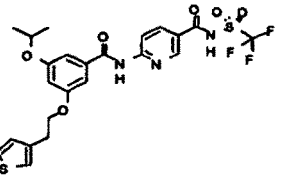
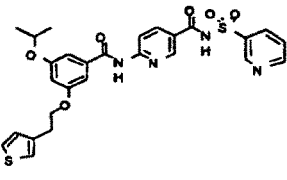
ES 2 308 609 T3

					(ap d, 1H), 10,33 (bs, 1H), 10,64 (bs, 1H).
43		27	M+H 450 M- H 448		RMN ¹ H δ (d ₆ - DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,80 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,65 (ap t, 1H), 7,17 (s, 2H), 8,27-8,35 (m, 2H), 8,91 (m, 1H), 11,13 (bs, 1H).
44		1c	352		δ _H (300 MHz, DMSO-d ₆) 0,94- 1,02 (6H, d); 1,24-1,34 (6H, d); 1095-2,10 (1H, m); 3,76- 3,84 (2H, d); 4,64-4,77 (1H, m); 6,64-6,70 (1H,m); 7,14- 7,17 (2H, m); 8,25-8,36 (2H, m); 8,85 (1H, m); 11,21 (1H, s).
45		8 (a) 7c			δ _H (300 MHz, DMSO-d ₆) 0,94- 1,03 (6H, d); 1,26-1,30 (6H,

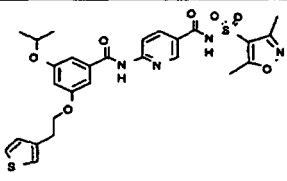
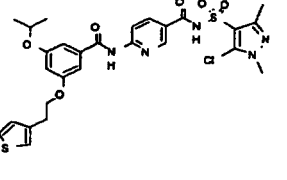
5					d); 1,95-2,08 (1H, m); 2,90 (3H, s); 3,75-3,84 (2H, d); 4,04-4,26 (2H, d + H ₂ O); 4,65-4,77 (1H, m); 6,64 (1H, m); 7,15 (2H, m); 7,50-7,62 (1H, ancho t); 7,80-7,90 (1H, d de m); 8,08-8,16 (1H, app d); 8,35 (1H, m); 10,84 (1H, m).
10					
15					
20					
25					
30					
35	46		8 (a) 7c		δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 0,94-1,02 (6H, d); 1,24-1,30 (6H, d); 1,84 (3H, s); 1,95-2,07 (1H, m); 3,75-3,83 (2H, d), 4,18-4,27 (2H, d); 4,64-4,76 (1H, m); 6,62 (1H, m); 7,15 (2H, m); 7,63-7,73 (1H, app d de m); 8,05-8,13 (1H, app d); 8,27 (1H, s); 8,30-8,38 (1H, app ancho t); 10,69 (1H,
40					
45					
50					
55					
60					
65					

					s).
5	46a		1a	408	406
10					δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,26
					(d, 6H), 3,05
					(t, 2H), 4,25
					(t, 2H), 4,72
15					(sept., 1H),
					6,68 (s, 1H),
					7,12 (d, 1H),
20					7,16 (s, 1H),
					7,19 (s, 1H),
					7,33 (s, 1H),
25					7,47 (dd, 1H),
					8,30 (m, 2H),
					8,83 (s, 1H),
30					11,23 (bs, 1H).
35	47		27	504	
40					δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,27
					(d, 6H), 3,06
					(t, 2H), 3,38
45					(s, 3H), 4,25
					(t, 2H), 4,71
					(sept., 1H),
					6,68 (t, 1H),
50					7,11 (dd, 1H),
					7,12 (s, 1H),
					7,17 (s, 1H),
55					7,31 (d, 1H),
					7,46 (dd, 1H),
					8,29 (d, 1H),
60					8,34 (dd, 1H),
					8,92 (d, 1H),
					11,14 (bs, 1H),

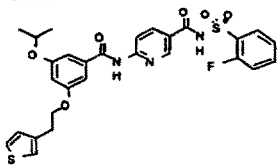
ES 2 308 609 T3

48		27	584	582	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,25 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,69 (sept., 1H), 6,67 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 8,07 (dd, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 11,13 (bs, 1H).
49		27	556		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,27 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,71 (sept., 1H), 6,64 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,82 (d, 1H), 10,93 (bs, 1H).
50		27	567		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,24

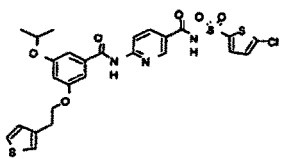
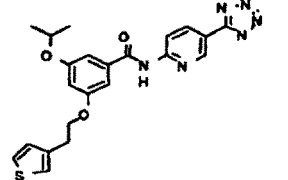
ES 2 308 609 T3

					(t, 2H), 4,70 (sept., 1H), 6,64 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 8,16 (m, 3H), 8,62 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,90 (bs, 1H).
51		27	585	583	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,27 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,73 (sept., 1H), 6,69 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 11,10 (bs, 1H).
52		27	618/620 (1xCl)	616/618 (1xCl)	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,28 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,79

ES 2 308 609 T3

					(s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept., 1H), 6,68 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 11,15 (bs, 1H).
53		27	584		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,70 (sept., 1H), 6,66 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,96 (dt, 1H), 8,822 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 11,08 (bs, 1H).

ES 2 308 609 T3

54		27	606	604	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept., 1H), 6,64 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,83 (t, 1H), 10,87 (bs, 1H).
55		16	451	449	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,28 (d, 6H), 3,06 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,72 (sept., 1H), 6,65 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,81 (bs, 1H).

56		1a	329, 48	327, 46	
57		1a	354, 46	352, 43	

Notas:

* Los productos finales se prepararon mediante el método de hidrólisis 2a; los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1).

** Los productos finales se prepararon mediante el método de aminación reductora, método 6; los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1) e hidrólisis (Ruta 2a).

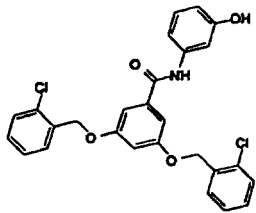
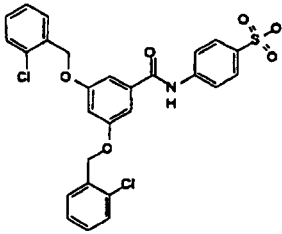
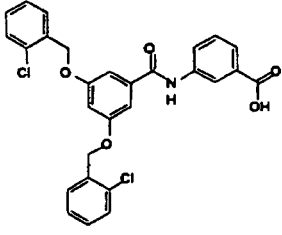
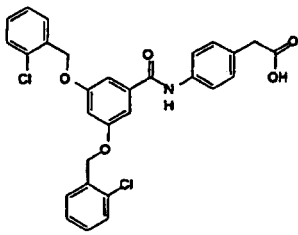
*** Los productos finales se prepararon mediante hidrólisis (Ruta 2a) o acoplamiento de cloruro de ácido (Ruta 1); los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1).

Ejemplo KK

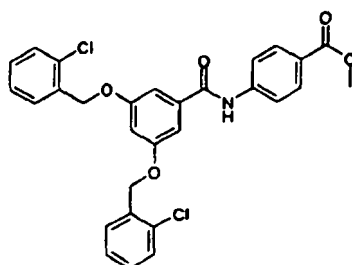
Mediante métodos análogos a los arriba descritos se prepararon también los compuestos siguientes, números de Ejemplo KK₁ a KK₇.

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		2b*	522	520	RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,20 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,25 (2H, s); 7,30-7,5

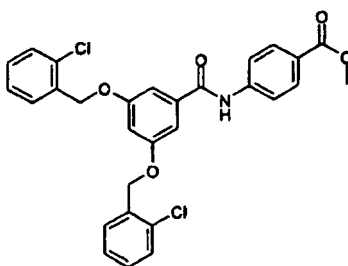
ES 2 308 609 T3

					(4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 7,8-8,0 (4H, s).
2		1	494		Sin datos
3		1		556/558	RMN no es corecto
4		2b	522		RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,25 (2H, s); 7,35-7,55 (7H, m); 7,6-7,7 (3H,m); 8,05 (1H, d); 8,4 (1H, s); 10,3 (1H, br s); 12,9 (1H, br s).
5		2b*	536	534	RMN 1H δ (d6- DMSO): 3,4 (2H, s); 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,2 (4H, m); 7,4 (4H,

					m); 7,5 (2H, m); 7,6-7,7 (4H, m); 10,1 (1H, br s).
6		1		519	RMN ^1H δ (d ₆ -DMSO): 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, m); 7,25 (2H, m); 7,4 (5H, m); 7,5 (2H, m); 7,55-7,65 (4H, m); 7,9 (2H, m); 8,2 (1H, s); 10,3 (1H, br s).
7		1		577	Espectro muy malo
* Para los Ejemplos KK ₁ y KK ₅ , los ésteres intermedios se prepararon mediante la Ruta 1:					



RMN ^1H δ (d₆-DMSO): 3,8 (3H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, t); 7,25 (2H, d); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,0 (4H, q); 10,6 (1H, br s).



RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (3H, t); 3,6 (2H, s); 4,1 (2H, q); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, t); 7,2 (4H, m); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 7,7 (2H, m); 10,15 (1H, br s).

Ejemplo LL

Mediante métodos análogos a los arriba descritos se prepararon también los compuestos siguientes, números de Ejemplo LL₁ a LL₃.

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		1 ^a	360		
2		1 ^a	382		
3		1 ^a	412		

Ejemplo MM

Mediante métodos análogos a los arriba descritos se prepararon también los compuestos siguientes, números de Ejemplo MM₁ a MM₂.

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		1a	385		
2		1a	371		

Aspectos biológicos*Ensayos*

Los efectos biológicos de los compuestos de Fórmula (I) o (IA) o (IB) se pueden ensayar de la manera siguiente:

- (1) La actividad enzimática de GLK se puede medir incubando GLK, ATP y glucosa. La velocidad de formación de producto se puede determinar mediante acoplamiento del ensayo a un sistema G-6-P-deshidrogenasa, NADP-NADPH y midiendo el aumento de densidad óptica a 340 nm (Matschinsky *et al* 1993).
- (2) Un ensayo de unión de GLK/GLKRP para medir las interacciones de unión entre GLK y GLKRP. El método se puede utilizar para identificar compuestos que modulan GLK mediante modulación de la interacción entre GLK y GLKRP. Se incuban GLKRP y GLK con una concentración inhibidora de F-6-P, opcionalmente en presencia de compuestos de ensayo, y se mide el grado de interacción entre GLK y GLKRP. Los compuestos que desplazan F-6-P o que reducen de algún otro modo la interacción de GLK/GLKRP se detectarán mediante una disminución en la cantidad de complejo de GLK/GLKRP formada. Los compuestos que promueven la unión de F-6-P o aumentan de cualquier otro modo la interacción de GLK/GLKRP se detectarán mediante un aumento en la cantidad de complejo de GLK/GLKRP formada. A continuación se describe un ejemplo específico de un ensayo de combinación de este tipo.

Ensayo de proximidad de centelleo de GLK/GLKRP

Se encontró que los compuestos A a S (descritos en los Ejemplos A a S) y 1 a 118 (descritos en los Ejemplos T a Y) tienen una actividad de al menos 40% a 10 μ m cuando se ensayaron según el ensayo de proximidad de centelleo de GLK/GLKRP descrito a continuación.

Se usaron GLK y GLKRP humanas recombinantes para desarrollar un SPA (ensayo de proximidad de centelleo) de “mezcla y medición” de 96 pocillos como se describe en el documento WO 01/20327 (cuyo contenido se incorpora en esta memoria como referencia). Se incuban GLK (biotinilada) y GLKRP con perlas de SPA enlazadas a estreptavidina (Amersham), en presencia de una concentración inhibidora de [3H]F-6-P radiomarcado (Amersham Custom Synthesis TRQ8689), dando una señal. Los compuestos que o bien desplazan el F-6-P o bien alteran de cualquier otro modo la interacción de la unión de GLK/GLKRP provocarán la pérdida de esta señal.

Se realizaron ensayos de unión, a temperatura ambiente durante 2 horas. Las mezclas de reacción contenían Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), ATP 2 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 0,5 mM, GLK biotinilada recombinante (0,1 mg), GLKRP recombinante (0,1 mg), 0,05 mCi de [3H]F-6-P (Amersham) para dar un volumen final de 100 ml. Después de la incubación, se determinó el grado de formación del complejo de GLK/GLKRP por adición de 0,1 mg/pocillo de perlas de SPA enlazadas a avidina (Amersham) y contando por centelleo en un instrumento Packard TopCount NXT.

- (3) Un ensayo de unión de F-6-P/GLKRP para medir la interacción de unión entre GLKRP y F-6-P. Este método puede utilizarse para proporcionar información adicional sobre el mecanismo de acción de los compuestos. Los compuestos identificados en el ensayo de unión de GLK/GLKRP pueden modular la interacción de GLK y GLKRP sea por desplazamiento de F-6-P o por modificación de la interacción de GLK/GLKRP de algún otro modo. Por ejemplo, se sabe que las interacciones proteína-proteína tienen lugar generalmente mediante interacciones a través de sitios de fijación múltiples. Por tanto, es posible que un compuesto que modifica la interacción entre GLK y GLKRP podría actuar uniéndose a uno o más de varios sitios de unión diferentes.

El ensayo de unión de F-6-P/GLKRP identifica únicamente aquellos compuestos que modulan la interacción de GLK y GLKRP por desplazamiento de F-6-P de su sitio de unión en GLKRP.

Se incuban GLKRP con el compuesto de ensayo y una concentración inhibidora de F-6-P, en ausencia de GLK, y se mide el grado de interacción entre F-6-P y GLKRP. Los compuestos que desplazan la unión de F-6-P a GLKRP pueden detectarse mediante un cambio en la cantidad de complejo de GLKRP/F-6-P formada. A continuación se describe un ejemplo específico de un ensayo de fijación de este tipo.

Ensayo de proximidad de centelleo de F-6-P/GLKRP

Se utilizó GLKRP humana recombinante para desarrollar un ensayo de proximidad de centelleo “de mezcla y medida” de 96 pocillos, como se describe el documento WO01/20327 (cuyo contenido se incorpora en esta memoria como referencia). Se incuban GLKRP marcada con FLAG con perlas de SPA recubiertas con proteína A (Amersham), y un anticuerpo anti-FLAG en presencia de una concentración inhibidora de [3H]F-6-P radiomarcada. Se genera una señal. Los compuestos que desplazan la F-6-P provocarán la pérdida de esta señal. Una combinación de este ensayo y el ensayo de unión de GLK/GLKRP permitirá al observador identificar compuestos que alteran la interacción de unión de GLK/GLKRP por desplazamiento de F-6-P.

ES 2 308 609 T3

Se realizaron ensayos de unión, a temperatura ambiente durante 2 horas. Las mezclas de reacción contenían Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), ATP 2 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 0,5 mM, GLKRP recombinante marcada con FLAG (0,1 mg), anticuerpo anti-FLAG M2 (0,2 mg) (IBI Kodak), 0,05 mCi de [3H]F-6-P (Amersham), para dar un volumen final de 100 ml. Después de la incubación, se determinó el grado de la formación del complejo de F-6-P/GLKRP por adición de 0,1 mg/pocillo de perlas de SPA enlazadas a proteína A (Amersham), y contando por centelleo en un instrumento Packard TopCount NXT.

Producción de GLK recombinante y GLKRP

Preparación de ARNm

Se preparó ARNm total de hígado humano por homogeneización con Polytron en isotiocianato de guanidina 4M, citrato 2,5 mM, Sarkosil 0,5%, b-mercaptoetanol 100 mM, seguido de centrifugación a través de CsCl 5,7M, acetato de sodio 25 mM a 135.000 g (max) como se describe en Sambrook J, Fritsch EF y Maniatis T, 1989.

Se preparó ARNm poli A⁺ directamente utilizando un kit de aislamiento de ARNm FastTrackTM (Invitrogen).

Amplificación mediante PCR de las secuencias de ADNc de GLK y GLKRP

Se obtuvo ADNc humano de GLK y GLKRP mediante PCR a partir de ARNm hepático humano, utilizando técnicas establecidas descritas en Sambrook, Fritsch y Maniatis, 1989. Se diseñaron cebadores de PCR de acuerdo con las secuencias de ADNc de GLK y GLKRP mostradas en Tanizawa *et al* 1991 y Bonthron, D.T. *et al* 1994 (corregido posteriormente en Warner, J.P. 1995).

Clonación en vectores Bluescript II

Se clonó ADNc de GLK y GLKRP en *E. coli* utilizando pBluescript II (Short *et al* 1998), un sistema de vector de clonación recombinante similar al empleado por Yanisch-Perron C *et al* (1985), que comprende un replicón a base de colEI que tiene un fragmento de ADN polienlazador que contiene múltiple sitios de restricción singulares, flanqueado por secuencias promotoras de bacteriófago T3 y T7; un origen de replicación de fago filamentosos; y un gen marcador de resistencia al fármaco ampicilina.

Transformaciones

Las transformaciones en *E. coli* se llevaron a cabo generalmente por electroporación. Se hicieron crecer cultivos de 400 ml de las cepas DH5a o BL21 (DE3) en caldo L hasta una DO 600 de 0,5, y se cosecharon por centrifugación a 2000 g. Las células se lavaron dos veces en agua desionizada enfriada en hielo, se suspendieron de nuevo en 1 ml de glicerina al 10%, y se guardaron en partes alícuotas a -70°C. Las mezclas de ligación se desalaron utilizando membranas Millipore serie VTM (0,0025 mm de tamaño de poros). Se incubaron 40 ml de células con 1 ml de mezcla de ligación de ADN plasmídico en hielo durante 10 minutos en cubetas de electroporación de 0,2 cm, y se pulsaron luego utilizando un aparato Gene PulserTM (BioRad) a 0,5 kVcm⁻¹, 250 mF, 250 μ s. Se seleccionaron transformantes en agar L complementado con tetraciclina a 10 mg/ml o ampicilina a 100 mg/ml.

Expresión

Se expresó GLK a partir del vector pTB375NBSE en células BL21 de *E. coli*, produciendo una proteína recombinante que contenía un marcador 6-His inmediatamente adyacente a la metionina N-terminal. Alternativamente, otro vector adecuado es pET21(+)-DNA, Novagen, número de Catálogo 697703. El marcador 6-His se utilizó para permitir la purificación de la proteína recombinante en una columna rellena con ácido nitrilotriacético-níquel-agarosa adquirido de Qiagen (número de Catálogo 30250).

Se expresó GLKRP a partir del vector pFLAG CTC (IBI Kodak) en células BL21 de *E. coli*, produciendo una proteína recombinante que contenía un marcador FLAG C-terminal. La proteína se purificó inicialmente por intercambio iónico en DEAE-Sefarose, seguido de la utilización del marcador FLAG para la purificación final en una columna de inmunoafinidad M2 anti-FLAG adquirida de Sigma-Aldrich (número de catálogo A1205).

Biotinilación de GLK

Se biotiniló GLK por reacción con éster biotinamidocaproato-N-hidroxisuccinimida (biotin-NHS) adquirido de Sigma-Aldrich (número de catálogo B2643). Resumidamente, los grupos amino libres de la proteína diana (GLK) se hacen reaccionar con biotina-NHS a una relación molar definida formando enlaces amídicos estables que dan como resultado un producto que contiene biotina enlazada covalentemente. El exceso de biotina-NHS no conjugada se separa del producto por diálisis. Específicamente, se añadieron 7,5 mg de GLK a 0,31 mg de biotina-NHS en 4 ml de HEPES 25 mM de pH 7,3, KCl 0,15 M, ditiotreitól 1 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 1 mM (tampón A). Esta mezcla de reacción se dializó contra 100 ml de tampón A que contenía 22 mg adicionales de biotina-NHS. Después de 4 horas, se separó el exceso de biotina-NHS por diálisis intensa contra tampón A.

Composiciones farmacéuticas

A continuación se ilustran formas representativas de dosificación farmacéutica de la invención como se define en esta Memoria (designándose el compuesto activo "Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

(a)	<u>Comprimido I</u>	<u>mg/comprimido</u>
	Compuesto X	100
	Lactosa Ph. Eur	182,75
	Croscarmelosa sódica	12,0
	Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)	2,25
	Estearato de magnesio	3,0

(b)	<u>Comprimido II</u>	<u>mg/comprimido</u>
	Compuesto X	50
	Lactosa Ph. Eur	223,75
	Croscarmelosa sódica	6,0
	Almidón de maíz	15,0
	Polivinilpirrolidona (pasta al 5% p/v)	2,25
	Estearato de magnesio	3,0

(c)	<u>Comprimido III</u>	<u>mg/comprimido</u>
	Compuesto X	1,0
	Lactosa Ph. Eur	93,25
	Croscarmelosa sódica	4,0
	Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)	0,75
	Estearato de magnesio	1,0

(d)	<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
	Compuesto X	10
	Lactosa Ph. Eur	488,5
	Magnesio	1,5

ES 2 308 609 T3

(e) Inyección I (50 mg/ml)
 Compuesto X 5,0% p/v
 Solución 1M de hidróxido de sodio 15,0% v/v
 Ácido clorhídrico 0,1 M (para ajustar
 el pH a 7,6)
 Polietilenglicol 400 4,5% p/v
 Agua para inyección hasta 100%

(f) Inyección II (10 mg/ml)
 Compuesto X 1,0% p/v
 Fosfato de sodio BP 3,6% p/v
 Solución 0,1 M de hidróxido de sodio 15,0% v/v
 Agua para inyección hasta 100%

(g) Inyección III (1 mg/ml, tamponada
 a pH 6)
 Compuesto X 0,1% p/v
 Fosfato de sodio BP 2,26% p/v
 Ácido cítrico 0,38% p/v
 Polietilenglicol 400 3,5% p/v
 Agua para inyección hasta 100%

(h) Aerosol I mg/ml
 Compuesto X 10,0
 Trioleato de sorbitán 13,5
 Triclorofluorometano 910,0
 Diclorodifluorometano 490,0

ES 2 308 609 T3

	(i)	<u>Aerosol II</u>	<u>mg/ml</u>
		Compuesto X	0,2
5		Trioleato de sorbitán	0,27
		Triclorofluorometano	70,0
		Diclorodifluorometano	280,0
10		Diclorotetrafluoroetano	1094,0
	(j)	<u>Aerosol III</u>	<u>mg/ml</u>
15		Compuesto X	2,5
		Trioleato de sorbitán	3,38
20		Triclorofluorometano	67,5
		Diclorodifluorometano	1086,0
		Diclorotetrafluoroetano	191,6
25			
	(k)	<u>Aerosol IV</u>	<u>mg/ml</u>
30		Compuesto X	2,5
		Lecitina de soja	2,7
35		Triclorofluorometano	67,5
		Diclorodifluorometano	1086,0
		Diclorotetrafluoroetano	191,6
40			
	(l)	<u>Ungüento</u>	<u>ml</u>
45		Compuesto X	40 mg
		Etanol	300 μ l
50		Agua	300 μ l
		1-Dodecilazacicloheptan-2-ona	50 μ l
		Propilenglicol	hasta 1 ml
55			

Nota

Las formulaciones anteriores pueden obtenerse por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos (a)-(c) pueden dotarse de recubrimiento entérico por métodos convencionales, por ejemplo para proporcionar un recubrimiento de acetato-ftalato de celulosa. Las formulaciones de aerosol (h)-(k) pueden utilizarse en asociación con dispensadores estándar de aerosol en dosis medidas, y los agentes de suspensión trioleato de sorbitán y lecitina de soja se pueden sustituir por un agente de suspensión alternativo tal como monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, polisorbato 80, poli(oleato de glicerina) o ácido oleico.

Referencias

- 1 Printz, R. L., Magnuson, M. A. y Granner, D. K. (1993) *Annual Review of Nutrition* **13**, 463-96
- 5 2 DeFronzo, R. A. (1988) *Diabetes* **37**, 667-87
- 3 Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. y Passa, P. (1993) *New England Journal of Medicine* **328**, 697-702
- 10 4 Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. y Polonsky, K. S. (1996) *Annual Review of Physiology* **58**, 171-86
- 5 Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. y Shulman, G. I. (1996) *Journal of Clinical Investigation* **98**, 1755-61
- 15 6 Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Muñoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. y Barbetti, F. (2002) *Diabetes* **51**, 1240-6
- 7 Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C. A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M. y Herold, K. C. (1998) *New England Journal of Medicine* **338**, 226-30
- 20 8 Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. y Dohm, G. L. (1995) *Hormone & Metabolic Research* **27**, 19-22
- 9 Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. y Connelly, S. (2001) *Diabetes* **50**, 2287-95
- 25 10 Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A. y Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes* **50**, 622-9
- 30 11 Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. y Valera, A. (1996) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **93**, 7225-30
- 12 Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. y Guinovart, J. J. (1999) *Journal of Biological Chemistry* **274**, 31833-8
- 35 13 Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. y Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes Care* **24**, 1882-7
- 14 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. y Blazquez, E. (2002) *Journal of Neurochemistry* **80**, 45-53
- 40 15 Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. y Levin, B. E. (2000) *Diabetes* **49**, 693-700
- 16 Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. y Blazquez, E. (2000) *Journal of Neurochemistry* **74**, 1848-57
- 45 17 Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. y Mobbs, C. V. (1999) *Diabetes* **48**, 1763-1772
- 18 Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg, H. y Pipeleers, D. G. (2001) *Diabetes* **50**, 1-11
- 50 19 Levin, B. E. (2001) *International Journal of Obesity* **25**
- 20 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. y Blazquez, E. (1996) *Journal of Neurochemistry* **66**, 920-7
- 55 21 Mobbs, C. V., Kow, L. M. y Yang, X. J. (2001) *American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism* **281**, E649-54
- 22 Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. y Routh, V. H. (1999) *American Journal of Physiology* **276**, R1223-31
- 60 23 Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. y Ashford, M. L. (1997) *Nature* **390**, 521-5
- 24 Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. y Ashford, M. L. (2000) *Nature Neuroscience* **3**, 757-8
- 65 25 Levin, B. E. y Dunn-Meynell, A. A. (1997) *Brain Research* **776**, 146-53
- 26 Levin, B. E., Govek, E. K. y Dunn-Meynell, A. A. (1998) *Brain Research* **808**, 317-9

ES 2 308 609 T3

27 **Levin, B. E., Brown, K. L. y Dunn-Meynell, A. A.** (1996) *Brain Research* **739**, 293-300

28 **Rowe, I. C., Boden, P. R. y Ashford, M. L.** (1996) *Journal of Physiology* **497**, 365-77

5 29 **Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. y Shiraishi, T.** (1985) *Life Sciences* **37**, 2475-82

30 **Kurata, K., Fujimoto, K. y Sakata, T.** (1989) *Metabolism: Clinical & Experimental* **38**, 46-51

10 31 **Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. y Fukagawa, K.** (1986) *Physiology & Behavior* **37**, 615-20.

15

20

25

30

35

40

45

50

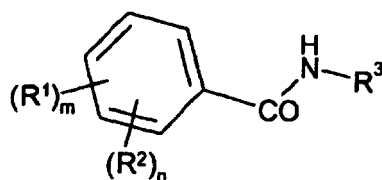
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato o éster hidrolizable *in-vivo* del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica mediada a través de GLK:



Fórmula (I)

donde

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

y n + m > 0;

cada R¹ se selecciona independientemente de OH, -(CH₂)₁₋₄OH, -CH₃₋ₐFₐ, -(CH₂)₁₋₄CH₃₋ₐFₐ, -OCH₃₋ₐFₐ, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N-di-(alquilo C₁₋₄), CN, formilo, fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R² es el grupo Y-X-

donde

cada X es un enlazador seleccionado independientemente de:

-O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)SO₂-Z-, -SO₂N(R⁶)-Z-, -(CH₂)₁₋₄-, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R⁶)CO-Z-, -CON(R⁶)-Z-, -C(O)N-(R⁶)S(O)₂-Z-, -S(O)₂N(R⁶)C(O)-Z-, -C(O)-Z-, -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z-, -O-Z-N(R⁶)-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z- o un enlace directo;

cada Z es independientemente un enlace directo, alquenileno C₂₋₆ o un grupo de la fórmula -(CH₂)ₚ-C(R⁶ᵃ)₂-(CH₂)ₑ-k;

cada Y se selecciona independientemente de aril-Z¹-, heterociclil-Z¹-, cicloalquilo C₃₋₇-Z¹-, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)₁₋₄CH₃₋ₐFₐ o -CH(OH)CH₃₋ₐFₐ; donde cada Y está sustituida independientemente opcionalmente con hasta 3 grupos R⁴;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, -CH₃₋ₐFₐ, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -COOH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, OH o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆, o

R⁵-X¹-, en el que X¹ es independientemente como se define anteriormente en X y R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -CH₃₋ₐFₐ, fenilo, naftilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₇; y R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -CH₃₋ₐFₐ, CN, OH, NH₂, COOH, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

cada Z¹ es, independientemente, un enlace directo, alquenileno C₂₋₆ o un grupo de la fórmula -(CH₂)ₚ-C(R⁶ᵃ)₂-(CH₂)ₑ-k;

R³ se selecciona de fenilo o un heterociclilo, y R³ está opcionalmente sustituido con uno o mas grupos R⁷;

R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄;

R⁶ᵃ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ o -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄;

cada R^7 se selecciona independientemente de:

alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $(CH_2)_{0-3}$ arilo, $(CH_2)_{0-3}$ heterociclilo, $(CH_2)_{0-3}$ cicloalquilo C_{3-7} , OH, alquilo C_{1-6} -OH, halo, alquil C_{1-6} -halo, O-alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^8$, SH, SO_3H , tioxo, NH_2 , CN, $(CH_2)_{0-3}NHSO_2R^8$, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $(CH_2)_{0-3}O-(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$; $(CH_2)_{0-3}C(O)NHSO_2-R^8$ y $(CH_2)_{0-3}SO_2NHC(O)-R^8$, en los que una cadena alquilo, un anillo cicloalquilo o un anillo heterociclilo dentro de R^7 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo C_{1-4} , OH, halo, CN, NH_2 , \underline{N} -alquilamino C_{1-4} , $\underline{N,N}$ -di-alquilamino C_{1-4} y O-alquilo C_{1-4} ;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-7} , OH, alquilo C_{1-6} -OH, COOH, C(O)O-alquilo C_{1-6} , $N(R^6)$ alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , alquil C_{0-6} -OC(O)alquilo C_{1-6} , C(OH)(alquil C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; en el que una cadena alquilo o un anillo arilo, heterociclilo o cicloalquilo dentro de R^8 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C_{1-4} , OH, halo, CN, NH_2 , -NH-alquilo C_{1-4} , -N-di-(alquilo C_{1-4}) y O-alquilo C_{1-4} ;

cada a es independientemente 1, 2 ó 3;

p es un número entero entre 0 y 3;

q es un número entero entre 0 y 3;

$p+q < 4$;

con la condición de que

- (i) cuando R^3 sea 2-piridilo y X sea distinto de -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R^6)-C(O)-Z-O-Z- o -O-Z-N(R^6)-Z-, entonces R^3 no puede estar monosustituido en la posición 5 con un grupo R^7 seleccionado de COOH o C(O)O-alquilo C_{1-6} ;

y además con la condición de que cuando R^3 es 2-piridilo, X es Z o -C(O)-Z-O-Z-, y Z es un enlace directo, $-(CH_2)_{1-4}$, -CH=CH- cuando R^3 es 2-piridilo, X es Z o -C(O)-Z-O-Z-, y Z es un enlace directo, $-(CH_2)_{1-4}$, -CH=CH-Z- o -C(O)O-Z-, entonces R^3 no puede estar mono-sustituido en la posición 5 con un grupo R^7 seleccionado de COOH o C(O)O-alquilo C_{1-6} ;

- (ii) cuando m es 0 y n es 2, m es 1 y n es 1, m es 2 y n es 0, R^1 y/o R^2 no representan:

un grupo fenil- Z^1 -X- en posiciones 3 y 5 del anillo fenilo de Fórmula (I),

donde el grupo fenilo de dicho fenil- Z^1 -X- está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos R^4 ; o

un grupo alquilo C_{1-6} -X- en posición 3 del anillo de fenilo de Fórmula (I), donde el grupo alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de R^4 y opcionalmente contiene un enlace doble, y un grupo fenil- Z^1 -X- o heterociclil- Z^1 -X- en posición 5 del anillo de fenilo de Fórmula (I), donde dicho fenil- Z^1 -X- o heterociclil- Z^1 -X- está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos R^4 .

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica mediada a través de GLK.

3. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 1 donde en el compuesto de fórmula (I), cada R^1 es independientemente seleccionado de OH, formilo, CH_3-aF_a , OCH_3-aF_a , halo, alquilo C_{1-6} , NH_2 , CN, $(CH_2)_{1-4}OH$ o un heterociclilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo.

4. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 3 donde en el compuesto de fórmula (I), cada R^2 es el grupo Y-X-, cada X se selecciona independientemente de:

-Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R^6)-Z-, -N(R^6)CO-Z-, -CON(R^6)-Z-, -N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-, -SO₂N(R^6)-Z-, -N(R^6)SO₂-Z- o -O-Z-N(R^6)-Z-SO₂-Z- o -O-Z-N(R^6)-Z-, cada Y se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , aril- Z^1 -, heterociclil- Z^1 -, $(CH_2)_{0-2}$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ y cada Y está independientemente opcionalmente sustituido con R^4 .

5. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 1, 3 o 4 donde en el compuesto de fórmula (I), cada R^4 se selecciona independientemente de halo, CH_3-aF_a , OCH_3-aF_a , CN, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , COOH, C(O)Oalquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{0-3}COOH$, O $(CH_2)_{0-3}COOH$, CO-fenilo, CONH₂, CONH-fenilo, SO₂NH₂, SO₂-alquilo C_{1-6} , OH, o fenilo

ES 2 308 609 T3

sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^5 , en el que R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} .

6. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, donde en el compuesto de fórmula (I), R^3 es un heterociclilo que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 .

7. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 6 donde en el compuesto de fórmula (I), R^3 es seleccionado de tiazol, benzotiazol, R^3 se selecciona de tiazol, benzotiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirazol, imidazol, pirimidina, oxazol e indol.

8. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, donde en el compuesto de fórmula (I), R^3 no está sustituido, o está sustituido con un grupo R^7 .

9. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, donde en el compuesto de fórmula (I), cada R^7 es selecciona independientemente de OH, CN, NH_2 , SO_3H , tioxo, halo, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -OH, O-alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -halo, $(CH_2)_{0-1}COOH$, $(CH_2)_{0-1}C(O)OR^8$, $(CH_2)_{0-1}NH(CH_2)_{0-2}R^8$, $(CH_2)_{0-1}NHC(O)-(CH_2)_{0-2}R^8$, $(CH_2)_{0-1}C(O)NH(CH_2)_{0-2}R^8$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_{0-2}R^8$, $-(CH_2)_{0-1}NHSO_2-R^8$, $(CH_2)_{0-1}C(O)NHS(O)_2R^8$ o $(CH_2)_{0-1}$ heterociclilo.

10. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento combinado o prevención combinados de diabetes y obesidad.

11. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica mediada a través de GLK, en particular diabetes tipo 2.

12. Una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 2 para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica mediada a través de GLK, en particular diabetes tipo 2.