



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 050**

51 Int. Cl.:

A61K 31/425 (2006.01)	C07D 233/48 (2006.01)
C07D 285/12 (2006.01)	C07D 213/75 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)	C07D 231/40 (2006.01)
C07D 237/20 (2006.01)	C07D 239/42 (2006.01)
C07D 307/66 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06001806 .6**

96 Fecha de presentación : **15.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1661568**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Compuestos que tienen efecto sobre glucoquinasa.**

30 Prioridad: **17.08.2001 SE 0102764**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

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 tienen efecto sobre glucoquinasa.

La presente invención se refiere al uso de un grupo de compuestos de benzamida en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica mediada a través de la glucoquinasa (GLK), llevando a un umbral reducido de glucosa para la secreción de insulina. Además, los compuestos se pronostican para disminuir la glucosa en sangre aumentando la absorción de glucosa hepática. Dichos compuestos pueden tener utilidad en el tratamiento de diabetes tipo 2 y obesidad. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto de benzamida, un sub-grupo de nuevos compuestos de dichos compuestos de benzamida y el uso de dicho compuesto en las enfermedades descritas anteriormente.

En las células β pancreáticas y células parenquimales del hígado, el principal transporte de glucosa en la membrana plasmática es GLUT2. Bajo concentraciones fisiológicas de glucosa, la velocidad a la que el GLUT2 transporta glucosa a través de la membrana no es limitante en velocidad a la velocidad total de absorción de glucosa en estas células. La velocidad de absorción de glucosa está limitada por la velocidad de fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato (G-6-P) que está catalizada por la glucoquinasa (GLK) [1]. La GLK tiene una alta K_m (6-10 mM) para la glucosa y no se inhibe por concentraciones fisiológicas de G-6-P [1]. La expresión de GLK está limitada a unos cuantos tejidos y tipos de células, lo más notablemente a células β pancreáticas y células hepáticas (hepatocitos) [1]. En estas células la actividad de GLK es limitante de la velocidad para la utilización de glucosa y por lo tanto regula la extensión de secreción de insulina inducida por glucosa y la síntesis de glucógeno hepático. Estos procedimientos son críticos en el mantenimiento de la homeostasis de glucosa total del cuerpo y ambos son disfuncionales en diabetes [2].

En un subtipo de diabetes, la diabetes tipo 2 al comienzo de la madurez del joven (MODY-2), la diabetes está provocada por mutaciones de pérdida de función de la GLK [3, 4]. La hiperglucemia en pacientes con MODY-2 resulta de la utilización defectuosa de la glucosa tanto en el páncreas como en el hígado [5]. La utilización defectuosa de la glucosa en el páncreas de pacientes con MODY-2 da por resultado un umbral elevado para la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Por el contrario, raras mutaciones activadoras de GLK reducen este umbral dando por resultado hiperinsulinismo familiar [6, 7]. Además de la actividad reducida de GLK observada en diabéticos con MODY-2, la actividad de glucoquinasa hepática también se disminuye en diabéticos tipo 2 [8]. De manera importante, la sobre-expresión selectiva global o del hígado de GLK evita o invierte el desarrollo del fenotipo diabético tanto en modelos alimenticios como genéticos de la enfermedad [9-12]. Además, el tratamiento agudo de diabéticos tipo 2 con fructosa mejora la tolerancia a la glucosa mediante la estimulación de la utilización de la glucosa hepática [13]. Este efecto se cree que está mediado a través de un aumento inducido por la fructosa en la actividad citosólica de la GLK en el hepatocito mediante el mecanismo descrito debajo [13].

La actividad de la GLK hepática se inhibe mediante la asociación con proteína reguladora de GLK (GLKRP). El complejo GLK/GLKRP se estabiliza enlazando fructosa-6-fosfato (F6P) a la GLKRP y se desestabiliza por el desplazamiento de este fosfato de azúcar mediante fructosa-1-fosfato (F1P). La F1P se genera mediante fosforilación mediada por fructoquinasa de la fructosa de la dieta. En consecuencia, la integridad del complejo GLK/GLKRP y la actividad de la GLK hepática se regulan de una manera nutricionalmente dependiente, ya que la F6P se eleva en el estado post-absortivo mientras la F1P predomina en el estado post-prandial. En contraste con el hepatocito, la célula β pancreática expresa la GLK en ausencia de GLKRP. Por lo tanto, la actividad de GLK en la célula β se regula exclusivamente por la disponibilidad de su sustrato, la glucosa. Pequeñas moléculas pueden activar la GLK o bien directamente o a través de la desestabilización del complejo GLK/GLKRP. La primera clase de compuestos se predice para estimular la utilización de glucosa tanto en el hígado como en el páncreas, mientras que los últimos se predice para actuar exclusivamente en el hígado. Sin embargo, se predice que los compuestos con cualquier perfil tienen beneficio terapéutico en el tratamiento de diabetes Tipo 2, ya que esta enfermedad se caracteriza por la utilización defectuosa de la glucosa en ambos tejidos.

La GLK y la GLKRP y el canal K_{ATP} se expresan en neuronas del hipotálamo, una región del cerebro que es importante en la regulación del balance de energía y el control del consumo de alimentos [14-18]. Se ha mostrado que estas neuronas expresan neuropéptidos orexéticos y anorécticos [15, 19, 20] y se ha asumido que son las neuronas sensoras de la glucosa dentro del hipotálamo las que o bien se inhiben o se excitan por cambios en las concentraciones ambientales de glucosa [17, 19, 21, 22]. La capacidad de estas neuronas para sentir cambios en los niveles de glucosa es defectuosa en una variedad de modelos de obesidad inducidos genética y experimentalmente [23-28]. La infusión intracerebroventricular (icv) de análogos de glucosa, que son inhibidores competitivos de la glucoquinasa, estimulan el consumo de alimentos en ratas flacas [29, 30]. En contraste, la infusión icv de glucosa suprime la alimentación [31]. Así, pequeñas moléculas activadoras de GLK pueden disminuir el consumo de alimentos y la ganancia de peso mediante efectos centrales en la GLK. Por lo tanto, los activadores de GLK pueden ser de uso terapéutico en el tratamiento de trastornos de la alimentación, que incluyen 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 páncreas en la normalización de la homeostasis de la glucosa, para el tratamiento de la diabetes Tipo 2. Así, el sistema GLK/GLKRP puede describirse como un objetivo potencial de "Diabesidad" (de beneficio tanto en Diabetes como en Obesidad).

En los documentos WO0058293 y WO01/44216 (Roche), una serie de compuestos de bencilcarbamoilo se describen como activadores de glucoquinasa. El mecanismo por el que dichos compuestos activan la GLK se valora midiendo el efecto directo de dichos compuestos en un ensayo en el que la actividad de la GLK está unida a la produc-

ción de NADH, que sucesivamente se mide ópticamente - véanse detalles del ensayo *in vitro* descrito en el Ejemplo A. Compuestos de la presente invención pueden activar la GLK de forma directa o pueden activar la GLK inhibiendo la interacción de la GLKRP con la GLK. El último mecanismo ofrece una ventaja importante sobre los activadores directos de la GLK en los que no provocarán los episodios hipoglucémicos severos predichos después de la estimulación directa. Muchos compuestos de la presente invención pueden mostrar selectividad favorable en comparación con activadores de la GLK conocidos.

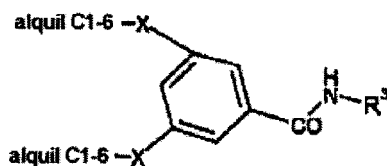
Los documentos WO9622282, WO9622293, WO9622294, WO9622295, WO9749707 y WO9749708 describen un número de intermedios usados en la preparación de compuestos útiles como agentes de vasopresina que son estructuralmente similares a los descritos en la presente invención. También se describen compuestos estructuralmente similares en los documentos WO9641795 y JP8143565 (antagonismo de vasopresina), en el documento JP8301760 (prevención del daño dérmico) y en el documento EP619116 (osteopatía).

El documento WO01/12621 describe la preparación de tanto isoxazolilpirimidinas y compuestos relacionados como inhibidores de cJUN N-terminal-quinasas, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos 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 de purinona mesoiónica como inhibidores de la AMP cíclica-fosfodiesterasa.

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 para los movimientos del tracto digestivo. Los documentos US 5466715 y US 5258407 describen la preparación de inmunoestimulantes de fenol 3,4-disustituídos. El documento JP 58069812 describe compuestos 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] tratan el interés biológico de estos compuestos. El documento WO03/000267 describe derivados de (carboxipiridil)benzamida como activadores de GLK.

Se presenta como una característica de la invención un compuesto de Fórmula (IIId) o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo



Fórmula (IIId)

en el que:

los grupos alquilo C_{1-6} independientemente se sustituyen de forma opcional con hasta 3 grupos seleccionados de R^4 y los grupos alquilo C_{1-6} independientemente contienen opcionalmente un doble enlace;

cada X es una unión seleccionada 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-, -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, alquilenilo C_{2-6} o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$;

cada R^4 se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C_{1-4} , -Oalquilo C_{1-6} y -COOH;

R^3 es heterociclilo, en el que el átomo en la posición dos del anillo heterociclilo respecto al grupo amida, al que está unido R^3 , es un heteroátomo y cuando el átomo en la posición dos del anillo heterociclilo respecto al grupo amida es nitrógeno, éste es un nitrógeno hibridado sp^2 , y R^3 se sustituye opcionalmente por 1 o más grupos R^7 ;

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

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, alquil C_{1-6} -OH, halo, alquil C_{1-6} -halo, Oalquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^8$, SH, SO_3H , tioxo, NH_2 , CN, $(CH_2)_{0-3}NHSO_2R^8$, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $(CH_2)_{0-3}O-(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)-(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$; $(CH_2)_{0-3}C(O)NH-SO_2-R^8$ y $(CH_2)_{0-3}SO_2NHC(O)-R^8$, en el que una cadena alquilo, anillo cicloalquilo o anillo heterociclilo dentro de R^7 se sustituye opcionalmente por 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 Oalquilo C_{1-4} ;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-7} , OH, alquil C_{1-6} -OH, $COOH$, $C(O)Oalquilo C_{1-6}$, $N(R^6)alquilo C_{1-6}$, Oalquilo 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 se sustituye opcionalmente por uno de más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo C_{1-4} , OH, halo, CN, NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , -N-di-(alquilo C_{1-4}) y Oalquilo C_{1-4} ;

cada a es independientemente 1, 2 o 3;

p es un número entero entre 0 y 3;

q es un número entero entre 0 y 3;

y $p + q < 4$.

con tal que

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

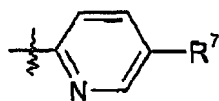
(ii) una cadena alquilo no ramificada, no sustituida, no puede exceder de alquilo C_6 en longitud;

(iii) 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 monosustituido en la posición 5 con un grupo R^7 seleccionado de $COOH$ y $C(O)Oalquilo C_{1-4}$; y

(iv) solo un grupo X puede ser $-NHC(O)-$; y

(v) al menos un alquil $C_{1-6}-X-$ no es CH_3O , C_2H_5O o $CH_3C(O)O-$.

Para evitar la duda, la numeración en la anterior condición es respecto al enlace amida unido al anillo de piridina, así R^3 en la condición se refiere a un grupo de la siguiente estructura:



en el que:

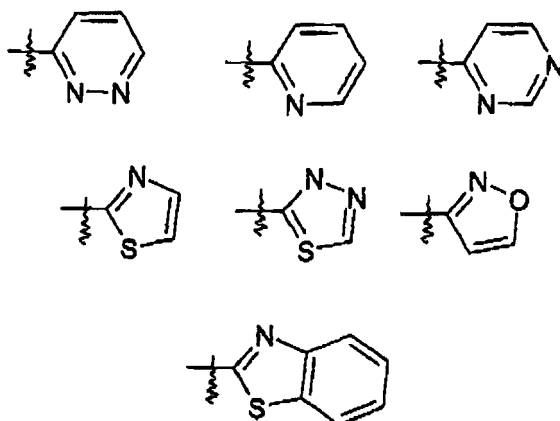


representa el punto de unión al grupo amida en la Fórmula (IId).

Para evitar la duda, alquilo C_6 es $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$.

ES 2 312 050 T3

Para evitar la duda, los ejemplos de R^3 en los que R^3 es heterociclilo y el átomo en la posición dos del anillo heterociclilo R^3 , respecto al grupo amida al que está unido R^3 , es un nitrógeno hibridado sp^2 que incluye:



en el que:



representa el punto de unión al grupo amida.

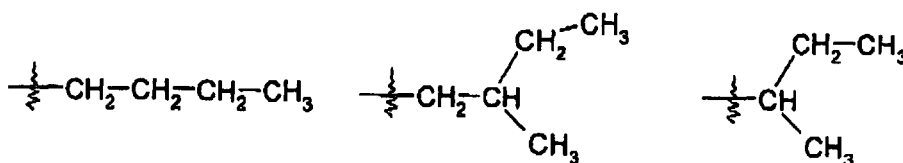
Los compuestos de Fórmula (IId) pueden formar sales que están dentro del ámbito de la invención. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables aunque otras sales pueden ser útiles en, por ejemplo, el aislamiento o purificación de compuestos.

El término “*arilo*” se refiere 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, flúor y yodo; preferiblemente cloro, bromo y flúor; lo más preferiblemente flúor.

La expresión “ $-CH_3-aF_a$ ” en la que a es un número entero entre 1 y 3 que se refiere a un grupo metilo en que 1, 2 o los 3 hidrógenos se sustituyen por un átomo de flúor. Los ejemplos incluyen: trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo. Se usa una notación análoga con referencia al grupo $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$, cuyos ejemplos incluyen: 2,2-difluoroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

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



en las que:



representa el punto de unión del 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 que al menos un átomo se elige de nitrógeno, azufre u oxígeno, en el que un grupo -CH₂- puede sustituirse opcionalmente por un -C(O)-, o átomos de azufre en un anillo heterocíclico pueden oxidarse a S(O) o S(O)₂. Un anillo heterociclilo puede, a menos que se especifique otra cosa, estar unido a carbono o nitrógeno, a menos que la unión por medio de nitrógeno lleve 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 o 6 átomos de los que 1 a 3 átomos son nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se especifique otra cosa, estar unido a carbono o nitrógeno, en el que un grupo -CH₂- puede sustituirse opcionalmente por un -C(O)-, o los átomos de azufre en un anillo heterociclilo pueden oxidarse a grupos S(O) o S(O)₂.

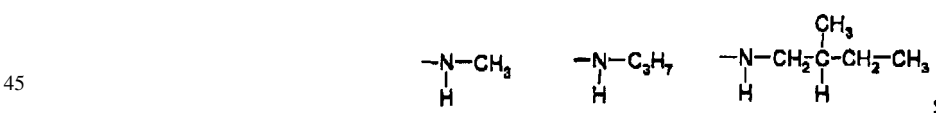
Ejemplos y valores adecuados del término “heterociclilo” son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazolinonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinilo), 2-oxazolidinonilo, 5,6-dihidrouracilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]-heptilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzotienilo, isoxazolilo, tetrahidropirranilo, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisoindolilo, piperazinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tetrahidropirranilo, 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-isoquinolonilo.

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

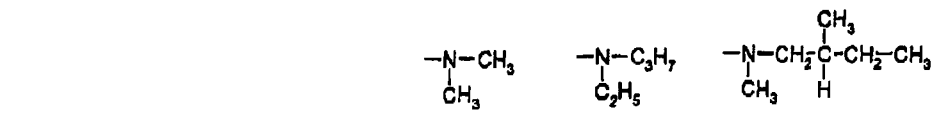
Ejemplos preferidos de sistemas anulares bicíclicos 5/6 y 6/6 incluyen benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, piridoimidazolilo, pirimidoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinolinilo y naftiridinilo.

El término “cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene entre 3 a 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 3 y 7 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C₃₋₇ incluyen cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo o ciclopropilo. Preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Ejemplos de *alquilo* C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, *terc*-butilo y 2-etil-butilo; ejemplos de *alquil* C₁₋₆-OH incluyen hidroximetileno e hidroxietileno; ejemplos de *alquil* C₁₋₆-halo incluyen clorometileno, fluorometileno, cloroetileno y fluoroetileno; ejemplos de *alquenilo* C₂₋₆ incluyen: etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo o 2-metil-2-butenilo; ejemplos de *alquinilo* C₂₋₆ incluyen: etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo o 2-metil-2-butinilo, ejemplos de *-Oalquilo* C₁₋₄ incluyen metoxi, etoxi, propoxi y *terc*-butoxi; ejemplos de -C(O)Oalquilo C₁₋₆ incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butiloxicarbonilo; ejemplos de -NH-*alquilo* C₁₋₄ incluyen:



y ejemplos de -N-di-(alquilo C₁₋₄):



Para evitar la duda, en la definición de grupo de unión “X”, el lado de la derecha del grupo está unido al anillo fenilo y el lado de la izquierda está enlazado a “Y”.

Se va a entender que, en el grado en que ciertos compuestos de Fórmula (IId) puedan existir en formas racémicas u ópticamente activas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de dichas formas racémicas u ópticamente activas que posea la propiedad de estimular directamente la GLK o inhibir la interacción GLK/GLKRP. La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo mediante técnicas clásicas de química orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Tiene también que entenderse que ciertos compuestos pueden existir en formas tautoméricas y que la invención también se refiere a cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención que activan la GLK.

ES 2 312 050 T3

Compuestos preferidos de Fórmula (IIId) son aquellos en que cualquiera o más de lo siguiente se aplica:

(1) cada X se selecciona independientemente de:

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 preferiblemente 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 o 1;

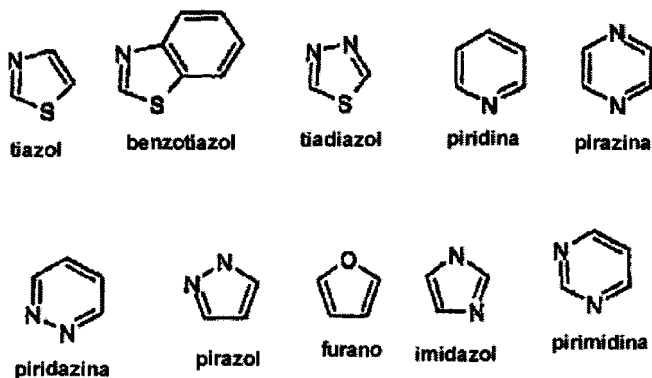
35 más preferiblemente un enlace directo, -CH₂- o -(CH₃)₂-.

(2) Preferiblemente cada R⁴ se selecciona de

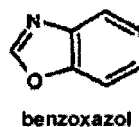
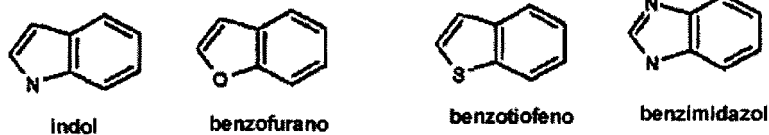
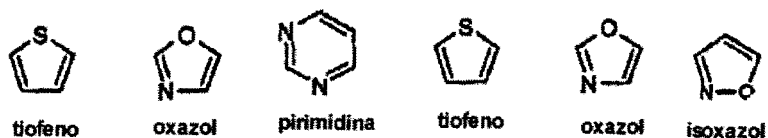
40 halo, CN, alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆ o COOH.

(3) R³ es un heterociclilo (preferiblemente un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno), sustituido opcionalmente por uno o más grupos R⁷;

45 Preferiblemente R³ es un heterociclilo seleccionado de los siguientes:



65



Más preferiblemente R^3 se selecciona de:

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

Más preferiblemente R^3 se selecciona de:

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

Lo más preferiblemente 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.

(4) R^3 no está sustituido o está sustituido por un grupo R^7 .

(5) cada R^7 se selecciona independientemente de:

OH, CN, NH_2 , SO_3 , tioxo, halo, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -OH, O-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -halo, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^8$, $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $-(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^8$, $-(CH_2)_{0-3}N(R^6)SO_2R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)N(R^6)S(O)_2R^8$ o $(CH_2)_{0-3}$ heterociclilo;

preferiblemente R^7 se selecciona de:

OH, CN, NH_2 , SO_3 , tioxo, halo, alquilo C_{1-4} , alquil 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);

ES 2 312 050 T3

más preferiblemente R^7 se selecciona de:

COOH, C(O)Oalquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{0-1}C(O)NH(CH_2)_{0-2}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH-SO_2-R^8$ o $(CH_2)_{0-3}SO_2NHC(O)-R^8$;

lo más preferiblemente R^7 se selecciona de:

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

(6) 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;

(7) 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, flúor y CH_3 .

Por ejemplo, compuestos particularmente preferidos de la invención son aquellos en los que:

X es -O(CH_2)₀₋₂- (idealmente -O CH_2 -).

Unos grupos de compuestos preferidos adicionalmente de la invención son en los que:

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 -; y

R^3 es como se define anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);

o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo.

Unos grupos de compuestos preferidos adicionalmente de la invención son en el que:

R^3 se sustituye por al menos un grupo R^7 (preferiblemente un grupo R^7);

R^7 es un grupo de la fórmula $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}N(R^6)S(O)_2R^8$

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 definen anteriormente en un compuesto de Fórmula (I);

o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en la forma de un pro-fármaco. Un pro-fármaco es un bioprecursor o compuesto farmacéuticamente aceptable que es degradable en el cuerpo para producir un compuesto de la invención (tal como un éster o amida de un compuesto de la invención, particularmente un éster hidrolizable *in vivo*). Se conocen diversas formas de pro-fármacos en la técnica. Para ejemplos de dichos derivados de pro-fármaco, 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, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard págs. 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 citados anteriormente se incorporan en este documento por referencia.

Ejemplos de pro-fármacos son como sigue. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol parental. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de alcoxi C₁ a C₆ metilo, por ejemplo, metoximetilo, ésteres de alcanol C₁ a C₆ oximetilo, por ejemplo, pivaloioximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi C₃ a C₈ carboniloxialquilo 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 alcoxi(C₁₋₆)carboniloxietilo.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxilo, incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (que incluyen ésteres fosforamídicos cíclicos) y α -aciloxialquiléteres y compuestos relacionados como resultado de la hidrólisis *in vivo* de la rotura del éster para dar el(los) grupo(s) hidroxilo parental(es). Ejemplos de α -aciloxialquiléteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos que forman ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanolilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), 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 ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maléico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada 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 alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da 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 (IId) como se define anteriormente, o un sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, junto con un diluyente o transporte farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula (IId) como se define anteriormente para usar como un medicamento; con tal 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)Oalquilo C₁₋₆;

Además, según la invención se proporciona un compuesto de Fórmula (IId) para usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la GLK, en particular diabetes tipo 2.

El compuesto se formula adecuadamente como una composición farmacéutica para usar de esta forma.

Una enfermedad específica que puede tratarse por el compuesto o composición de la invención incluye: disminución de glucosa en sangre en Diabetes Mellitus tipo 2 sin un serio riesgo de hipoglucemia (y potencial para tratar la tipo 1), dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X, tolerancia defectuosa a la glucosa.

Como se trata anteriormente, así el sistema GLK/GLKRP puede describirse como un objetivo potencial de "Diabetes" (de beneficio tanto en Diabetes como en Obesidad). Así, según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (IId), o sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento o prevención combinada de diabetes y obesidad.

Según otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (IId), o sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento o prevención de la obesidad.

5 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires); para uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas); 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 disolución estéril acuosa u oleosa para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

10 Las composiciones de la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

Excipientes adecuados aceptables farmacéuticamente para una formulación de comprimidos 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 algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; 20 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 estar no recubiertas o recubiertas bien para modificar su disgregación y la posterior absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales bien conocidos en la técnica.

25 Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en que las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

30 Las suspensiones acuosas contienen en general el ingrediente activo en forma de polvo finamente dividido junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes de dispersión o agentes humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno 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 ejemplo heptadecaetilenoxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilen-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilen-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilen-sorbitan. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartama).

45 Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral apetitosa. Se pueden conservar estas composiciones por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

50 Los polvos y gránulos dispersables, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua, contienen generalmente el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ejemplifican agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, adecuados, por los mencionados ya anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

55 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábica o goma de tragacanto, fosfatidas que se encuentran en la naturaleza tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitan) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilen-sorbitan. Las emulsiones también pueden contener agentes 65 edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

ES 2 312 050 T3

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartama o sacarosa y también pueden contener un agente demulcente, conservante, aromatizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que se puede formular según procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo, una disolución en 1,3-butanodiol.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden estar en forma de aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo como un aerosol que contiene gotitas finamente divididas o bien sólidas o líquidas. Se pueden usar propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos volátiles y el dispositivo para el aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

Para más información sobre formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación deseada para administración oral a seres humanos contendrá en general, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas unitarias de dosificación contendrán en general aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. Para más información sobre Rutas de Administración y Regímenes de Dosificación se remite al lector al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis con propósitos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula (IId) variará de manera natural según la naturaleza y gravedad de las enfermedades, la edad y sexo del animal o paciente y la ruta de administración, según a principios bien conocidos de la medicina.

En el uso de un compuesto de la Fórmula (IId) con propósitos terapéuticos o profilácticos, se administrará generalmente para que se reciba una dosis diaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 75 mg por kg de peso corporal, dado si se necesita en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una ruta parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, se usará en general una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 25 mg por kg de peso corporal. Se prefiere sin embargo la administración oral.

La elevación de la actividad de GLK descrita en este documento puede aplicarse como terapia exclusiva o puede implicar, además del sujeto de la presente invención, una o más sustancias y/o tratamientos distintos. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede ser en un único comprimido o en comprimidos separados. Por ejemplo, en el tratamiento de quimioterapia de la diabetes mellitus se pueden incluir las siguientes categorías principales de tratamiento:

- 1) Insulina y análogos de insulina;
- 2) Secretagogos de insulina que incluyen sulfonilureas (por ejemplo glibenclamida, glipizida) y reguladores de glucosa prandial (por ejemplo repaglinida, nateglinida);
- 3) Agentes sensibilizadores de la insulina que incluyen agonistas PPAR γ (por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona);
- 4) Agentes que suprimen la producción de glucosa hepática (por ejemplo metformina).
- 5) Agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa procedente del intestino (por ejemplo acarbosa);
- 6) Agentes diseñados para tratar las complicaciones de hiperglicemia prolongada;
- 7) Agentes anti-obesidad (por ejemplo sibutramina y orlistat);
- 8) Agentes anti-dislipidemia tales como, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas, p.e. pravastatina); agonistas de PPAR α (fibratos, por ejemplo gemfibrozil); secuestrante de ácido biliar (colestiramina); inhibidores de la absorción de colesterol (estanoles vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de la absorción de ácido biliar (IBATi) y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);

- 9) Agentes antihipertensores tales como, bloqueantes β (por ejemplo atenolol, inderal); inhibidores de ACE (por ejemplo lisinopril); antagonistas de calcio (por ejemplo nifedipina); antagonistas del receptor de angiotensina (por ejemplo candesartan), antagonistas α y agentes diuréticos (por ejemplo furosemda, benzotiazida);
- 10) Moduladores de hemostasis tales como, antitrombóticos, activadores de fibrinólisis y agentes antiplaquetas; antagonistas de trombina; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor VIIa; agentes antiplaqueta (por ejemplo 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 (por ejemplo aspirina) y agentes anti-inflamatorios esteroideos (por ejemplo cortisona).

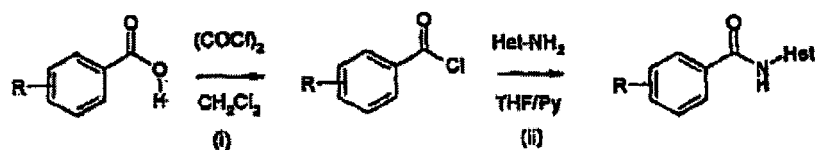
Según otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos individuales producidos como productos finales en los Ejemplos expuestos posteriormente y sales, solvatos y ésteres hidrolizables *in vivo* de los mismos.

Un compuesto de la invención, o una sal del mismo, puede prepararse por cualquier procedimiento conocido por ser aplicable a la preparación de dichos compuestos o compuestos relacionados estructuralmente. Dichos procedimientos se ilustran por los siguientes esquemas representativos (Rutas 1-18) en los que grupos variables tienen cualquiera de los significados definidos para la fórmula (I) a menos que se afirme otra cosa. Los grupos funcionales pueden protegerse y desprotegerse usando métodos convencionales. Para ejemplos de grupos protectores tales como grupos protectores de amino y ácidos carboxílicos (además de medios de formación y desprotección eventual), véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Segunda Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

La condensación de un ácido con una amina heterocíclica (Ruta 1) se usa en la preparación de compuestos de la invención o en la preparación de intermediarios a los productos finales. Una o más reacciones adicionales (tal como hidrólisis de éster, Rutas 2a y 2b) pueden realizarse entonces en estos intermediarios. La reacción formadora de amida (Ruta 1) se lleva a cabo mejor por medio del cloruro de ácido, que se prepara normalmente usando cloruro de oxalilo. Sin embargo, también pueden emplearse métodos alternativos para la formación de cloruro de ácido (tal como trifetilfosfina enlazada a resina con tetracloruro de carbono y diclorometano). De forma adicional, pueden usarse métodos alternativos de formación de enlace amida (tal como un agente de acoplamiento de péptico 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 adicional del compuesto con el enlace amida en el lugar. Rutas preparatorias adicionales se resumen en las Rutas 19-29. Ejemplos de rutas 1-29 se proporcionan en los ejemplos posteriores. Los reactivos y las condiciones dadas son solo para ilustración y pueden emplearse generalmente métodos alternativos.

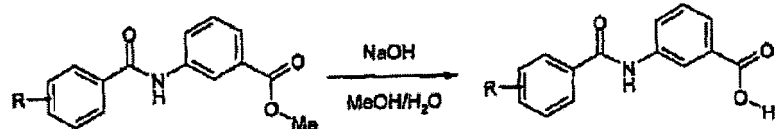
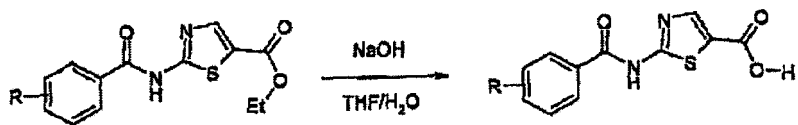
Ruta 1



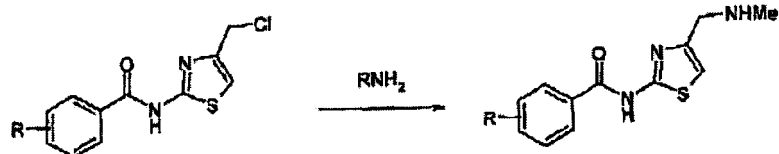
Otras reacciones formadoras de amida incluyen:

- 1a: Cloruro de oxalilo en presencia de un disolvente o una base adecuados;
- 1b: reactivos de acoplamiento tales como HATU o EDAC en presencia de un disolvente o una base adecuados; y
- 1c: POC13/Piridina, según Dirk T.S. Rijkers, Hans P.H.M. Adams, H. Coenraad Hemker, Godefridus I. Tesser; Tetrahedron, 1995, 51(41), ppl 1235-11250.

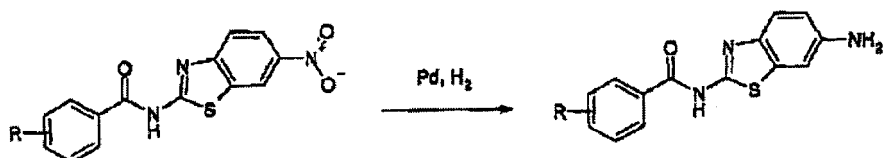
Ruta 2a y 2b



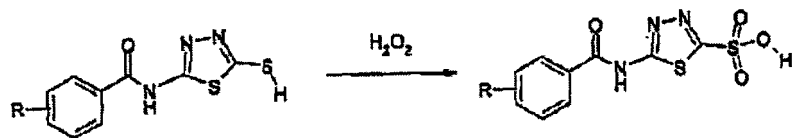
Ruta 3



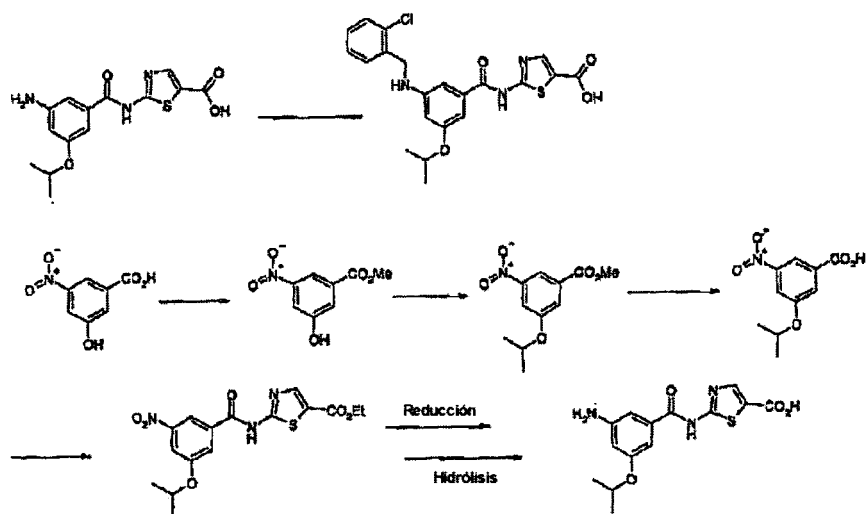
Ruta 4



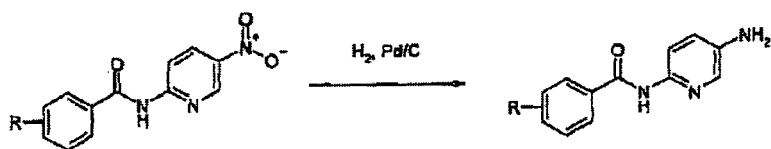
Ruta 5



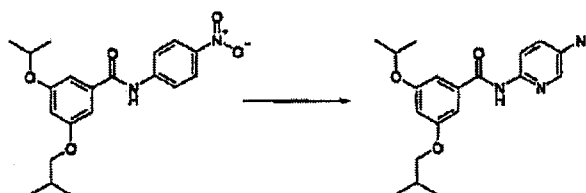
Ruta 6



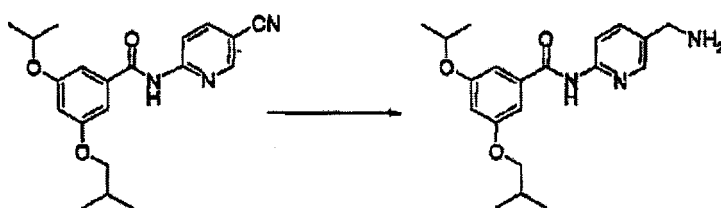
Ruta 7



Ruta 7b:



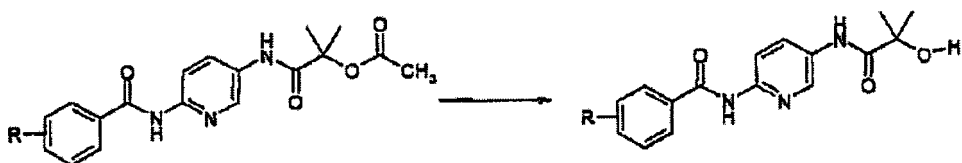
Ruta 7c:



Ruta 8



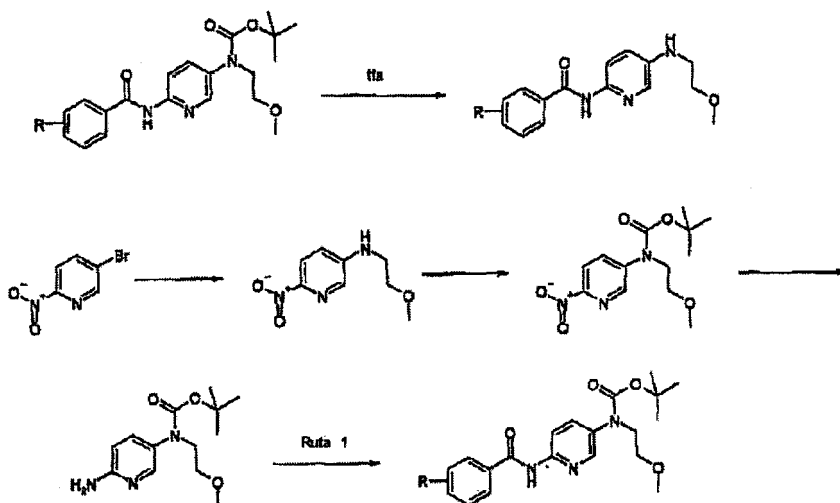
Ruta 9



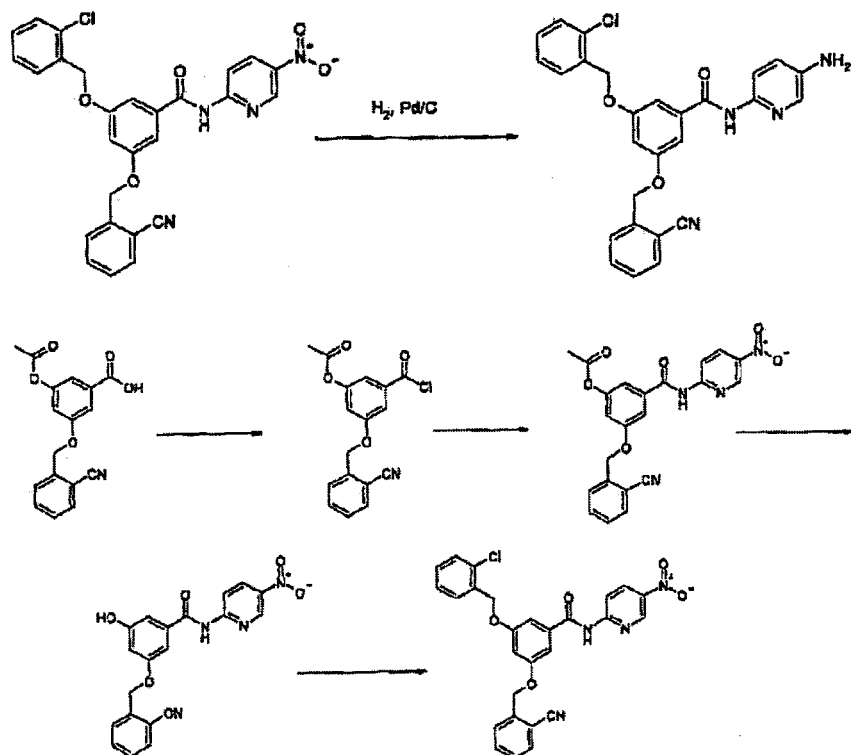
Ruta 10



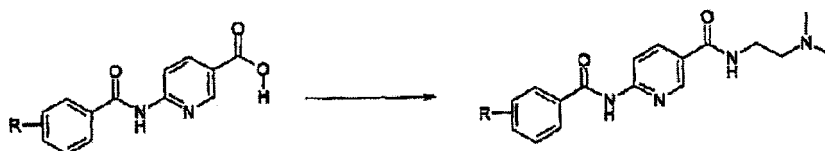
Ruta 11



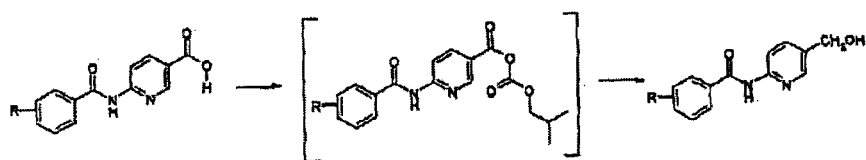
Ruta 12



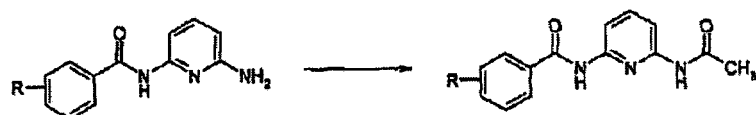
Ruta 13



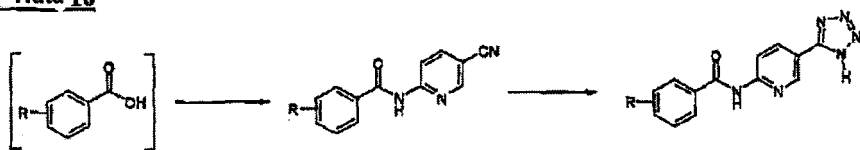
Ruta 14



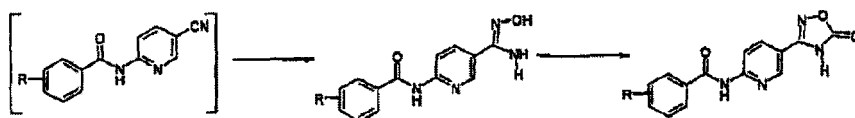
Ruta 15



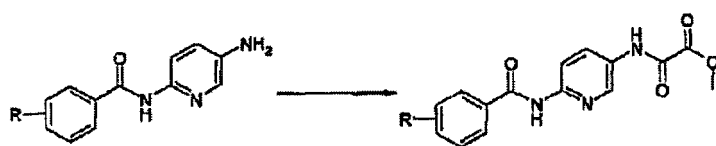
Ruta 16



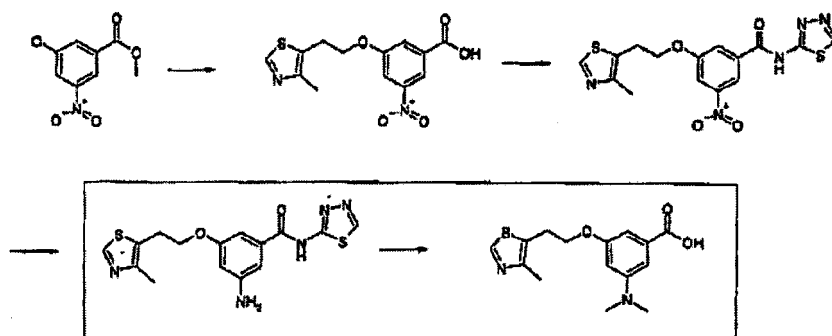
Ruta 17



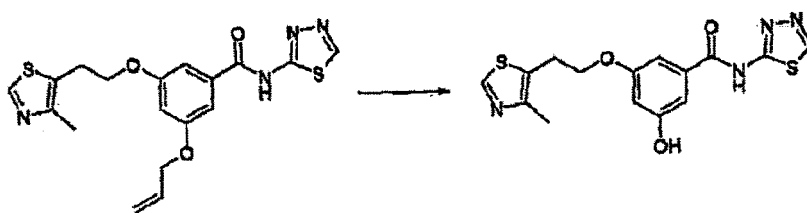
Ruta 18



Ruta 19:



Ruta 20:



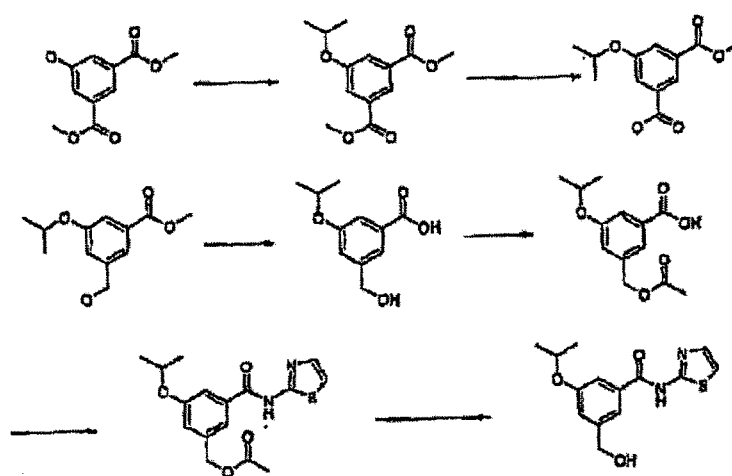
Ruta 21:



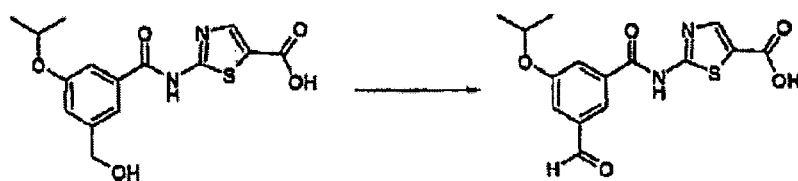
Ruta 22:



Ruta 23:



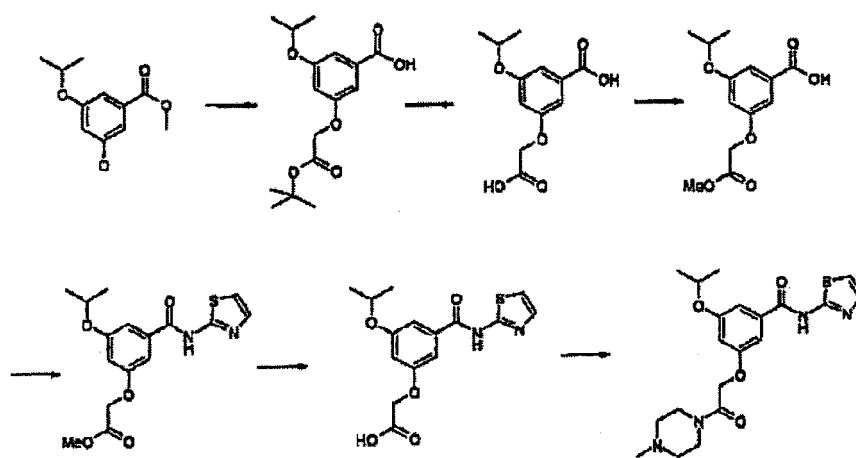
Ruta 24:



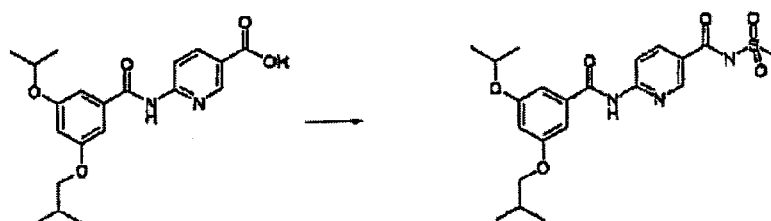
Ruta 25:



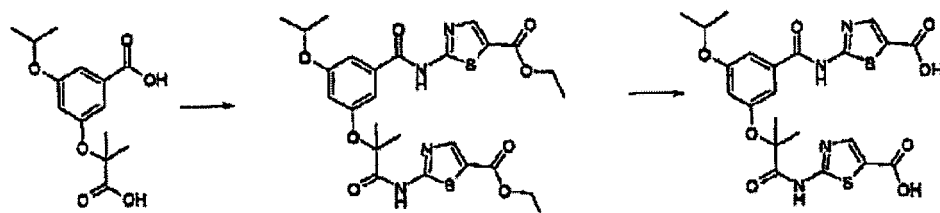
Ruta 26:



Ruta 27:



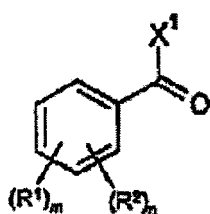
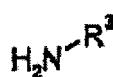
Ruta 28:



Ruta 29:

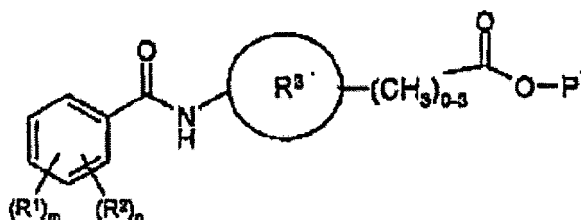
Los procedimientos para la síntesis de compuestos de Fórmula (IId) se proporcionan como una característica adicional de la invención. Así, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (IId) que comprende:

- (a) reacción de un compuesto de Fórmula (IIIa) con un compuesto de Fórmula (IIIb),

**Fórmula (IIIa)****Fórmula (IIIb); o**

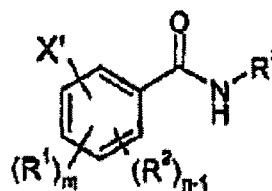
en el que X¹ es un grupo saliente

- (b) para compuestos de Fórmula (IId) en los que R³ se sustituye con -(CH₂)₀₋₃COOH, desprotección de un compuesto de Fórmula (IIIc),

**Fórmula (IIIc)**

en el que P¹ es un grupo protector;

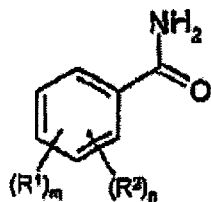
- (c) reacción de un compuesto de Fórmula (IIId) con un compuesto de Fórmula (IIIe),

**Fórmula (IIId)****Fórmula (IIIe)**

en la que X' y X'' comprende grupos que cuando reaccionan juntos forman el grupo X;

(d) para un compuesto de Fórmula (IIId) en el que X o X¹ es -SO-Z- o -SO₂-Z-, oxidación del correspondiente compuesto de Fórmula (IIId) en el que X o X¹ respectivamente es -S-Z-;

(e) reacción de un compuesto de Fórmula (IIIIf) con un compuesto de Fórmula (IIIg),



Fórmula (IIIIf)



Fórmula (IIIg);

o

en el que X² es un grupo saliente;

y a partir de entonces, si es necesario:

- i) conversión de un compuesto de Fórmula (IIId) en otro compuesto de Fórmula (IIId);
- ii) eliminar cualquier grupo protector;
- iii) formación de una sal, éster hidrolizable *in vivo* o solvato del mismo.

Las condiciones de reacción específicas para las reacciones anteriores son como sigue:

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

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

Procedimiento c) - el ejemplo de este procedimiento son como sigue:

- (i) formar un grupo cuando X es -O-Z-, X' es un grupo de fórmula HO-Z- y X'' es un grupo saliente (de forma alternativa X' es un grupo de fórmula L²-Z- en el que L² es un grupo saliente y X'' es un grupo hidroxilo), 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 sódico o terc-butóxido de potasio, a una temperatura en el intervalo 0 a 100°C, usando opcionalmente catálisis metálica tal como paladio en carbono o yoduro cuproso;
- (ii) formar un grupo cuando X es N(R⁶)-Z-, X' es un grupo de fórmula H-(R⁶)N-Z- y X'' es un grupo saliente (de manera alternativa X' es un grupo de fórmula L²-Z- en el que L² es un grupo saliente y X'' es un grupo de fórmula N(R⁶)-H), compuestos de Fórmula (IIIId) y (IIIe) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado tal como THF, un alcohol o acetonitrilo, usando un agente reductor tal como ciano-borohidruro sódico o tris-acetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente;
- (iii) formar un grupo cuando X es -SO₂N(R⁶)-Z-, X' es un grupo de fórmula H-N(R⁶)-Z- en el que L² es un grupo saliente y X'' es un grupo sulfonilo activado tal como un grupo de fórmula -SO₂-Cl, compuestos de Fórmula (IIIId) y (IIIe) 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) formar un grupo cuando X es -N(R⁶)SO₂-Z-, X' es un grupo sulfonilo activado tal como un grupo de fórmula Cl-SO₂-Z- y X'' es un grupo de fórmula -N(R⁶)-L² en el que L² es un grupo saliente, compuestos de Fórmula (IIIId) y (IIIe) se hacen reaccionar 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) formar un grupo cuando X es -C(O)N(R⁶)-Z-, X' es un grupo de fórmula H-N(R⁶)-Z- en el que L² es un grupo saliente y X'' es un grupo carbonilo activado tal como un grupo de fórmula -C(O)-Cl, compuestos de Fórmula (IIIId) y (IIIe) 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) formar un grupo cuando 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 el que L^2 es un grupo saliente, compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hicieron 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) formar un grupo cuando X es $-CH=CH-Z-$, puede usarse una reacción de Wittig o una reacción de Wadsworth-Emmians Horner. 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 pueden hacerse reaccionar juntos en una base fuerte tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido de potasio, en un disolvente adecuado como THF a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C,

Procedimiento d) - la oxidación de un compuesto de Fórmula (II d) en el que X o X' es $-S-Z-$ es bien conocido en la técnica, por ejemplo, la reacción con ácido metacloroperbenzóico (MCPBA) en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente. Si se usa un exceso de MCPBA, se obtiene un compuesto de Fórmula (I) en el que X es $-S(O_2)-$.

Procedimiento e) - reacción de una Fórmula (III f) con un compuesto de Fórmula (III g) puede llevarse a cabo en un disolvente polar, tal como DMF o un disolvente no polar tal como THF con una base fuerte, tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido de potasio a una temperatura entre 0 y 100°C, usando opcionalmente catálisis metálica, tal como paladio en carbono o yoduro cuproso.

Durante el procedimiento de preparación, puede ser ventajoso usar un grupo protector para un grupo funcional dentro de R^2 . Los grupos protectores se pueden eliminar por cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía o es conocido por el químico experto, como sea apropiado, para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos de manera que se efectúe la eliminación del grupo protector con la mínima alteración de otros grupos en la molécula.

Se dan a continuación ejemplos específicos de grupos protectores por motivo de conveniencia, en los que "inferior" significa que el grupo al cual se le aplica tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. En el caso de que se den ejemplos específicos de métodos para la retirada de grupos protectores a continuación, éstos no son exhaustivos de manera similar. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no mencionados específicamente está, por supuesto, dentro del alcance de la invención.

Un grupo protector de carboxi puede ser el residuo de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o de un silanol formador de éster (conteniendo dicho alcohol o silanol preferiblemente de 1-20 átomos de carbono). Ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo (1-12 C) de cadena lineal o ramificada (p.e. isopropilo, *t*-butilo); grupos alcoxi inferior alquilo inferior (por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, isobutoximetilo); grupos acilo inferior alquilo inferior (por ejemplo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo); grupos alcocarboniloxi inferior alquilo inferior (por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo, 1-etoxicarboniloxietilo); grupos arilo alquilo inferior (por ejemplo, *p*-metoxibencilo, *g*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, benzhidrido y ftalidilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo, trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo); grupos tri(alquilo inferior)sililo-alquilo inferior (por ejemplo, trimetilsililetilo); y grupos alqueno (2-6 C) (p.e. alilo y viniletilo).

Los métodos particularmente apropiados para la eliminación de los grupos protectores de carboxilo incluyen, por ejemplo, la hidrólisis catalizada por ácido, metal o enzimas.

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos alqueno inferiores (por ejemplo alquilo); grupos alcanoil inferiores (por ejemplo acetilo); grupos alcocarbonilo inferiores (por ejemplo *t*-butoxicarbonilo); grupos alqueniloxicarbonilo inferiores (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos aril inferior-alcocarbonilo (por ejemplo benziloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *o*-nitrobenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri(alquilo inferior)arilsililo (por ejemplo trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo); grupos aril inferior-alquilo (por ejemplo bencilo); grupos triaril-alquilo inferior (por ejemplo trifenilmetilo).

Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen formilo, grupos aralquilo (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, por ejemplo *p*-metoxibencilo, nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-*p*-anisilmetilo y furilmetilo; grupos alcocarbonilo inferiores (por ejemplo 1-butoxicarbonilo); grupos alqueniloxicarbonilo inferiores (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos aril-alcocarbonilo inferiores (por ejemplo benciloxicarbonilo, *n*-metoxibenciloxicarbonilo, *o*-nitrobenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo); grupos triarilsililo (por ejemplo trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ejemplo metilideno); grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

Métodos apropiados para la eliminación de grupos protectores de hidroxilo y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, base, metal o enzimas, o de manera fotolítica para grupos tales como *o*-nitrobenciloxicarbonilo, o con iones flúor para grupos sililo.

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

Pueden introducirse grupos aralcoximetilo en el grupo amida haciendo reaccionar el último grupo con el cloruro de aralcoximetilo apropiado y eliminándolos por hidrogenación catalítica. Pueden introducirse grupos alcoximetilo, trialquilo/arilsililo y trialquilo/sililoximetilo haciendo reaccionar la amida con el cloruro apropiado y eliminándolos con ácido; o en el caso de grupos que contienen sililo, con iones flúor. Los grupos alcóxifenilo y alcóxibencilo se introducen convenientemente por arilación o alquilación con el haluro apropiado y se eliminan por oxidación con nitrato de amonio cérico. Finalmente, los grupos alc-1-enilo pueden introducirse haciendo reaccionar la amida con el aldehído apropiado y eliminándolos con ácido.

Los siguientes ejemplos son para propósitos de ilustración y no pretenden limitar el alcance de esta aplicación. Cada compuesto ejemplificado representa un aspecto particular e independiente de la invención. En los siguientes Ejemplos no limitantes, a menos que se afirme otra cosa:

- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación en rotavapor *al vacío* y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de eliminar los sólidos residuales tales como los agentes de secado por filtración;
- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, que es en el intervalo de 18-25°C y en una atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;
- (iii) los rendimientos se proporcionan sólo para ilustrar y no son necesariamente los máximos que se pueden conseguir;
- (iv) las estructuras de los productos finales de la fórmula (IId) se confirmaron por resonancia magnética nuclear (generalmente de protones) (NMR) y técnicas espectrales de masa; los valores de los desplazamientos químicos de resonancia magnética de protón se midieron en la escala delta y las multiplicidades de los picos se muestran como sigue: s, singlete; d, duplete; t, triplete; m, multiplete; br, ancho; q, cuádruplete, qn, quintuplete;
- (v) los intermedios generalmente no se caracterizaron totalmente y la pureza se evaluó por cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), infra-rojo (IR) o análisis NMR;
- (vi) la cromatografía se llevó a cabo en sílice (Merck Silica gel 60, 0,040-0,063 mm, 230-400 de malla); y
- (vi) Los cartuchos Biotage se refieren a unos cartuchos de sílice pre-empaquetados (de 40 g hasta 400 g), eluidos usando una bomba biotage y el sistema recolector de fracciones; Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK.

Abreviaturas

45	ADDP	(azodicarbonil)dipiperidina;
	DCM	diclorometano;
50	DEAD	dietildiazocarboxilato;
	DIAD	azodicarboxilato de di-i-propilo;
	DIPEA	di-isopropiletilamina
55	DMSO	dimetilsulfóxido;
	DMF	dimetilformamida;
60	DEAD	azodicarboxilato de di-t-butilo;
	EDAC/EDC	Hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida;
	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio,
65	LCMS	cromatografía líquida/espectroscopia de masas;

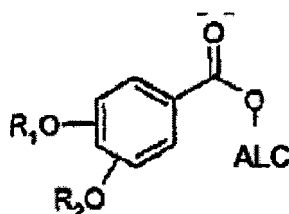
MPLC cromatografía líquida de presión media;

RT temperatura ambiente; y

5 THF tetrahidrofurano.

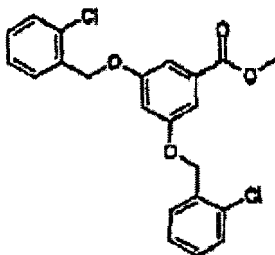
Métodos genéricos para la alquilación de ésteres de mono- y di-hidroxibenzoato

10 Los siguientes métodos genéricos de alquilación están referidos en los Ejemplos posteriores.



Método Genérico A

Síntesis de diéteres simétricos (R1 = R2)

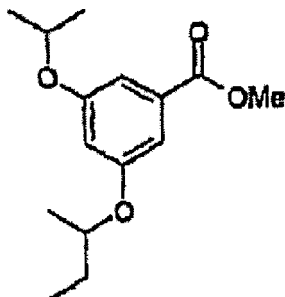


Compuesto (a)

Se disolvió 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (74,1 g, 0,44 M) en dimetilformamida (400 ml), se añadió carbonato de potasio (152 g, 1,10 M), se agitó durante 15 min, después se añadió cloruro de 2-clorobencilo (117 ml, 0,92 M) y se calentó a 100°C en una atmósfera de argón. Después de 3 hrs, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con agua (800 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x600 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron al vacío para dar un aceite marrón que se trituró con dietiléter/isohexano para dar el compuesto (a) como un sólido de color crudo (195 g, 100%), ¹H NMR (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 diéteres asimétricos (R1 $\neq$ R2)



Compuesto (b)

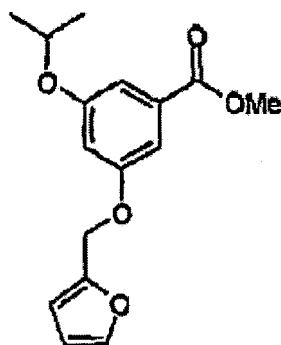
Se disolvió 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (16,8 g, 0,1 moles) en dimetilformamida (180 ml), se añadió carbonato de potasio en polvo (27,6 g, 0,2 moles), seguido por 2-yodopropano (10 ml, 0,1 moles), y la suspensión resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua (11) y se extrajo con dietiléter (2x200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite dorado claro que se trituró con tolueno y se filtró para eliminar el material de partida de éter no reaccionado. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se cromatografió (cartuchos Biotage 2x90 g, eluyendo con isohexano que contiene acetato de etilo (10% v/v

aumentando a 15% v/v) para dar 3-hidroxi-5-isopropiloxibenzoato de metilo como un sólido incoloro (5,3 g, 25%); ¹H NMR (d6-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).

5 Se disolvió 3-hidroxi-5-isopropiloxibenzoato de metilo (1,5 g, 7,2 mmoles) en dimetilformamida (10 ml), se añadió carbonato de potasio (2,5 g, 18 mmoles), seguido por 2-bromobutano (1,2 ml, 11 mmoles) y la suspensión resultante se agitó durante 7 horas a 80°C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexano/acetato de etilo (1:1 v/v) y se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite incoloro que se cromatografió (columna ultrarrápida en sílice (20 g), eluyendo con isohexano que contiene acetato de etilo (5% v/v) para dar 3-(2-butiloxi)-5-isopropiloxibenzoato de metilo como un aceite incoloro (1,06 g); ¹H NMR (d6-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

15 *Síntesis de diéteres asimétricos (R1 = /R2)*

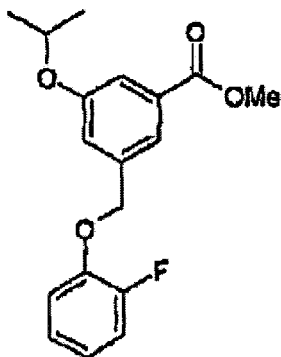


30 **Compuesto (c)**

Se disolvió 3-hidroxi-5-isopropiloxibenzoato de metilo (0,5 g, 2,4 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C mientras se agitaba en una atmósfera de argón; la disolución se trató secuencialmente con trifenilfosfina (soportado en polímero, 1,19 g, 3,6 mmoles), alcohol de furfurilo (0,23 ml, 2,7 mmoles) y azodicarboxilato de di-t-butilo (DtAD, 0,082 g, 3,5 mmoles) se añadió en gotas en diclorometano (4 ml), y la disolución resultante se agitó durante 1,5 horas. La reacción se monitorizó por hplc y se añadieron reactivos adicionales hasta que se consumió el fenol de partida - los reactivos totales añadidos fueron trifenilfosfina (soportado en polímero, 2,38 g, 3 eq), alcohol de furfurilo (0,53 ml, 2,5 eq) y DtAD (1,64 g, 3 eq). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (columna ultrarrápida en sílice, eluyendo con isohexano que contiene acetato de etilo (5% v/v) para dar 3-(2-furil-metoxi)-5-isopropiloxibenzoato de metilo como un aceite incoloro, (0,225 g); ¹H NMR (d6-DMSO, valores δ): 1,25 (6H, d); 3,85 (3H, s); 4,65 (H, 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

45 *Síntesis de diéteres asimétricos*



60 **Compuesto (d)**

Se añadió azodicarboxilato de di-i-propilo (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 concentrarse 10 min, se purificó en gel de sílice (10-15% EtOAc/iso-hexano), dio el compuesto del título como un aceite amarillo claro que solidificó a alto vacío (0,71 g, 90%); ¹H NMR δ (d6-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).

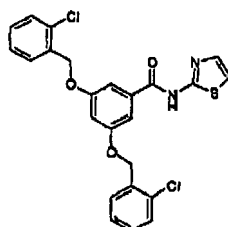
ES 2 312 050 T3

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

5 Todos los datos analíticos (NMR y/o MS) concordaban con las estructuras propuestas.

Ejemplo de referencia A

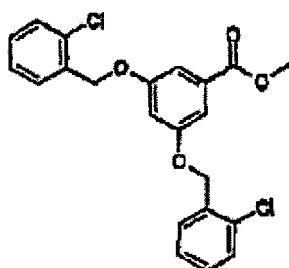
10 Ruta 1: 2-[3,5-Di-(2-cloro-benciloxi)benzoyl]amino]-tiazol



20 Se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA, 0,34 ml, 2,0 mM), después N,N-dimetilaminopiridina (DMAP, 12 mg, 0,1 mM) a una disolución de 2-aminotiazol (0,10 g, 1,0 mM) y cloruro de ácido 3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzóico (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%); ¹H NMR 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).

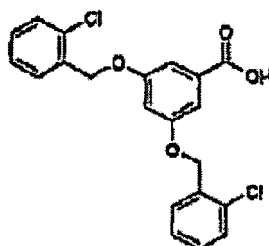
30 Condiciones alternativas que pueden usarse opcionalmente incluyen: uso de un disolvente alternativo, tal como tetrahidrofurano; uso de piridina como disolvente, con o sin la adición de DMAP o DIPEA; disolviendo el componente de cloruro de ácido en el disolvente de elección, y añadiéndole el componente amina.

El material de partida cloruro de ácido 3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzóico necesario, compuesto (c), se preparó como sigue:



Compuesto (a)

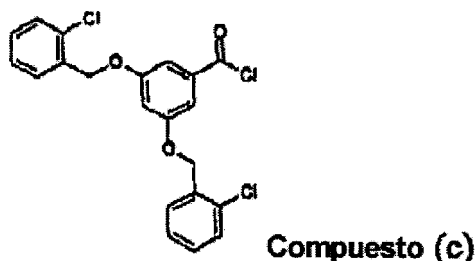
50 Se disolvió 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (74,1 g, 0,44 M) en dimetilformamida (400 ml), se añadió carbonato de potasio (152 g, 1,10 M), se agitó durante 15 min, después se añadió cloruro de 2-clorobencilo (117 ml, 0,92 M) y se calentó a 100°C en una atmósfera de argón. Después de 3 hrs, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con agua (800 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x600 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron al vacío para dar un aceite marrón que se trituró con dietiléter/isohexano para dar el compuesto (a) como un sólido de color crudo (195 g, 100%); ¹H NMR (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)

ES 2 312 050 T3

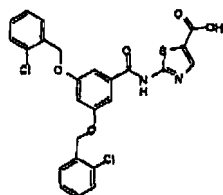
Se añadió hidróxido sódico 2 M (700 ml, 1,40 M) a una disolución del compuesto (a), 3,5-di-(2-clorobenciloxi) benzoato de metilo (195 g, 0,45 M) en metanol (600 ml)/ tetrahidrofurano (150 ml) y se agitó durante 6 hr a 55°C. Los compuestos orgánicos se eliminaron al vacío, se aciduló a pH 3-4 con ácido clorhídrico concentrado, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío a 60°C. Se obtuvo compuesto (b) como un sólido incoloro (2/3 NaCl) (199 g, 100%); ¹H NMR (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).



Se añadió cloruro de oxalilo (7,91 ml, 91 mM) a una suspensión de compuesto (b), ácido 3,5-di-(2-clorobenciloxi) benzóico.2/3 NaCl (18,3 g, 45,4 mM) en diclorometano (500 ml) que contiene dimetilformamida (4 gotas) en argón a temperatura ambiente. Después de 16 hrs, la mezcla de reacción se filtró en argón, se concentró al vacío, después de hizo un azeótropo con tolueno (2x) para dar el compuesto del título como un sólido de color crudo (17,5 g, 100%); ¹H NMR (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 de referencia B

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

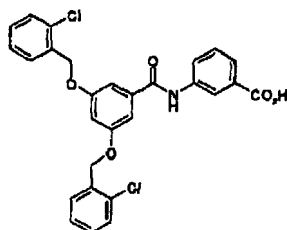


Una disolución de 2-[3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoyl]-aminotiazol-5-carboxilato de etilo (158 mg, 0,28 mmoles) en THF (2 ml) se trató con disolución de hidróxido sódico (0,57 ml de 2M, 1,4 mmoles), y la reacción se agitó a 40-50°C, hasta que se alcanzó la hidrólisis completa (con monitorización tlc, tiempo aproximado de reacción, 2 hrs). La disolución resultante se enfrió, se diluyó con agua (5 ml) y se aciduló a pH 1 usando HCl concentrado. El precipitado así formado se filtró, se lavó (agua) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido incoloro, 130 mg, ¹H NMR 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 necesario se preparó por una ruta análoga a la dada en el Ejemplo A.

Ejemplo de referencia C

Ruta 2b: *Ácido [3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoyl]aminobenceno-3-carboxílico*



Una suspensión de [3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoyl]-aminobenceno-3-carboxilato de metilo (455 mg, 1,04 mmoles) en THF se trató con disolución de hidróxido sódico (0,85 ml de 2 M, 1,7 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente, con monitorización tlc. Metanol (3 gotas) y se hicieron más adiciones de disolución de hidró-

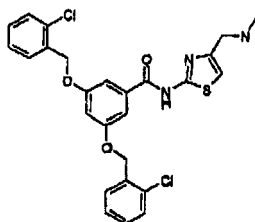
ES 2 312 050 T3

xido sódico (2 x 0,85 ml de 2 M, 3,4 mmoles), hasta que se alcanzó la hidrólisis completa. La disolución resultante se diluyó con agua (30 ml) y se aciduló a pH 1 (HCl 2 M); el precipitado así formado se filtró, se lavó (agua) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido incoloro, 328 mg, ^1H NMR δ (d_6 -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 necesario se preparó por un método análogo al dado en el Ejemplo A.

Ejemplo de referencia D

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

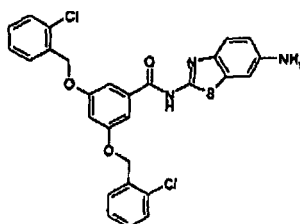


Se disolvió 2-[3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzoil]amino-4-clorometiltiazol (56 mg, 0,10 mM) en metilamina al 33% en alcohol metilado (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trituró con metanol, se filtró y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (30 mg, 57%); ^1H NMR (d_6 -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)-benzoilo (preparado según el método descrito en el Ejemplo A) y 2-amino-4-clorometil-tiazol (JACS, 1946, 68, 2155; preparado por la ruta 1 descrita en el Ejemplo A).

Ejemplo de referencia E

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

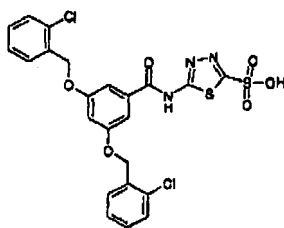


Se disolvió 2-[3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzoil]amino-6-nitrobenzotiazol (235 mg, 0,40 mM) en acetato de etilo (40 ml), etanol (20 ml) y dimetilformamida (5 ml). Se añadió paladio en carbono al 5% (46 mg) en una atmósfera de argón, después la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró al vacío, se trituró con metanol para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (140 mg, 63%); ^1H NMR (d_6 -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, brs).

Se preparó 2-[3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzoil]amino-6-nitrobenzotiazol a partir de cloruro de 3,5-di-(2-clorobenciloxi)-benzoilo (preparado según el método descrito en el Ejemplo A) y 2-amino-6-nitrobenzotiazol (preparado por la ruta 1 descrita en el Ejemplo A). ^1H NMR (d_6 -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 de referencia F

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

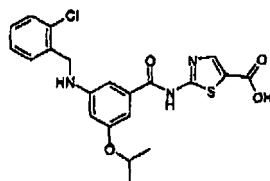


Se suspendió 5-[3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzoyl]amino]-[1,3,4]tiadiazol-2-tiol (200 mg, 0,38 mM) en NaOH 2 M (5 ml), se enfrió (baño de hielo) y se añadió en gotas peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,16 ml, 1,54 mM), después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 40 hrs, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua, después con metanol y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (122 mg, 57%); ¹H NMR (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)-benzoilo y 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-tiol (Maybridge) por la ruta 1 como se describe en el Ejemplo A. ¹H NMR (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.

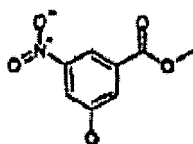
Ejemplo de referencia G

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



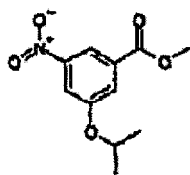
Se añadió 2-clorobenzaldehído (0,012 ml, 0,11 mM) a ácido 2-[(3-isopropoxi-5-aminobenzoyl)amino]-5-tiazolcarboxílico (29 mg, 0,09 mM) y cribas moleculares 4A (90 mg) en metanol en una atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de 1 hr, se añadió cianoborohidruro sódico (7 mg, 0,11 mM) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío, el residuo se agitó con agua, después se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar compuesto del título como un sólido amarillo claro (22 g, 55%); ¹H NMR (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.

Se preparó ácido 2-[(3-isopropiloxi-5-aminobenzoyl)amino]-5-tiazolcarboxílico como sigue:

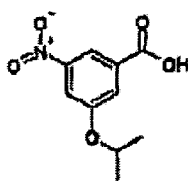


Compuesto (d)

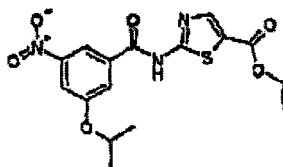
Se disolvió ácido 3-nitro-5-hidroxibenzóico (6,1 g; 33,3 mM) en metanol (150 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,0 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se añadió cuidadosamente carbonato ácido de sodio acuoso saturado (60 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar compuesto (d) como un sólido amarillo claro (6,0 g, 91%); ¹H NMR (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)**

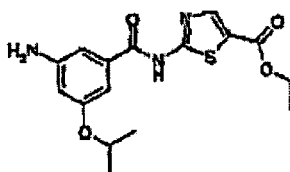
Se añadió 2-yodopropano (0,54 ml, 5,4 mM) a una disolución de 3-nitro-5-hidroxibenzoato de metilo (1,06 g, 5,4 mM) y carbonato de potasio (1,12 g, 8,1 mM) en dimetilformamida (15 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hr, después se añadió 2-yodopropano adicional (0,32 ml, 3,2 mM) y se continuó el calentamiento durante una 1 hr más. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío, se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (40 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró al vacío para dar compuesto (e) como un aceite marrón móvil; ¹H NMR (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)**

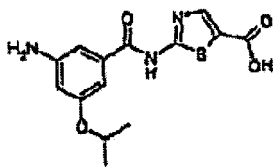
Se añadió hidróxido sódico 2 M (12,3 ml, 24,7 mM) a una disolución de ácido metil-(3-nitro-5-isopropoxi)benzoico (1,18 g, 4,9 mM) en metanol (60 ml) y se agitó durante 5 hrs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío, se aciduló a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2 M, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío sobre gel de sílice. El compuesto (f) se obtuvo como un sólido de color crudo (1,04 g, 94%); ¹H NMR (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-isopropoxibenzóico (1,03 g, 4,3 mM) en diclorometano (50 ml) que contiene dimetilformamida (2 gotas) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 3 hrs la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se hizo azeótropa con tolueno para dar un aceite naranja que se disolvió con 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 hr en una atmósfera de argón. Después de que la mezcla de reacción se concentró al vacío, entonces el residuo marrón claro se purificó en gel de sílice usando acetato de etilo/isohehexano de 15 a 20% como eluyente. El compuesto (g) se obtuvo como un sólido amarillo claro (1,56 g, 92%); ¹H NMR (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)**

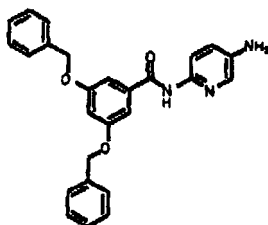
Se añadió paladio en carbono al 10% (20 mg) en una atmósfera de argón a una disolución de 2-[(3-isopropoxi-3-nitro)benzoilamino]-5-tiazolcarboxilato de etilo (209 mg, 0,53 mM) en acetato de etilo (35 ml). Se introdujo gas hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18 hrs antes de filtrar a través de celite y la concentración al vacío para dar compuesto (h) como un sólido amarillo claro (160 mg, 83%); ¹H NMR (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 sódico 2 M (0,3 ml, 0,57 mM) a una disolución de 2-[(3-isopropoxi-5-amino)benzoylamino]-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 hrs, después a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró entonces *al vacío*, se aciduló a pH 4-5 con ácido clorhídrico 2 M, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío sobre gel de sílice. El compuesto (k) se obtuvo como un sólido marrón rojizo (35 mg, 100%); ¹H NMR (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 de referencia H

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



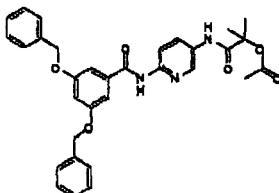
A una disolución agitada de 2-[(3,5-dibenciloxibenzoil)amino]-5-nitropiridina (910 mg) en DMF (6 ml) se añadió polvo de zinc (1300 mg) y una disolución de hexahidrato de cloruro férrico (1700 mg) en agua (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante tres horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, después se eliminó el material volátil por evaporación para dejar un sólido, que se secó en alto vacío durante 24 horas a 100°C para dar el compuesto del título (518 mg) como un sólido, ¹H NMR 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 necesario se preparó por un método análogo al dado en el Ejemplo A (ruta 1), partiendo de 2-amino-5-nitropiridina; ¹H NMR 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 (brs, 1H), MS ES⁺ 456,12 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia I

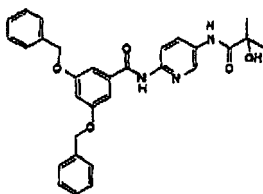
Ruta 8: N-[6-[3,5-dibenciloxibenzoil)amino]-piridin-3-il]-2-acetoxi-2-metil-propionamida



A una disolución agitada de 2-[(3,5-dibenciloxibenzoil)amino]-5-aminopiridina (200 mg) en THF (2 ml) y piridina (2 ml), se añadió una disolución de cloruro de 2-acetoxi-isobutirilo (98 mg) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material volátil se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄. El material volátil se eliminó por evaporación para dejar una goma que se trituró en éter para dar el compuesto del título (211 mg) como un sólido. ¹H NMR 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).

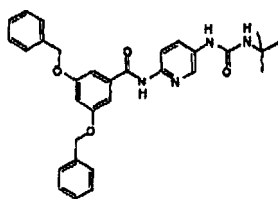
MS ES⁻ 552,22 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia J

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

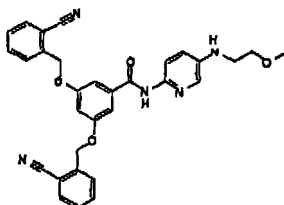
A una suspensión agitada de *N*-{6-[3,5-dibenciloxibenzoil)amino]-piridin-3-il}-2-acetoxi-2-metil-propionamida (158 mg) en metanol (10 ml) se añadió una disolución de LiOH.H₂O (30 mg) en agua (1 ml) y THF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El material volátil se eliminó por evaporación. Al residuo se añadió agua (10 ml). Se hizo ácido con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (120 mg) como un sólido, ¹H NMR 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). MS ES⁺ 512,16 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia K

Ruta 10: 3,5-dibenciloxi-*N*-(5-[(*tert*-butilamino)carbonil]amino)piridin-2-il)-benzamida

Una disolución de isocianato de *tert*-butilo (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 isocianato de *tert*-butilo (0,34 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 4 días más. El material volátil se eliminó por evaporación y el residuo se trituró en metanol para dar el compuesto del título (159 mg) como un sólido. ¹H NMR δ (d₆-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 de referencia L

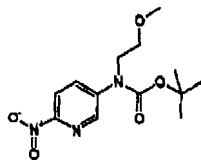
Ruta 11: 3,5-di(2-cianobencil)-*N*-{5-[(2-metoxietil)amino]piridin-2-il}benzamida

A una disolución agitada de 6-[(3,5-di(2-cianobenciloxi)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. El material volátil se eliminó por evaporación. El residuo se diluyó en DCM (100 ml), se lavó con hidróxido sódico 2 M (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄. El material volátil se eliminó por evaporación para dar el compuesto del título (194 mg) como una espuma, ¹H NMR 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)⁺.

ES 2 312 050 T3

Los materiales de partida necesarios se prepararon como sigue:

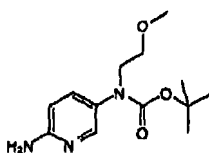
Preparación de 2-nitropiridin-5-il(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo



A una suspensión de Cs_2CO_3 (1430 mg) en tolueno se añadió 2-nitro-5-bromopiridina (406 mg), $\text{Pd}(\text{Ac})_2$, (44 mg), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (322 mg) y 2-metiloxietilamina (0,26 ml). La mezcla se agitó a 85°C, en nitrógeno, durante 16 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de un tapón de celite. El material volátil se eliminó por evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, se eluyó con acetato de etilo al 50-100% en hexano para dar un sólido que se añadió a una disolución de di-terc-butyl-dicarbonato (436 mg) y N-dimetil-aminopiridina (cat) en THF (10 ml). La disolución se agitó durante 14 horas a 75°C. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, después el material volátil se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 . El material volátil se eliminó por evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, se eluyó con acetato de etilo al 20-40% en hexano para dar el compuesto del título (359 mg) como una goma, $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3): 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

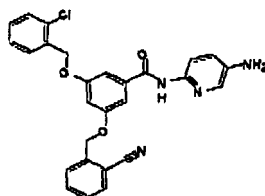
Preparación de 2-aminopiridin-5-il(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo



A una disolución de 2-(6-nitropiridin-3-il)-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (350 mg) en etanol (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) se añadió paladio en carbono al 10% (100 mg). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en hidrógeno. Se filtró a través de celite, entonces el material volátil se eliminó por evaporación para dar el compuesto del título (299 mg) como un sólido, $^1\text{H NMR } \delta$ (d_6 -DMSO): 1,32 (brs, 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo de referencia M

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

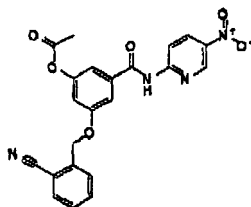


El compuesto del título se preparó a partir de N-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-clorobencil)oxi]-5-[(2-cianobencil)oxi] benzamida usando un método similar al descrito en la Ruta 7.

ES 2 312 050 T3

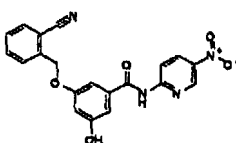
Los materiales de partida necesarios se prepararon como sigue:

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



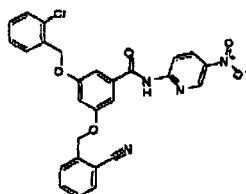
A una disolución agitada de ácido 3-acetoxi-5-(2-cianobenciloxi)benzónico (8760 mg) en THF (100 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,6 ml) y DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el material volátil por evaporación. El residuo se disolvió en una mezcla de 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. El material volátil se eliminó por evaporación para dejar una goma que se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice eluida con acetato de etilo al 1-5% en hexano para dar el compuesto del título (6200 mg) como un sólido, ^1H NMR δ (d6-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-cianobencil)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 aciduló con ácido clorhídrico 2 M (25 ml), después se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄. El material volátil se eliminó por evaporación para dar un sólido. Éste se lavó con metanol caliente para dar el compuesto del título (4358 mg) como un sólido, LCMS tr = 2,38 min (90,5%). ES⁺ 391,45 (M+H)⁺.

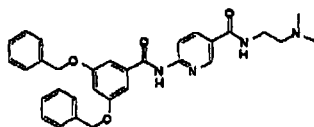
Preparación de N-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-clorobencil)oxi]-5-[(2-cianobencil)oxi]-benzamida



Una disolución de N-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-cianobencil)oxi]-5-hidroxi-benzamida (195 mg) en DMF (3 ml) se trató con Ag₂CO₃ (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), se secó sobre MgSO₄. El material volátil se eliminó por evaporación para dar un sólido que se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice eluida con acetato de etilo al 0-5% en diclorometano para dar el compuesto del título (43 mg) como un sólido, ^1H NMR δ (d6-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 de referencia N

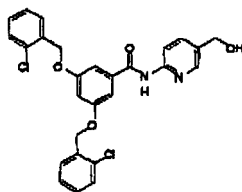
Ruta 13: 6-{[3,5-di-(benciloxi)benzoil]amino}-N-[2-(dimetilamino)etil]nicotinamida



Se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA, 0,23 ml, 1,3 mM), después 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 g, 0,44 mM) en diclorometano (10 ml) en argón a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y después se cromatografió en SiO₂ usando un gradiente de elución de 10 a 25% de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen producto se evaporaron para dar un sólido cremoso (0,052 g, 25%); ¹H NMR δ (d₆-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 de referencia O

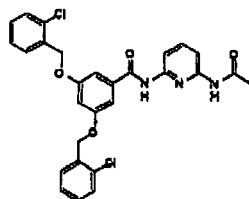
Ruta 14: 2-[3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzoilaminol-5-hidroximetilpiridina



A una disolución fría (-15°C) de ácido 2-[3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzoil]-amino]-piridin-5-carboxílico (305 mg, 0,59 mmoles) en dimetoxietano (5 ml) se añadió 4-metilmorfolina (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 (5x1 ml). El filtrado y los lavados se enfriaron a -15 °C y se trataron con una suspensión de borohidruro sódico (22 mg, 1 eq) en agua (1 ml). Después de 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 en sílice. El compuesto requerido se aisló por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con metanol al 5% en diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (97 mg), ¹H NMR δ (d₆-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 de referencia P

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

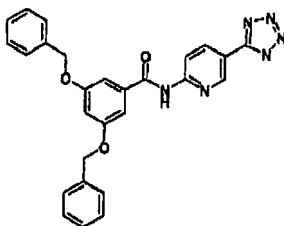


A una disolución de 2-[3,5-di-(2-clorobenciloxibenzil)amino]-6-aminopiridina (220 mg, 0,45 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió piridina (43 mg, 0,54 mmoles) y cloruro de acetilo (42 mg, 0,54 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dietiléter y se lavó sucesivamente con agua, ácido cítrico 1 M y agua; la disolución se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido amarillo (154 mg). La tritución con metanol dio el compuesto del título (75 mg), ¹H NMR δ (d₆-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-clorobenciloxibenzil)amino]-6-amino-piridina, se ejemplifica en este documento como Ejemplo número 106.

Ejemplo de referencia O

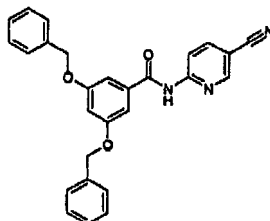
Ruta 16: 3,5-bis(benciloxi)-N-[5-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]benzamida



Se añadió azida de tributilestaño (156 μ L, 0,57 mmoles) a una suspensión de 3,5-bis(benciloxi)-N-(5-cianopiridin-2-il)benzamida (180 mg, 0,41 mmoles) en tolueno (3 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La suspensión se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (1 M). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por MPLC en sílice MPLC (eluyendo con metanol al 1%/CM a metanol al 15%/DCM). El tetrazol se obtuvo como un sólido incoloro (113 mg, 57%). ^1H NMR 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 necesario se preparó como sigue:

Preparación de 5-bis(benciloxil)-N-(5-cianopiridin-2-il)benzamida

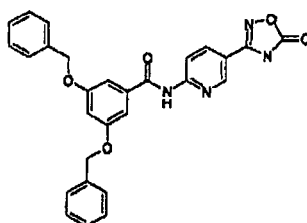


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo A (ruta 1), partiendo de 2-amino-5-cianopiridina y cloruro de 3,5-bis(benciloxi)benzoilo, ^1H NMR δ (d_6 -DMSO): 5,19 (4H, s); 6,89 (1H, m); 7,26-7,46 (12H, m); 8,27 (1H, dd); 8,33 (1H, d); 8,84 (1H, s); 11,23 (1H, br s); m/z (LCMS; ESI+)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

El material de partida 2-amino-5-cianopiridina necesario puede comprarse (Bionet Research, y otros suministradores), o puede prepararse según el método dado en el documento WO95/06034.

Ejemplo de referencia R

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

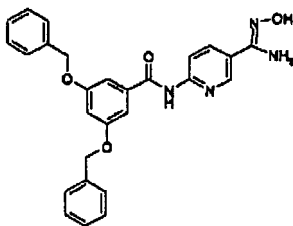


Se añadió cloroformiato de etilo (32 μ L, 0,33 mmoles) a una disolución de 3,5-bis(benciloxi)-N-{5-[(hidroxiamino)(imino)metil]piridin-2-il}benzamida (140 mg, 0,30 mmoles) en piridina (5 mL). Esta disolución se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla se enfrió y concentró a presión reducida. Se usaron DCM y metanol para disolver el material restante y la disolución se lavó con agua. La disolución orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en sílice por MPLC (eluyendo en primer lugar con metanol al 5%/DCM, después con metanol al 10%/DCM). El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (103 mg, 70%). ^1H NMR 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) $^+$.

ES 2 312 050 T3

El material de partida necesario se preparó como sigue:

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

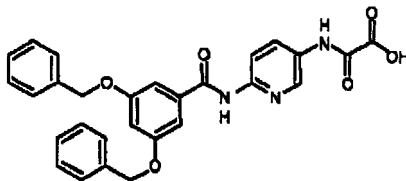


Una mezcla de 3,5-bis(benciloxi)-N-(5-cianopiridin-2-il)benzamida (212 mg, 0,49 mmoles), trietilamina (170 μ L, 1,22 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (85 mg, 1,22 mmoles) en etanol (5 mL) se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla se enfrió y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en sílice eluyendo con metanol al 5%/DCM, después con metanol al 15%/DCM. El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (171 mg, 75%). ^1H NMR 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 necesaria se preparó como se describe en el Ejemplo P (ruta 15).

Ejemplo de referencia S

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



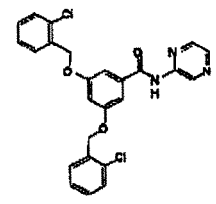
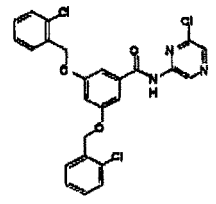
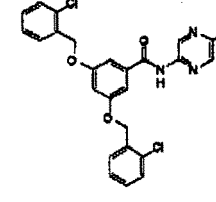
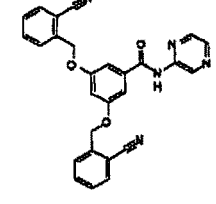
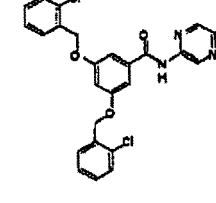
Se añadió cloruro de metiloxalilo (37 μ L, 0,4 mmoles) a una mezcla de N-(5-aminopiridin-2-il)-3,5-bis(benciloxi)benzamida (150 mg, 0,36 mmoles) y trietilamina en DCM (5 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se diluyó con DCM y se lavó con agua. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó en sílice por MPLC (eluyendo con metanol al 1%/DCM a metanol al 15%/DCM) para dar un sólido incoloro (110 mg). Este material se disolvió en THF (2 mL). Se añadieron agua (3 mL) e hidróxido sódico (0,5 mL, 2 M, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora antes de acidularse con ácido clorhídrico (2 M) y diluirse con agua. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (88 mg, 50%). ^1H NMR 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 (ME^+).

El material de partida necesario se preparó según el Ejemplo H (ruta 7).

Ejemplo T

Por métodos análogos a los descritos anteriormente, los siguientes compuestos, Ejemplo números T₁ a T₂₀, también se hicieron.

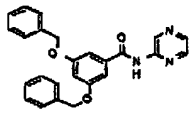
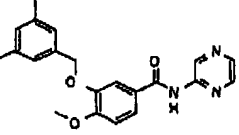
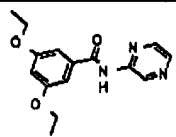
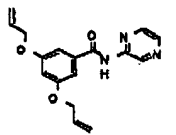
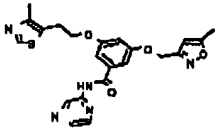
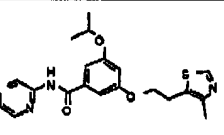
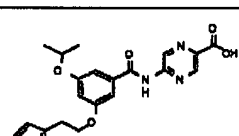
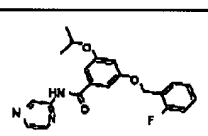
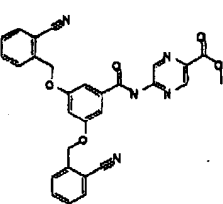
El compuesto T₉ se preparó por la Ruta 1b (síntesis multiparalela), como sigue. A los ácidos apropiados (6,0 mmoles) en diclorometano (25 mL) se añadió 1 gota de dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en argón. El cloruro de oxalilo (0,867 mL) se añadió al ácido y se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. El disolvente se eliminó en Genevac DD4, y el residuo resultante se hizo azeótropo con diclorometano (3x10 mL), después se secó a alto vacío durante 2 hrs. El cloruro de ácido resultante se disolvió después en THF (30 mL) y se añadieron 5 mL de la disolución a una del conjunto de seis aminas en THF/Piridina (5 mL). La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 mL). La disolución resultante se transfirió al extractor automatizado Allex y se lavó con agua (2x5 mL), carbonato de hidrógeno y sodio (5 mL), ácido cítrico 1 M (5 mL), 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.

Ejemplo		Estructura	Ruta		RMN
1 (Ejemplo referencia)	de		1		^1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de		1		^1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de		1		^1H NMR d (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).
4 (Ejemplo referencia)	de		1		^1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de		1		^1H NMR d (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).

ES 2 312 050 T3

Ejemplo		Estructura	Ruta		RMN
6 (Ejemplo referencia)	de		2		¹ H NMR d (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de		2*		¹ H NMR d (d ₆ -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)
8 (Ejemplo referencia)	de		1		¹ H NMR d (d ₆ -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		¹ H NMR d (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de		1		¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de		1		¹ H NMR δ (d ₆ -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, 1H) 11,34 (brs, 1H).
12 (Ejemplo referencia)	de		1	364	¹ H NMR δ (d ₆ -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)

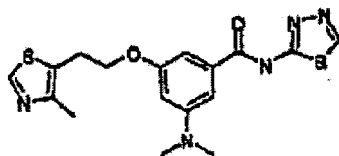
ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta			RMN
13 (Ejemplo referencia)	de 	1b	412	410	
14 (Ejemplo referencia)	de 	1b	330		
15		1b	288		
16		1b	312		
17 (Ejemplo referencia)	de 	1b	452		
18 (Ejemplo referencia)	de 	1b	400		
19 (Ejemplo referencia)	de 	2a 1c	428	426	δ_H (500 MHz, 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, brs).
20 (Ejemplo referencia)	de 	1a	382		
* Para el Ejemplo 7, el éster intermedio se preparó por la ruta 1:					
					
^1H NMR 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 de referencia U

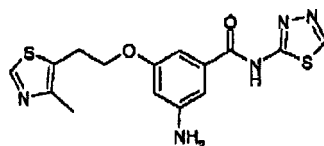
2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-dimetilamino]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol

(Ruta 19)

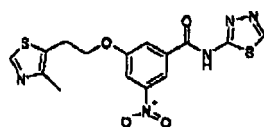


Se añadió formaldehído (37% en agua) (0,033 ml, 0,44 mM) a 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-amino]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol (27 mg, 0,074 mM) y cribas moleculares 4A (0,2 g) en metanol (4 ml)/acetonitrilo (3 ml)/g.AcOH (2 gotas) en una atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de 150 min se añadió cianoborohidruro sódico (7 mg, 0,12 mM) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 hrs. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío, el residuo se aciduló con HCl 2 M para precipitar un sólido incoloro. Purificado en gel de sílice (50 a 75% de EtOAc/iso-hexano) dio el compuesto del título como un sólido incoloro (25 mg, 85%); $^1\text{H NMR } \delta$ (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).

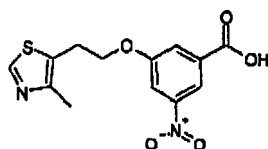
El material de partida 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-amino]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol necesario se preparó como sigue:



Se añadió paladio en carbono al 10% (80 mg) en una atmósfera de argón a una disolución de 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-nitro]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol (0,38 mg, 0,99 mM) en acetato de etilo (40 ml). Se introdujo gas hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18 hrs antes de filtrar a través de celite, de concentración al vacío y sustitución del catalizador (80 mg). Después de agitar en gas hidrógeno unas 18 hrs adicionales, se llevó a cabo un cambio final de catalizador. Después de lo cual la anilina en bruto se purificó en gel de sílice (1% a 4% de MeOH/DCM) para dar 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-amino]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol como un sólido incoloro (0,1 g, 28%); MS ($\text{M}-\text{H}^+$) $^-$ 360.



Se añadió cloruro de oxalilo (0,20 ml, 2,35 mM) a ácido 3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-nitrobenzónico (0,72 g, 2 mM) en diclorometano (30 ml) que contiene DMF (2 gotas) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 3 hrs, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se hizo azeótropa con tolueno para dar un sólido de color crudo. El cloruro de ácido y 2-amino-[1,3,4]-tiadiazol (0,19 g, 1,9 mM) se disolvieron en DCM (20 ml), después se añadió DIPEA (0,96 ml, 5,6 mM) y DMAP (0,04 g, 0,3 mM). Después de agitar toda la noche en argón, la mezcla de reacción se concentró, se purificó en gel de sílice (50% a 75% a 100% de EtOAc/iso-hexano), dio un sólido amarillo claro que se trituró con MeOH para dar 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-nitro]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol como un sólido incoloro (0,30 g, 48%); $^1\text{H NMR } \delta$ (d_6 -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).



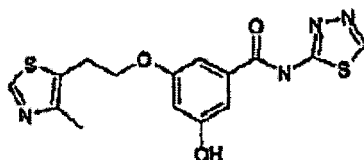
Se añadió DIAD (3,16 ml, 16,1 mM) a una disolución agitada de 3-nitro-5-hidroxibenzoato de metilo (2,11 g, 10,7 mM), 4-(2-hidroxietil)-5-metiltiazol (1,55 ml, 12,8 mM) y trifenilfosfina (4,21 g, 16,1 mM) en THF (50 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 1 hr, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trituró con dietiléter para dar un sólido incoloro (óxido de trifenilfosfina). Dietiléter concentrado para dar una goma marrón oscura, purificación en gel de sílice (50% a 75% de EtOAc/iso-hexano) dio el producto contaminado con DIAD reducido y óxido de trifenilfosfina (6,8 g). El producto en bruto se disolvió/suspendió en MeOH (80 ml), se añadió NaOH 2 M (20 ml, 40 mM), se calentó a 65°C durante 4 hrs, después se enfrió y se concentró. El residuo se

diluyó con agua (140 ml)/NaOH 2 M (40 ml), el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró, después se aciduló con HCl conc. a pH 1-2. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó a alto vacío para dar ácido 3-2-(4-etiltiazol-5-il)etoxi}-5-nitrobenzónico como un sólido incoloro (3,12 g, 79% sobre 2 etapas); $^1\text{H NMR } \delta$ (d_6 -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).

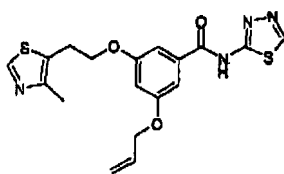
Ejemplo de referencia V

2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-hidroxilbenzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol (Ruta 20)

(Ruta 20)



Una disolución de 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-aliloxi]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol (1,1 g, 2,7 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó en una atmósfera de argón y se trató con ácido de Meldrum (0,79 g, 5,4 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (0) (825 mg, 0,7 mmoles, 0,25 eq) y la disolución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Trituraciones secuenciales con diclorometano y tetrahidrofurano caliente dieron 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-hidroxi]benzoil-amino]-[1,3,4]-tiadiazol como un sólido incoloro (0,59 g, 59%), $^1\text{H NMR } \delta$ (d_6 -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)-.

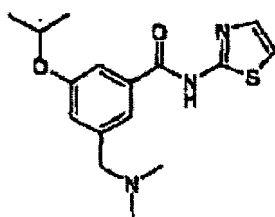


El material de partida 2-[3-{2-(4-metiltiazol-5-il)etoxi}-5-aliloxi]benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol necesario se preparó según el método de alquilación genérico apropiado, y el ácido benzóico resultante se unió con 1,3,4-tiadiazol según la Ruta 1. Los datos analíticos de todos los intermedios concordaron con las estructuras propuestas.

Ejemplo W

2-(3-isopropoxi-5-dimetilaminometil)benzoilaminotiazol

(Ruta 21)



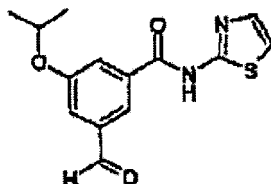
Una disolución de 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoilaminotiazol (0,11 g, 0,39 mmoles) en diclorometano se trató con dimetilamina (0,074 ml de una disolución de etanol aprox. 5,6 M, 0,41 mmoles, 1,1 eq) y se agitó en argón durante 10 min. A la disolución se añadió tris-acetoxiborohidruro sódico (0,11 g, 0,53 mmoles, 1,4 eq), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron entonces reactivos adicionales (mismas cantidades que antes) y la mezcla se agitó de nuevo toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se trató con disolución de bicarbonato sódico saturado (10 ml) y se agitó durante 20 min; después se extrajo dos veces con diclorometano, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron al vacío para dar el producto como un aceite incoloro. Éste se disolvió en acetato de etilo y la disolución se trató con una disolución etérea de HCl (exceso de 1 M); El precipitado así formado se filtró en argón y se lavó con dietiléter para dar hidrocloreto de 2-(3-isopropoxi-5-dimetilaminometil)benzoilaminotiazol como un sólido incoloro (0,1 g, 72%), $^1\text{H NMR } \delta$ (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 necesario se preparó como sigue:

Ejemplo de referencia X

5 2-(3-isopropoxil)-5-formil)benzoilaminotiazol

(Ruta 22) :



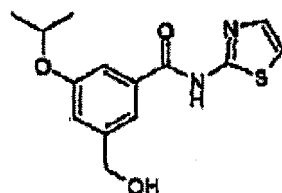
Una disolución de 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoilaminotiazol (0,115 g, 0,39 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) se trató con dióxido de manganeso (0,27 g, 3,1 mmoles, 8 eq) y la suspensión resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente; se añadió oxidante adicional (partes de 0,1 g) hasta que todo el material de partida se consumió (tlc). La suspensión se filtró, el residuo se lavó bien con acetato de etilo, y el filtrado y los lavados combinados se evaporaron al vacío para dar el producto como un sólido amarillo claro, ^1H NMR 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), 10,40 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H).

El material de partida necesario se preparó como sigue:

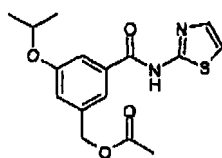
Ejemplo de referencia Y

35 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoilaminotiazol

(Ruta 23)



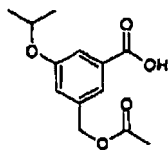
La separación de éster estándar de 2-(3-isopropoxi-5-acetoximetil)-benzoilaminotiazol (0,15 g, 0,46 mM) usando NaOH 2 M/THF/MeOH durante 1 hora dio 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoilaminotiazol como un sólido incoloro (0,149 g, 100%); ^1H NMR δ (d_6 -DMSO): 1,28 (d, 6H), 4,51 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 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)benzoilaminotiazol necesario se preparó por una unión estándar entre cloruro de 3-isopropoxi-5-acetoximetilbenzoilo y 2-aminotiazol según la Ruta 1, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro, 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).

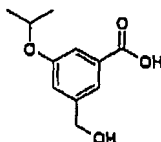
ES 2 312 050 T3

El ácido 3-isopropoxi-5-acetoximetilbenzónico necesario se preparó como sigue:



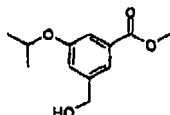
Una disolución de ácido 3-isopropoxi-5-hidroximetilbenzónico (0,77 g, 3,7 mmoles) en diclorometano (20 ml) se enfrió (baño de hielo) y se agitó en argón; se añadió piridina (1,18 ml, 14,6 mmoles, 4 eq) seguido por gotas de cloruro de acetilo (0,55 ml, 7,7 mmoles, 2,1 eq). La mezcla se agitó durante 5 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente sobre 90 min. Se añadió agua (20 ml), la mezcla se agitó durante 2 hrs, después se dejó estar toda la noche. La fase orgánica se separó, la parte acuosa se lavó con diclorometano, y las fracciones de diclorometano se combinaron y evaporaron. El aceite amarillo claro resultante se disolvió en acetato de etilo y la disolución se lavó con HCl acuoso 0,05 M (20 ml); La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para dar el producto como un sólido amarillo claro, $^1\text{H NMR}$ (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-hidroximetilbenzónico necesario se preparó como sigue:



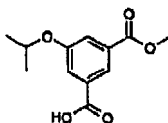
La separación estándar NaOH 2 M/THF/MeOH de 3-isopropoxi-5-hidroximetilbenzoato de metilo (1,12 g, 5,0 mM) dio el compuesto del título como un sólido incoloro (0,98 g, 94%); $^1\text{H NMR}$ δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 6H), 4,47 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,23 (bs, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

El material de partida 3-isopropoxi-5-hidroximetilbenzoato de metilo necesario se preparó como sigue:



Se disolvió mono-metil-5-isopropoxi-isoftalato (5,15 g, 21,6 mM) en THF (180 ml), se enfrió a 2°C y se añadió en gotas 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 hrs antes de enfriarse (baño de hielo) y apagarse con trozos de hielo. Cuando no se observó más reacción, se añadió salmuera (150 ml)/dietiléter (150 ml). La fase orgánica se eliminó, la acuosa se extrajo con dietiléter adicional (1x100 ml), las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x100 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó en gel de sílice (20-25% de EtOAc/iso-hexano) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (3,57 mg, 74%); $^1\text{H NMR}$ 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).

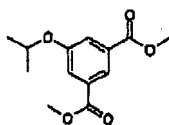
El material de partida mono-metil-5-isopropoxi-isoftalato necesario se preparó como sigue:



Se añadió NaOH 2 M (1,03 g, 25,9 mM) en metanol (9 ml) a una disolución de dimetil-5-isopropoxi-isoftalato (5,68 g, 22,5 mM) en acetona (45 ml) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, se aciduló (HCl 2 M) 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^+)⁻ 37.

ES 2 312 050 T3

El material de partida dimetil-5-isopropoxi-isoftalato necesario se preparó como sigue:

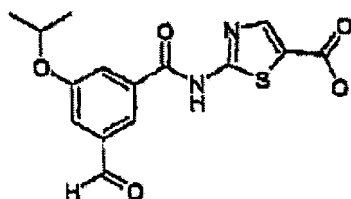


Se calentó dimetil-5-hidroxi-isoftalato (5,2 g, 24,6 mM), carbonato de potasio (4,07 g, 29,5 mM), yoduro de potasio (0,82 g, 4,9 mM) y 2-bromopropano (2,4 ml, 25,8 mM) en DMF (50 ml) a 90°C durante 3 hrs, después de lo cual se añadió 2-bromopropano (2,4 ml), carbonato de potasio (2,2 g) adicional, se calentó durante 4 hrs más, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió EtOAc (150 ml), después se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo claro que se solidificó dejándolo estar (6,0 g, 97%); MS (MH⁺) 253.

Ejemplo de referencia Z

Ácido 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoilaminotiazol-5-carboxílico

(Ruta 24)



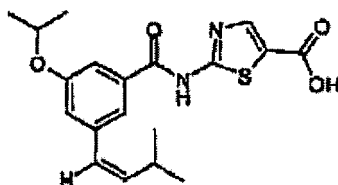
Una disolución de ácido 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoilaminotiazol-5-carboxílico (0,42 g, 1,25 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se trató con periodinano de Dess-Martin (DMP, 0,58 g, 1,37 mmoles, 1,1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se trató con diclorometano y se filtró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato sódico que contiene una disolución de tiosulfato sódico (ca 7 eq de 2,1 M), y la mezcla resultante de 2 fases se agitó vigorosamente antes de acidular a ca pH 6. El compuesto del título se aisló por filtración como un sólido incoloro (0,145 mg, 35%): ¹H NMR 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).

El material de partida ácido 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoilaminotiazol-5-carboxílico necesario se preparó según el procedimiento dado en la Ruta 2a y se ejemplifica como el Ejemplo II₈₁.

Ejemplo AA

Z-{ácido 2-[3-isopropoxi-5-(3-metil-but-1-enil)]benzoilaminotiazol-5-carboxílico}

(Ruta 25)



Se trató una disolución de bromuro de iso-butil-trifenilfosfonio (0,45 g, 1,13 mmoles, 3,1 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) con t-butoxido de potasio (1,1 ml de 1 M en tetrahidrofurano, 1,13 mmoles, 3,1 eq) y se agitó a 0°C en argón. A ésta se añadió ácido 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoilaminotiazol-5-carboxílico (0,122 g, 0,36 mmoles),

ES 2 312 050 T3

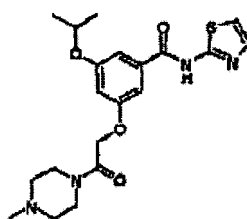
y la disolución resultante se agitó durante 100 min, dejando calentar a temperatura ambiente. Se añadió agua y el disolvente se eliminó al vacío; el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La parte acuosa se neutralizó (HCl 2 M) y se extrajo dos veces con acetato de etilo; los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho Bondelut de 10 g, eluyendo con diclorometano que contiene metanol, 10% v/v) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,012 g, 9%); ¹H NMR 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).

El ácido 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoilaminotiazol-5-carboxílico necesario se preparó según el procedimiento dado en el Ejemplo Z (Ruta 24); véase Ejemplo II₈₉.

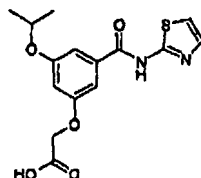
Ejemplo de referencia BB

2-[3-isopropoxi-5-(4-metil-1-piperidinocarbonilmetilenoxi)]benzoilaminotiazol

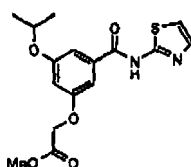
(Ruta 26)



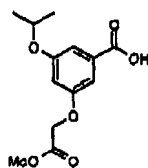
Éste se preparó por una unión estándar de cloruro de ácido (Ejemplo A, Ruta 1), partiendo de 2-(3-isopropoxi-5-carboximetilenoxi)benzoilaminotiazol, para dar el compuesto del título, ¹H NMR δ (d₆-DMSO): 1,28 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,44 (ap t, 4H), 4,65 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,68 (ap t, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,24 (ap d, 2H), 7,55 (ap d, 1H), 12,45 (bs, 1H); m/z 419 (M+H)⁺, 417 (M-H)⁻.



El 2-(3-isopropoxi-5-carboximetilenoxi)benzoilaminotiazol necesario se preparó a partir de 2-(3-isopropoxi-5-metoxycarbonilmetilenoxi)benzoilaminotiazol por hidrólisis estándar de éster (Ruta 2a); ¹H NMR δ (d₆-DMSO): 1,28 (d, 6H), 4,69 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,66 (ap t, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,27 (ap d, 2H), 7,53 (ap d, 1H); m/z 337,31 (M+H)⁺ 335,27 (M-H)⁻*



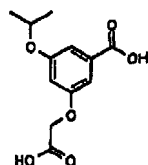
El material de partida 2-(3-isopropoxi-5-metoxycarbonilmetilenoxi)benzoilaminotiazol necesario se preparó de ácido 3-isopropoxi-5-(metoxycarbonil)metoxi-benzóico y 2-aminotiazol (48% de rendimiento aislado) por una unión estándar de cloruro de ácido (Ruta 1); ¹H NMR δ (d₆-DMSO): 1,27 (d, 6H), 3,70 (s, 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); m/z 351,31 (M+H)⁺, 349,28 (M-H)⁻.



5

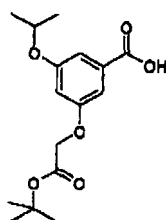
El material de partida necesario se preparó a partir de ácido 3-isopropoxi-5-(metoxycarbonilmetilenoxi)benzóico por monoesterificación de ácido 3-isopropoxi-5-(carboximetilenoxi)benzóico (78% de rendimiento aislado) usando la condiciones de Ram y Charles, Tetrahedron 1997, 53 (21), pp. 7335-7340: $^1\text{H NMR } \delta$ (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 ($2\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 267,26 (M-H)

15 *Ácido 3-isopropoxi-5-(carboximetoxi)benzóico*



20

El compuesto del título se preparó a partir de (3-isopropoxi-5-(t-butiloxilcarbonyl)metoxi)benzoato de metilo (56% de rendimiento aislado) usando el método de hidrólisis estándar 2a. $^1\text{H NMR } \delta$ (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 ($\text{N}_4\text{-H}$)



30

35

El (3-isopropoxi-5-(t-butiloxilcarbonyl)metoxi)benzoato de metilo necesario se preparó según el Método Genérico de Alquilación B. Los datos analíticos de todos los intermedios concordaron con las estructuras propuestas.

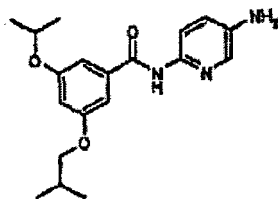
40

Ejemplo CC

3-amino-6-(3-isobutiloxi-5-isopropiloxienzoil)aminopiridina

45

(Ruta 7b)



50

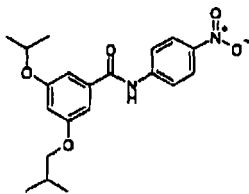
55

A una disolución de 2-(3-isobutoxi-5-isopropoxibenzoil)amino-5-nitropiridina (1,74 g, 4,66 mmoles) en etanol (20 ml), se añadió Pd/C al 10% en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó vigorosamente durante 16 h. La mezcla de reacción se inundó con argón, y después se diluyó con agua (20 ml) y se aciduló con HCl 2 M (5 ml). La suspensión se filtró a través de celite, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato sódico saturado (25 ml), y el extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 . La evaporación *al vacío* dio el compuesto del título como un sólido marrón (1,30 g, 81%).

60

$^1\text{H NMR } \delta$ (d_6 -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) $^+$

65

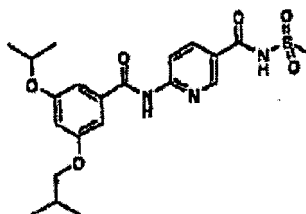


La 2-(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)benzoilamino-5-nitropiridina necesaria se preparó según la Ruta 1 (véase el Ejemplo 10 en la tabla de Piridina); $^1\text{H NMR } \delta$ (d_6 -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,67 (ap t, 1H), 7,17 (ap d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 9,20 (d, 1H), 11,43 (bs, 1H); m/z 374 (M+H) $^+$, 372 (M-H) $^-$.

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]aminopiridin-5-carboxílico (95 mg, 0,255 mmoles) con EDC (59 mg, 0,306 mmoles), DMAP (37 mg, 0,306 mmoles) y metanosulfonamida (36 mg, 0,378 mmoles) en DCM (3 ml) en una atmósfera inerte durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM adicional (10 ml) y se extrajo con agua (2x5 ml), ácido cítrico 1 M (5 ml) y salmuera (5 ml). La filtración a través de membrana de PTFE y la evaporación al vacío dio el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro (90 mg, 79%). $^1\text{H NMR } \delta$ (d_6 -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) $^-$.

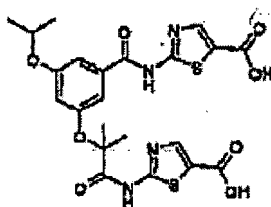
El material de partida de ácido 2-[(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)benzoil]aminopiridin-5-carboxílico necesario se preparó a partir de 2-[(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)benzoil]aminopiridin-5-carboxilato de metilo por hidrólisis estándar (Ruta 2a);

El 2-(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)benzoilaminopiridin-5-carboxilato de metilo necesario se preparó por unión estándar de cloruro de ácido (Ruta 1);

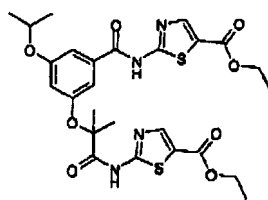
Ejemplo de referencia EE

Ácido 2-{3-isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-carboxi-tiazol-2-ilaminocarbonil)]etoxibenzoil}aminotiazol-5-carboxílico

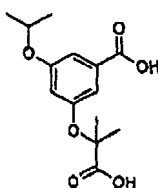
(Ruta 28)



Se hidrolizó 2-{3-isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-etoxicarbonil-tiazol-2-ilamino-carbonil)]etoxibenzoil}aminotiazol-5-carboxilato de etilo mediante un método estándar según el Ejemplo B Ruta 2a, para dar ácido 2-{3-isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-carboxi-tiazol-2-ilaminocarbonil)]etoxibenzoil}aminotiazol-5-carboxílico, $^1\text{H NMR } \delta$ (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-isopropiloxy-5-[1-metil-1-(5-etoxicarbonil-tiazol-2-ilaminocarbonil)]etoxibenzoil} aminotiazol-5-carboxilato de etilo necesario se preparó por un método estándar de cloruro de ácido según el Ejemplo A Ruta 1, partiendo de ácido 3-isopropiloxy-5-[(1-metil-1-carboxi)etoxi]benzónico.



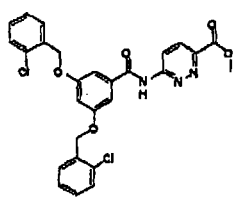
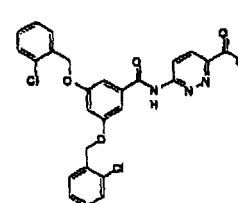
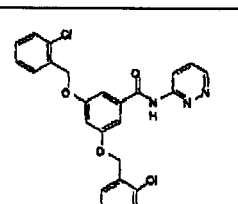
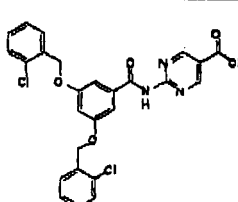
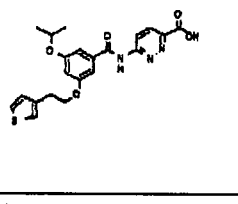
El material de partida ácido 3-isopropiloxy-5-[(1-metil-1-carboxi)etoxi]benzónico necesario se preparó según el procedimiento descrito por Corey *et al*, JACS 91 p. 4782 (1969), partiendo de 3-isopropiloxy-5-hidroxibenzoato de metilo. El éster metílico se hidrolizó en las condiciones de reacción y el producto se aisló por extracción en disolución acuosa de bicarbonato sódico seguido por acidulación y extracción en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto como un sólido amarillo claro. La recrystalización a partir de hexano dio el compuesto del título como un sólido incoloro; ^1H NMR 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 281 ($\text{M}+\text{H}$) $^-$.

(Tabla pasa a página siguiente)

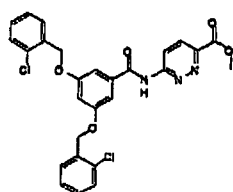
ES 2 312 050 T3

Ejemplo FF

Por métodos análogos a los descritos anteriormente, los siguientes compuestos de piridazina, Ejemplo números FF₁ a FF₅, también se hicieron.

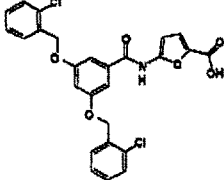
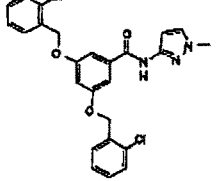
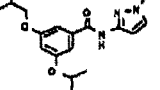
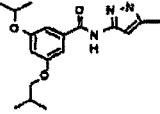
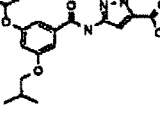
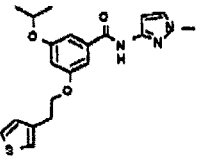
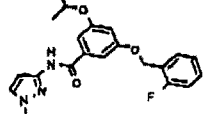
Ejemplo de referencia	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1		1			¹ H NMR d (d6-DMSO): 3,95 (3H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,65 (2H, m); 8,25 (1H, d); 8,6 (1H, d); 11,85 (1H, br s).
2		2	524/526	522	¹ H NMR d (d6-DMSO): 2,0 (1H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,25 (1H, d); 8,55 (1H, d); 11,8 (1H, br s). MS y NMR contenían señales debido al material ácido de partida (~20% en moles); NMR contenía señales debido al acetato de etilo, (~33% en moles)
3		1			¹ H NMR d (d6-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*	524/526 522/5	24	¹ H NMR δ (d6-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 contiene además señales debidas al material ácido de partida (~40% en moles)
5		2a, 1c (c)	428		NH (300 MHz, DMSO-d ₆) 1,29 (6H, d), 3,08 (2H, (1H, m), (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),

*Para el Ejemplo 15, el éster intermedio se preparó por la ruta 1 y se ejemplifica como Ejemplo 12:

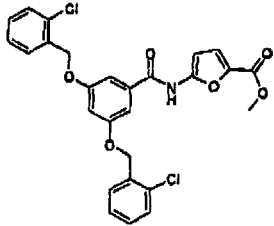


Ejemplo GG

Por métodos análogos a los descritos anteriormente, los siguientes compuestos, Ejemplo números GG₁ a GG₇, también se hicieron,

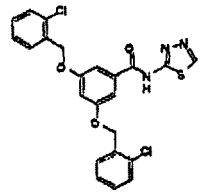
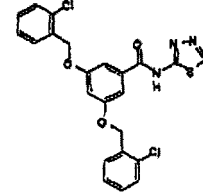
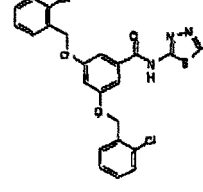
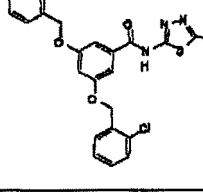
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
1 (Ejemplo referencia)	de 	2*			¹ H NMR d (d6-DMSO): 5,22 (4H, s); 6,54 (1H, d); 6,93 (1H, d); 7,27 (1H, d); 7,32-7,44 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,63 (2H, m); 11,85 (1H, s); 12,86 (1H, br s).
2 (Ejemplo referencia)	de 				¹ H NMR d (d6-DMSO): 3,75 (3H, s); 5,21 (4H, s); 6,55 (1H, d); 6,86 (1H, m); 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 (300 MHz, 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 (300 MHz, 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 (3H, m), 10,95 (1H, br s), 13,65 (1H, br s).
6 (Ejemplo referencia)	de 	1b (HA TU)	386,47		δ_H (300 MHz, 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 (Ejemplo referencia)	de 	1a	384		
* Para GG ₁ , el éster intermedio se preparó por la ruta 1:					

ES 2 312 050 T3

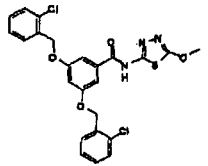
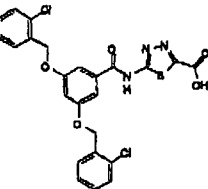
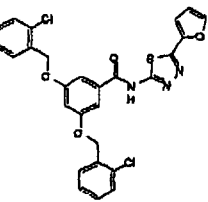
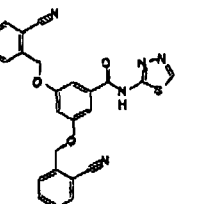
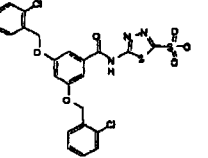
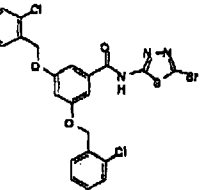
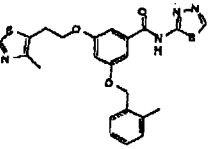
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
5					
10	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 3,80 (3H, s); 5,23 (1H, m); 6,61 (1H, d); 6,95 (1H, s); 7,33-7,43 (7H, m); 7,50-7,55 (2H, m); 7,60-7,63 (2H, m); 11,90 (1H, br s).				

Ejemplo HH

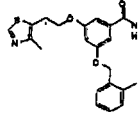
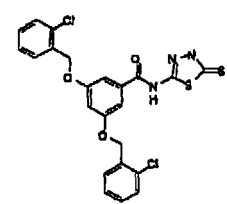
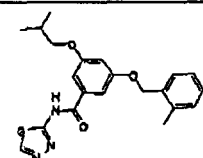
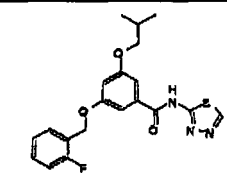
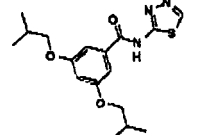
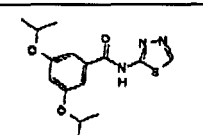
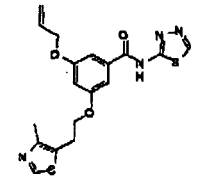
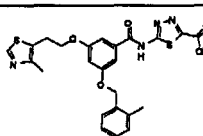
Por métodos análogos a los descritos anteriormente, los siguientes compuestos, Ejemplo números HH₁ a HH₃₃, también se hicieron.

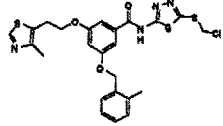
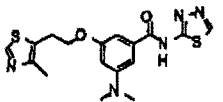
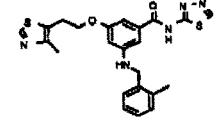
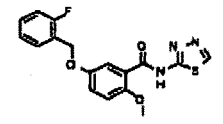
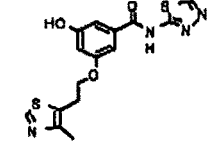
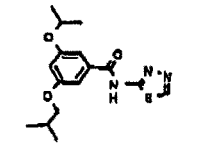
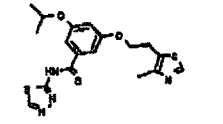
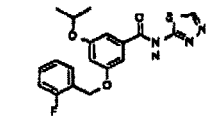
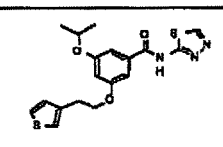
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
1 (Ejemplo referencia)	de 	1	484		¹ H NMR d (d ₆ -DMSO): 5,26 (4H, s); 7,02 (1H, s); 7,40 (4H, m); 7,46 (2H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 9,24 (1H, s); 13,08 (1H, br s).
2 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR d (d ₆ -DMSO): 2,63 (3H, s); 5,24 (4H, s); 6,96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

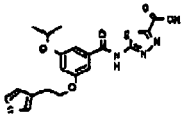
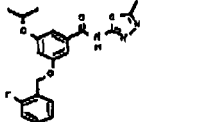
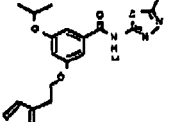
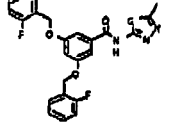
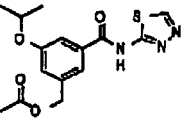
ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
5 (Ejemplo referencia)	de 	1			1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	2	530, 532		1H NMR d (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).
7 (Ejemplo referencia)	de 	1			1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	1			1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	19		564, 586	1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	1	566	564, 566	1H NMR d (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).
11 (Ejemplo referencia)	de 	1			1H NMR d (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).

ES 2 312 050 T3

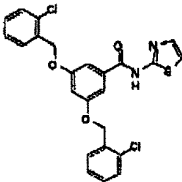
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
12 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR d (d ₆ -DMSO): 1,33 (3H, t); 2,32 (3H, s), 2,35 (3H, s); 3,22 (2H, m); 4,21 (2H, t); 4,40 (2H, q); 5,13 (2H, s); 6,87 (1H, m); 7,22 (3H, m); 7,33 (1H, m); 7,41 (2H, m); 8,82 (1H, s); 13,46 (1H, br s).
13 (Ejemplo referencia)	de 			516, 518	¹ H NMR d (d ₆ -DMSO): 5,21 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,34-7,40 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,59 (2H, m).
14 (Ejemplo referencia)	de 		398		¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 		402		¹ H NMR δ (d ₆ -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		¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 				¹ H NMR δ (d ₆ -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), 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 (Ejemplo referencia)	de 				¹ H NMR δ (d ₆ -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).

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
20 (Ejemplo referencia)	de 				¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	19			¹ H NMR 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).
22 (Ejemplo referencia)	de 	19			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	1	358		¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	20	363	361	¹ H NMR δ (d ₆ -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), 8,51 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H).
25		1b	336		
26 (Ejemplo referencia)	de 	1b	405		
27 (Ejemplo referencia)	de 	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 (Ejemplo referencia)	de 	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

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					(1H, m), 9,20 (1H, s).
29 (Ejemplo referencia)	de 	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), 7,22 - 7,34 (3H, br m), 7,47 (1H, m).
30 (Ejemplo referencia)	de 	1b (HA TU)	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 (1H, t), 12,80 (1H, br s).
31 (Ejemplo referencia)	de 	1b (HA TU)	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 (Ejemplo referencia)	de 	1b (HA TU)	468,39	466,37	(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	

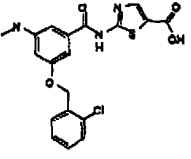
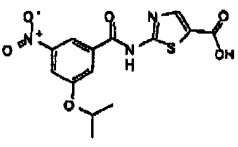
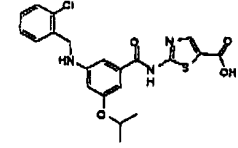
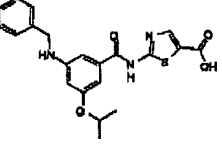
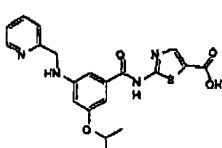
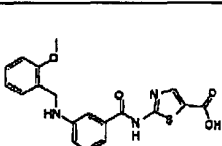
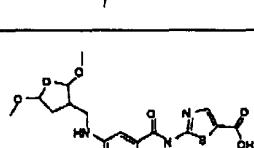
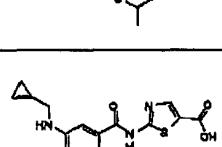
Ejemplo II

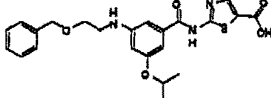
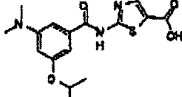
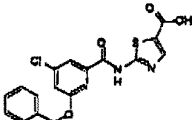
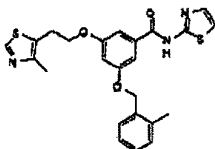
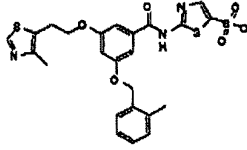
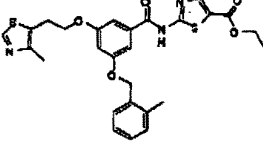
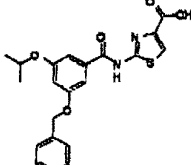
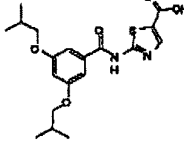
Por métodos análogos a los descritos anteriormente, los siguientes compuestos, Ejemplo números II₁ a II₁₆₆, también se hicieron. Algunos compuestos se prepararon por la Ruta 1b (síntesis multi-paralela), como se describe en el Ejemplo T. Para compuestos hechos por la Ruta 2a (hidrólisis de ésteres), los materiales de partida necesarios pueden prepararse por la Ruta 1 o 1b.

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
1 (Ejemplo referencia)	de 	1	485, 487		^1H NMR d (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).

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
2 (Ejemplo referencia)	de	2a ****			1H NMR 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 (Ejemplo referencia)	de	1			1H NMR 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 (2H, m); 7,63 (2H, m); 12,69 (1H, br s).
4 (Ejemplo referencia)	de	1		531	1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de	3	528, 530		1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de	3			1H NMR d (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 (1H, m); 12,60 (1H, br s).
7 (Ejemplo referencia)	de	2a ****		497, 499 (-CO2)	1H NMR d (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).
8 (Ejemplo referencia)	de	2a ****		459, 415 (-CO2)	1H NMR d (d6-DMSO): 5,15 (4H, s); 6,9 (1H, s); 7,2-7,5 (12H, m); 8,1 (1H, s).

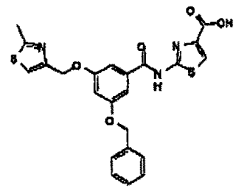
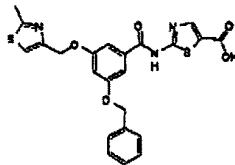
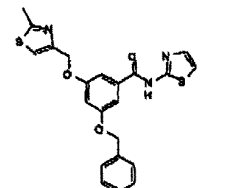
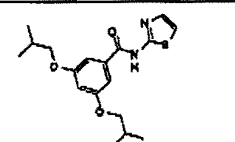
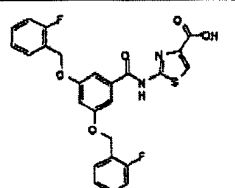
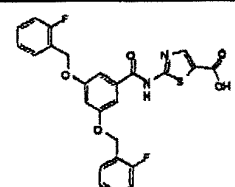
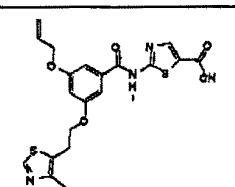
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
9 (Ejemplo referencia)	de	1			1H NMR d (d6-DMSO): (sal de iPr2NEt) 1,24 (15H, m); 3,12 (2H, m); 3,80 (2H, m); 5,24 (4H, s); 6,93 (1H, m); 7,36-7,45 (7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,56 (1H, brs).
10 (Ejemplo referencia)	de	3			1H NMR d (d6-DMSO): 2,45 (4H, m); 3,55 (2H, s); 3,61 (4H, m); 5,29 (4H, s); 7,00 (1H, 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 (Ejemplo referencia)	de	4	550, 552		1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de	3	558, 560		1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de	3	586, 588		1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de	3	554, 556		1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de	2b ****	366	364	1H NMR d (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).

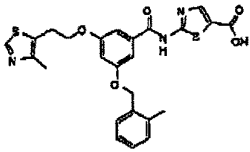
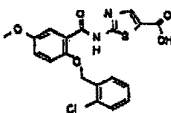
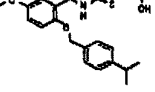
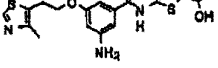
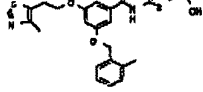
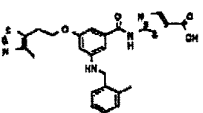
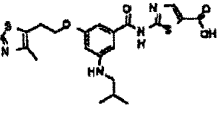
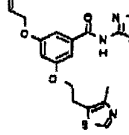
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
16 (Ejemplo referencia)		6			¹ H NMR d (d6-DMSO): 2,68 (3H, s); 3,81 (1H, s); 5,15 (2H, s); 6,38 (1H, s); 6,87 (1H, s); 7,00 (1H, s); 7,37 (2H, m); 7,49 (1H, m); 7,58 (1H, m); 8,10 (1H, s); 8,21 (1H, s).
17 (Ejemplo referencia)		6			¹ H NMR d (d6-DMSO): 1,32 (6H, d); 4,88 (1H, m); 7,87 (1H, s); 8,05 (1H, s); 8,14 (1H, s); 8,45 (1H, s).
18 (Ejemplo referencia)		6		400, 402 (-CO ₂)	¹ H NMR d (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 (Ejemplo referencia)		6			¹ H NMR d (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 (Ejemplo referencia)		6		367 (-CO ₂)	¹ H NMR d (d6-DMSO): 1,23 (6H, d); 4,38 (2H, s); 4,60 (1H, m); 6,33 (1H, 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 (Ejemplo referencia)		6		396 (-CO ₂)	¹ H NMR d (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 (Ejemplo referencia)		6		464, 420 (-CO ₂)	
23 (Ejemplo referencia)		6			¹ H NMR d (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).

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
24 (Ejemplo referencia)	de 	6			¹ H NMR d (d6-DMSO): 1,24 (6H, d); 3,29 (2H, m); 3,56 (2H, t); 4,50 (2H, 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	¹ H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	2a ****	389, 391		¹ H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR d (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 (1H, br s).
28 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	2a (1)			¹ H NMR d (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).
31		2a (1b)		391	¹ H NMR d (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).

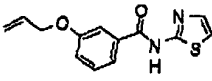
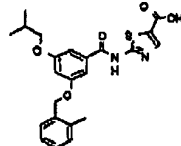
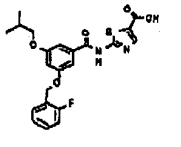
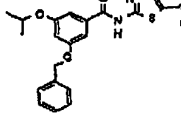
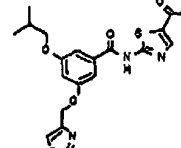
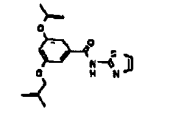
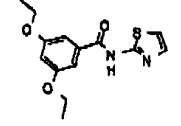
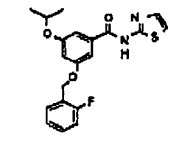
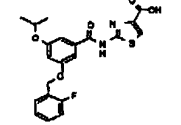
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
32 (Ejemplo referencia)		1			¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1,26 (d, 6H), 4,69 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31-7,47 (m, 7H), 8,54 (d, 1H), 12,47 (bs, 1H).
33 (Ejemplo referencia)		2a (1)			¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1,26 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 4,69 (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 (Ejemplo referencia)		2a (1)			¹ H NMR δ (d ₆ -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), 7,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).
35 (Ejemplo referencia)		1b	397		
36 (Ejemplo referencia)		1b	401		
37 (Ejemplo referencia)		1			¹ H NMR δ (d ₆ -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	¹ H NMR δ (d ₆ -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		¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1,25 (d, 12H), 4,7 (hept, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,2 (s, 2H), 8,15 (s, 1H).
38 (Ejemplo referencia)		2a (1)			¹ H NMR δ (d ₆ -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).

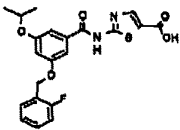
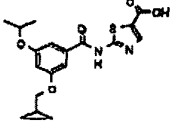
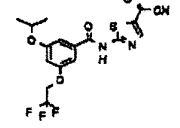
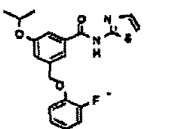
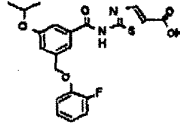
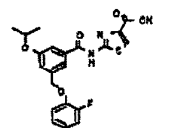
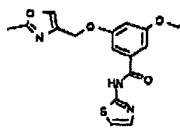
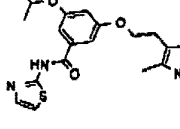
ES 2 312 050 T3

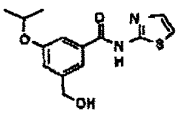
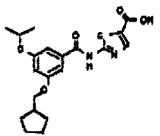
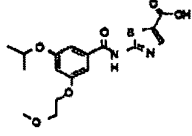
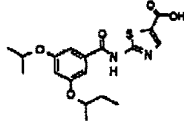
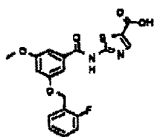
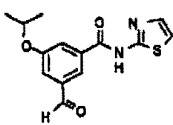
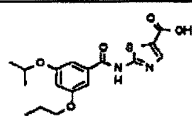
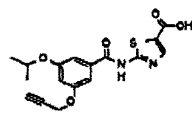
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					
39 (Ejemplo referencia)	de 	2a (1)			¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 2,64 (s, 3H), 5,17 (s, 4H), 6,93 (s, 1H), 7,29-7,45 (m, 7H), 7,53 (s, 1H), 8,13 (m, 1H).
40 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 2,64 (s, 3H), 5,14 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7, 31-7,47 (m, 7H), 7,49 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 12,56 (bs, 1H).
41		1b	349		
42 (Ejemplo referencia)	de 	2a (1)			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	2a (1)			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	2a (1)			¹ H NMR δ (d ₆ -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).

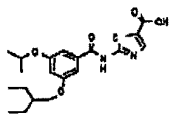
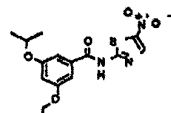
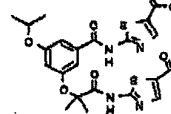
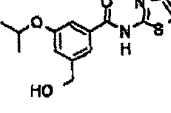
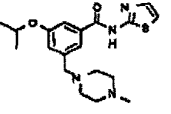
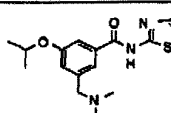
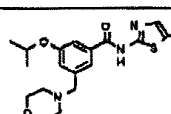
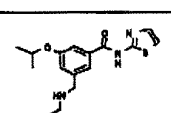
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
45 (Ejemplo referencia)	de 	2a (1)			¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,30 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,98 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).
46 (Ejemplo referencia)	de 	2a *	419	417	¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	2a *	427	425	¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	2a **	405	403	¹ H NMR (d ₆ -DMSO): 2,34 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 12,75 (bs, 1H)
49 (Ejemplo referencia)	de 	2a *			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	6 **			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	6 **			
52 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR δ (d ₆ -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)

ES 2 312 050 T3

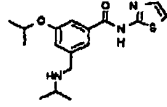
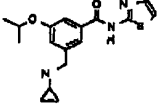
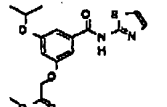
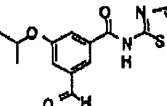
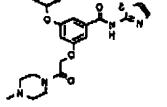
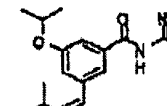
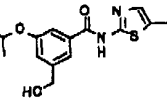
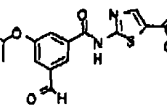
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
53 (Ejemplo referencia)	de 	1b	261	259	¹ H NMR δ (CDCl ₃): 4,58 (d, 2H), 5,31 (dd, 1H), 5,45 (dd, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 12,09 (br s, 1H).
54 (Ejemplo referencia)	de 	2a	445		¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 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), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 12,90 (br s, 1H).
55 (Ejemplo referencia)	de 	2a	441		¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	2a			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	2a	434	432	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 3,81 (d, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,83 (ap t, 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 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	2a			¹ H NMR δ (d ₆ -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).

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					(m, 1H), 7,98 (s, 1H)
62 (Ejemplo referencia)	de 	2a			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	2a	377		¹ H NMR δ (d ₆ -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		¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	1 ***			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	2a ***			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	2a ***			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	1b	457		
69 (Ejemplo referencia)	de 	1b	404		

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
70 (Ejemplo referencia)	de 	23			¹ H NMR 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).
71 (Ejemplo referencia)	de 	2a	405	403	¹ H NMR δ (d ₆ -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	¹ H NMR δ (d ₆ -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	¹ H NMR δ (d ₆ -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 de d, 1H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (bs, 2H).
74 (Ejemplo referencia)	de 	2a	401		¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	22			¹ H NMR 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).
76		2a			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	2a	359		¹ H NMR δ (d ₆ -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).

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
78		2a	407	405	¹ H NMR δ (d ₆ -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		¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	28	533		¹ H NMR 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).
81 (Ejemplo referencia)	de 	2a			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	21			¹ H NMR δ (d ₆ -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			¹ H NMR 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), 7,5 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,66 (bs, 1H).
84 (Ejemplo referencia)	de 	21			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	21			¹ H NMR δ (d ₆ -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).

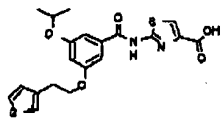
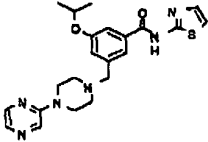
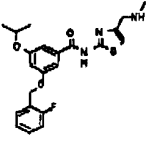
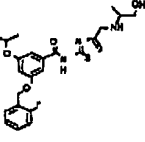
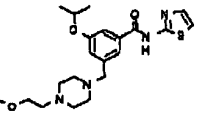
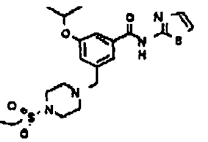
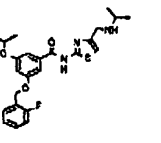
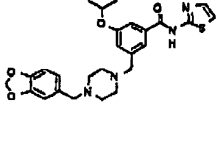
ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
86		21			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	21			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Véase Ej. 26)	351	349	¹ H NMR 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).
89 (Ejemplo referencia)	de 	24			¹ H NMR 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).
90 (Ejemplo referencia)	de 	26	419	417	¹ H NMR δ (d ₆ -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	 FORMAZ	25			¹ H NMR 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).
92 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR δ (d ₆ -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 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR δ (d ₆ -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).

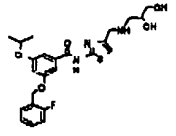
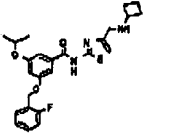
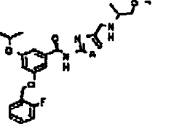
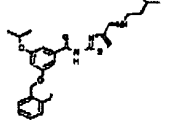
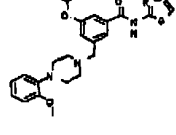
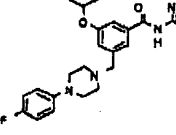
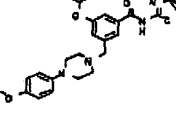
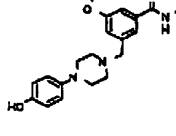
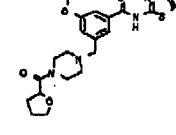
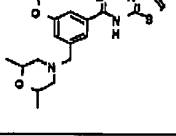
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
94		1a	307		
95		1a	307		
96 (Ejemplo referencia)	de	2a, 1c	389	387	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) - 0,04-0,06 (4H, m); 0,22-0,35 (4H, m); 0,85-1,05 (2H, m); 3,54-4,64 (4H, d); 6,44 (1H, m); 6,93 (6,93-6,97) (2H, m); 7,84 (1H, s)
97 (Ejemplo referencia)	de	1b (HA TU)	389,38	387,34	δ_H (300 MHz, 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 (HA TU)	374,43	372,39	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6): 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,00 (1H, m), 3,80 (2H, d), 4,24 (2H, s), 4,70 (1H, hept), 6,66 (1H, t), 7,23 (2H, d), 7,46 (1H, s), 12,59 (1H, br s).
100 (Ejemplo referencia)	de	1a	401		
101 (Ejemplo referencia)	de	1a	415		
102		3 (e) (CM 1a)	395,19	393,19	δ_H (300 MHz, 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).

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
103		3 (e) (CM 1a)	393,22	391,21	δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 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 (3H, 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 (HA TU)	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 (Ejemplo referencia)	de	1b (HA TU)	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)
108 (Ejemplo referencia)	de	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 (Ejemplo referencia)	de	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 (Ejemplo referencia)	de	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 (Ejemplo referencia)	de	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).

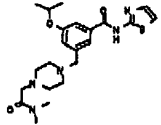
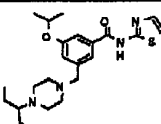
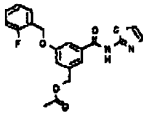
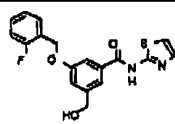
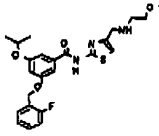
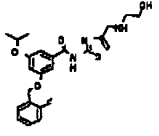
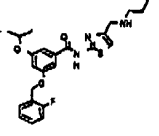
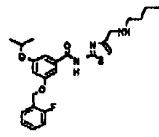
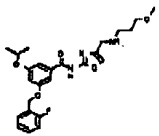
ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
112 (Ejemplo referencia)	de 	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 (Ejemplo referencia)	de 	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), 4,3-4,3 (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 (Ejemplo referencia)	de 	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), 7,2-7,25 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m).
115 (Ejemplo referencia)	de 	3	474,42	472,40	
116 (Ejemplo referencia)	de 	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 (Ejemplo referencia)	de 	21	453,39	451,37	
118 (Ejemplo referencia)	de 	3	458,39	456,42	
119 (Ejemplo referencia)	de 	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), 7,05 (1H, d), 7,25 (2H, m), 7,55 (2H, m), 7,7 (1H, s), 7,8 (1H, s).

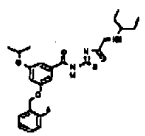
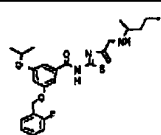
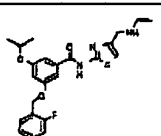
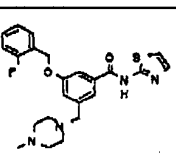
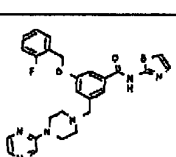
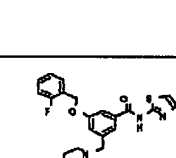
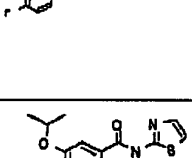
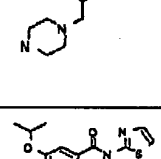
ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
120 (Ejemplo referencia)	de 	3	490,43	488,42	
121 (Ejemplo referencia)	de 	3	470,48	468,47	
122 (Ejemplo referencia)	de 	3	488,49	486,47	
123 (Ejemplo referencia)	de 	3	486,51	484,51	
124 (Ejemplo referencia)	de 	21	467,50	465,49	
125 (Ejemplo referencia)	de 	21	455,48 453,46		
126 (Ejemplo referencia)	de 	21	467,50	465,48	
127 (Ejemplo referencia)	de 	21	453,49	451,47	
128 (Ejemplo referencia)	de 	21	459,49	457,47	
129 (Ejemplo referencia)	de 	21	390,51	388,47	

ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
130 (Ejemplo referencia)	de 	21	446,51	444,49	
131 (Ejemplo referencia)	de 	21	431,55	429,51	
132 (Ejemplo referencia)	de 	1b (HA TU)	401,37	399,33	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 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 (Ejemplo referencia)	de 	2a (f)	359,43	357,39	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6): 4,55 (2H, d), 5,23 (2H, s), 7,23 (4H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (2H, m), 7,68 (2H, m), 12,56 (1H, br s).
134 (ejemplos referencia)	de 	3	474,48	472,47	
135 (Ejemplo referencia)	de 	3	460,46	458,43	
136 (Ejemplo referencia)	de 	3	458,48	456,47	
137 (Ejemplo referencia)	de 	3	472,51	470,49	
138 (Ejemplo referencia)	de 	3	488,51	486,52	

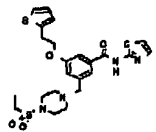
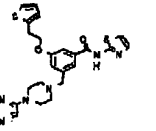
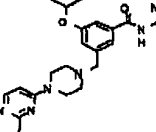
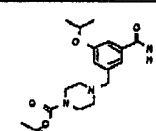
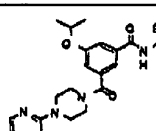
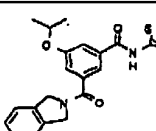
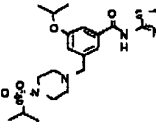
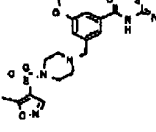
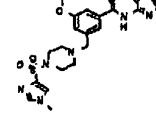
ES 2 312 050 T3

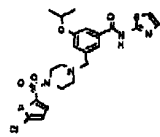
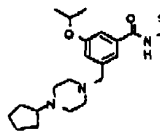
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
139 (Ejemplo referencia)	de 	3	486,49	484,47	
140 (Ejemplo referencia)	de 	3	486,50	484,49	
141 (Ejemplo referencia)	de 	3	444,45	442,41	
142 (Ejemplo referencia)	de 	21	441,43	439,42	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6): 2,82 (3H, s), 3,49 (8H, m), 4,54 (1H, d), 5,24 (3H, m), 7,30 (3H, m), 7,45 (2H, m), 7,59 (2H, m), 7,81 (2H, m), 12,65 (1H, br s).
143 (Ejemplo referencia)	de 	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 (Ejemplo referencia)	de 	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 (1H, m), 7,65 (3H, m), 7,89 (1H, m), 9,20 (1H, br s), 12,69 (1H, br s).
145 (Ejemplo referencia)	de 	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 (Ejemplo referencia)	de 	21	382,12	380,13	^1H NMR 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)

ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
147 (Ejemplo referencia)		21	396,45	394,4	¹ H NMR 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)
148 (Ejemplo referencia)		1b (HAT U)	382,12	380,13	¹ H NMR 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 (Ejemplo referencia)		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, br s), 12,62 (1H, br s).
150 (Ejemplo referencia)		2a (g)	361,41	359,38	
151 (Ejemplo referencia)		3	432,40	430,37	
152 (Ejemplo referencia)		3	476,48	474,47	
153 (Ejemplo referencia)		3	472,48	470,45	
154 (Ejemplo referencia)		3	462,45	460,43	
155 (Ejemplo referencia)		21	462,41	460,38	

ES 2 312 050 T3

Ejemplo	de	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
156 (Ejemplo referencia)			21	521,42	519,40	
157 (Ejemplo referencia)			21	507,48		
158 (Ejemplo referencia)			21	453,52	451,49	¹ H NMR 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)
159 (Ejemplo referencia)			21	461,49	459,48	
160 (Ejemplo referencia)			1b (HAT U) (h)	453,44	451,40	
161 (Ejemplo referencia)			1b (HAT U) (h)	406,40		
162 (Ejemplo referencia)			21 (i)	467,50	465,49	
163 (Ejemplo referencia)			21 (i)	506,47	504,46	
164 (Ejemplo referencia)			21 (i)	505,46	503,43	

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
165 (Ejemplo referencia)		21 (i)	541,39	539,35	
166 (Ejemplo referencia)		21	429,54	427,51	

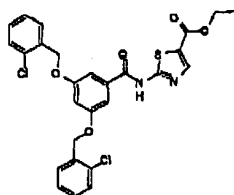
Notas:

* Productos finales preparados por el método de hidrólisis 2a; materiales de partida necesarios preparados según la metodología de alquilación genérica seguida por unión (Ruta 1).

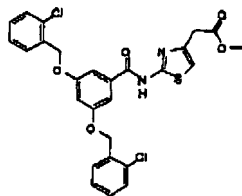
** Productos finales preparados por el método de aminación reductora, método 6; materiales de partida necesarios preparados según la metodología de alquilación genérica seguida por unión (Ruta 1) e hidrólisis (Ruta 2a).

*** Productos finales preparados por hidrólisis (Ruta 2a) o unión con cloruro de ácido (Ruta 1); materiales de partida necesarios preparados según la metodología de alquilación genérica seguida por unión (Ruta 1).

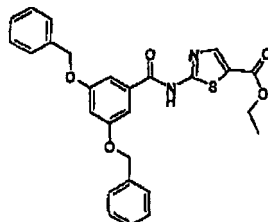
**** Para ejemplos II₂, II₇, II₈, II₁₅ y II₂₆, los ésteres intermedios se prepararon por la ruta 1:



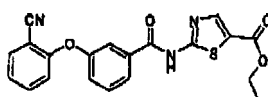
¹H NMR δ (d₆-DMSO): 1,3 (3H, t); 4,3 (2H, q); 5,25 (4H, s); 7,0 (1, t); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1, s).



ejemplificado como Ejemplo II₃,

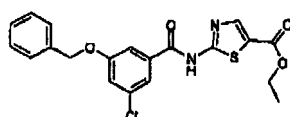


¹H NMR δ (d₆-DMSO): 1,3 (3H, t); 4,3 (2H, q); 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, t); 7,2-7,5 (12H, m); 8,2 (1H, s); 13,05 (1H, br s); el espectro también contiene señales debidas a cantidades traza de 2-aminotiazol.



no caracterizado.

ES 2 312 050 T3



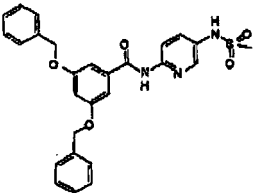
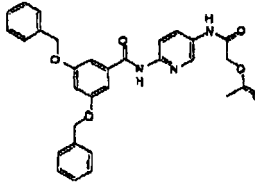
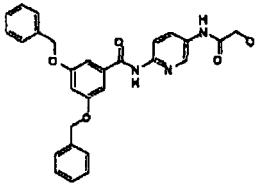
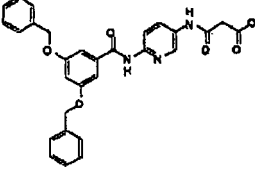
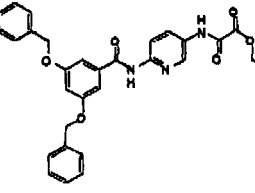
MH+=389, 391

M-H = 387, 389

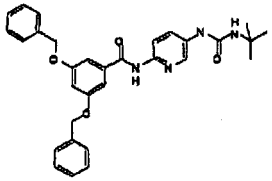
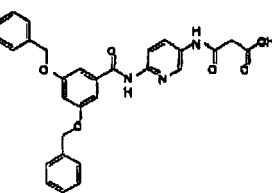
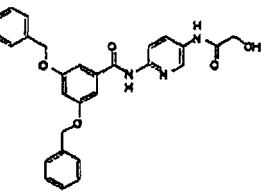
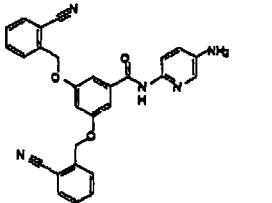
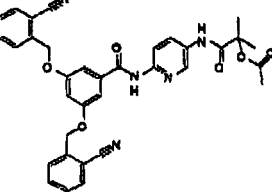
Ejemplo JJ

Por métodos análogos a los descritos anteriormente, los siguientes compuestos, Ejemplo números JJ₁ a JJ₅₇, también se hicieron.

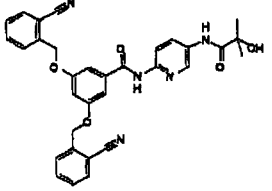
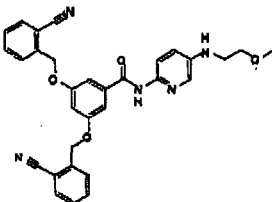
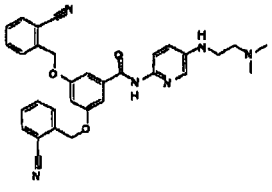
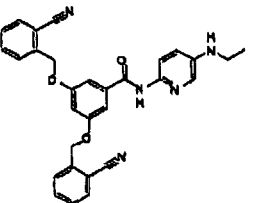
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
1 (Ejemplo referencia)	de	7	426,19	424,25	1H NMR d (d6-DMSO): 5,17 (m, 6H), 6,80 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,26 a 7,46 (m, 12H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 10,28 (br s, 1H)
2 (Ejemplo referencia)	de	8		552,22	1H NMR d (d6-DMSO): 1,55 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 5,18 (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), 9,72 (s, 1H)
3 (Ejemplo referencia)	de	9	512,16	510,22	1H NMR d (d6-DMSO): 1,35 (s, 6H), 5,18 (s, 4H), 6,88 (s, 11H), 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)

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
4 (Ejemplo referencia)	de 	8		502,49	1H NMR d (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, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,83 (s, 1H)
5 (Ejemplo referencia)	de 	8	526,41	524,45	1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	8	498,55	488,55	1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	8	540,58	538,63	1H NMR d (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, 12H), 7,95 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 10,73 (s, 1H)
8 (Ejemplo referencia)	de 	8	526,53	524,61	1H NMR d (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

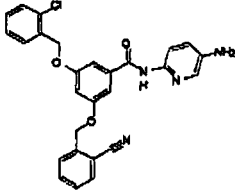
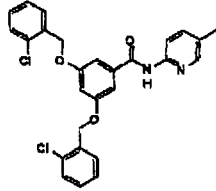
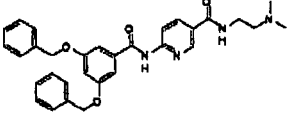
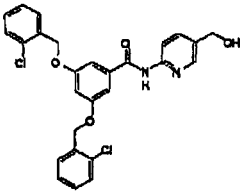
ES 2 312 050 T3

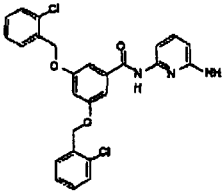
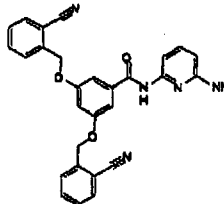
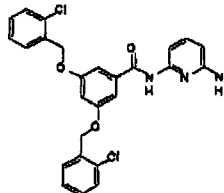
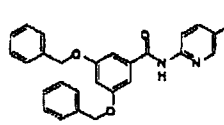
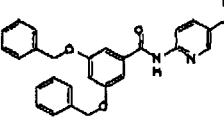
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					(s, 1H)
9 (Ejemplo referencia)	de 	10	525,61	523,66	1H NMR d (d6-DMSO): 1,30 (s, 9H), 5,18 (s, 4H), 6,09 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,32-7,50 (m, 12H), 7,78 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 10,65 (s, 1H)
10 (Ejemplo referencia)	de 	9	512,4		1H NMR d (d6-DMSO): 3,41 (s, 2H), 5,17 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,29 a 7,54 (m, 12H), 8,03 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 10,85 (s, 1H)
11 (Ejemplo referencia)	de 	9	484,4		1H NMR d (d6-DMSO): 4,04 (s, 2H), 5,20 (s, 4H), 6,89 (s, 1H), 7,30 a 7,51 (m, 12H), 8,12 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 11,00 (s, 1H)
12 (Ejemplo referencia)	de 	7	476,36		1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	8	604,29	602,3	1H NMR d (d6-DMSO): 1,55 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 5,33 (s, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,73 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 7,98 (dd, 1H),

ES 2 312 050 T3

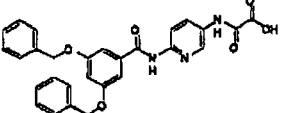
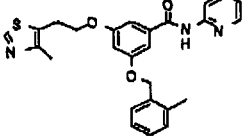
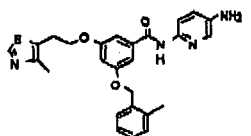
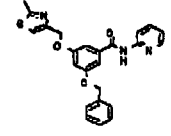
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					8,13 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,82 (s, 1H)
14 (Ejemplo referencia)	de 	9	562,28	560,27	1H NMR d (d6-DMSO): 1,34 (s, 6H), 5,32 (s, 4H), 6,97 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,99 (s, 1H)
15 (Ejemplo referencia)	de 	11	534,41		1H NMR d (d6-DMSO): 3,22 (t, 2H), 3,28 (t, 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)
16 (Ejemplo referencia)	de 	11	547,86		1H NMR d (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 bajo DMSO o agua
17 (Ejemplo referencia)	de 	11	504,54		1H NMR d (d6-DMSO): 1,15 (t, 3H), 3,06 (cuadruplete, 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,

ES 2 312 050 T3

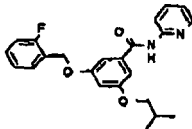
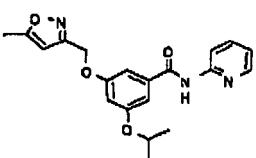
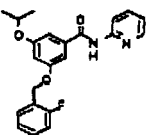
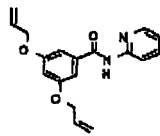
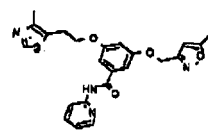
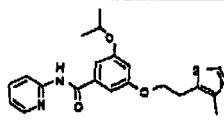
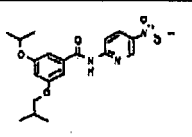
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					2H), 10,41 (s, 1H)
18 (Ejemplo referencia)	de 	12	485,5	483,5	1H NMR d (d6-DMSO): 5,13 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 10,33 (s, 1H)
19 (Ejemplo referencia)	de 	1	493, 495		1H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	13	525		1H NMR d (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 NMR
21 (Ejemplo referencia)	de 	14	509		(1H, s) (1H,d (d6-DMSO): 4,5 (1H, d), 5,25 (s, 4H), 8,9 (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);

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
22 (Ejemplo referencia)	de 	1	494/496		¹ H NMR d (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); 7,45-7,55 (2H, m); 7,58-7,62 (2H, m); 10,16 (1H, br s).
23 (Ejemplo referencia)	de 	1	478		¹ H NMR d (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 (Ejemplo referencia)	de 	15	536/538		¹ H NMR d (d6-DMSO): 3,25 (3H, s); 5,20 (4H, s); 6,9 (1H, t); 7,25 (2H, d); 7,35-7,40 (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, d); 10,14 (1H, br s); 10,36 (1H, br s).
25 (Ejemplo referencia)	de 	16	479	477	¹ H NMR d (d6-DMSO): 5,19 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,26-7,48 (12H, m); 8,44 (1H, d); 8,46 (1H, dd); 9,04 (1H, s); 11,13 (1H, br s).
26 (Ejemplo referencia)	de 	17	495	493	¹ H NMR d (d6-DMSO): 5,19 (4H, s); 6,87 (1H, s); 7,28-7,46 (12H, m); 8,21

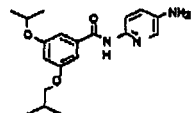
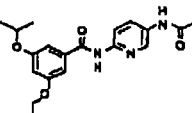
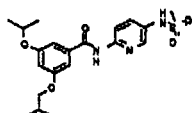
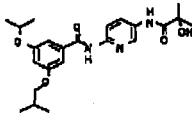
ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					(1H, dd); 8,38 (1H, d); 8,79 (1H, s); 11,14 (1H, br s).
27 (Ejemplo referencia)	de 	18	498		¹ H NMR 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).
28 (Ejemplo referencia)	de 	1	460		¹ H NMR 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 (brm, 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 (brs, 1H)
29 (Ejemplo referencia)	de 	7	475		¹ H NMR 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 (brs, 1H).
30 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 2,66 (s, 3H), 5,15 (s, 4H), 6,88 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,39-7,47 (brm, 7H), 7,52 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 10,72 (brs, 1H).

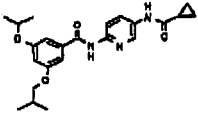
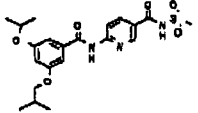
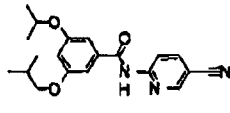
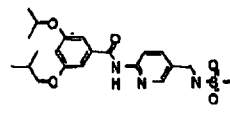
ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
31 (Ejemplo referencia)	de 	1b	395		
32 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR 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 (brs, 1H).
33 (Ejemplo referencia)	de 	1			¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1,27 (d, 6H), 4,71 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,73 (t, 1H), 7,12 - 7,29 (brm, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,35 (m, 1H), 10,72 (brs, 1H).
34		1b	311		
35 (Ejemplo referencia)	de 	1b	451		
36 (Ejemplo referencia)	de 	1b	398		
37		1	374	372	¹ H NMR 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),

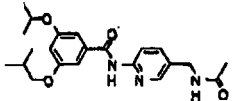
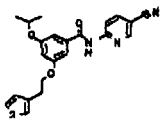
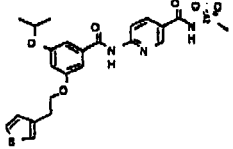
ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					7,17 (ap d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 9,20 (d, 1H), 11,43 (bs, 1H)
38		7b	344		¹ H NMR δ (d ₆ -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)
39		15	386		¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,61 (ap t, 1H), 7,14 (ap d, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,59 (ap d, 1H), 10,07 (bs, 1H)
40		15	422	420	¹ H NMR δ (d ₆ -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)
41		9	M+H 430 M-H 42s 428		¹ H NMR 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,

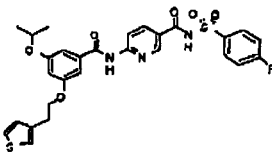
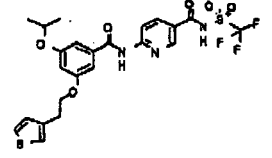
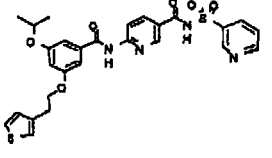
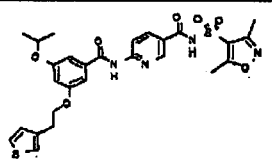
ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					2H), 8,76 (ap d, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,65 (bs, 1H)
42		15	412 (M+HCO OH) ⁺ , 456		¹ H NMR, 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 (ap d, 1H), 10,33 (bs, 1H), 10,64 (bs, 1H)
43		27	M+H 450 M-H 448		¹ H NMR 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); 1,95-2,10 (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, d); 1,95-2,08 (1H, m); 2,90 (3H, s); 3,75-3,84 (2H, d); 4,04-

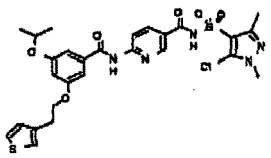
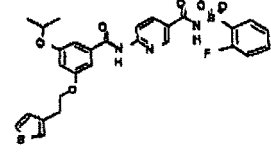
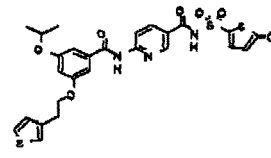
ES 2 312 050 T3

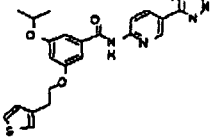
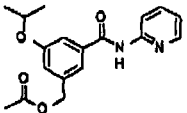
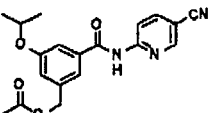
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					4,26 (2H, d + H ₂ O); 4,65-4,77 (1H, m); 6,64 (1H, m); 7,15 (2H, m); 7,50-7,62 (1H, t ancho); 7,80- 7,90 (1H, d de m); 8,08-8,16 (1H, app d); 8,35 (1H, m); 10,84 (1H, m)
46		8 (a) 7c			δ _H (300 MHz, DMSO- d ₆): 0,94-1,02 (6H, d); 1,24-1,30 (6H, d); 1,84 (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 t ancho); 10,69 (1H, s)
46a (Ejemplo referencia)	de 	1a	408	406	δ _H (300 MHz, DMSO- d ₆): 1,26 (d, 6H), 3,05 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,72 (sept, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 11,23 (bs, 1H)
47 (Ejemplo referencia)	de 	27	504		δ _H (300 MHz, DMSO- d ₆): 1,27 (d, 6H), 3,06 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept, 1H), 6,68 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,17 (s,

ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 11,14 (bs, 1H)
48 (Ejemplo referencia)	de 	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 (Ejemplo referencia)	de 	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 (Ejemplo referencia)	de 	27	567		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6): 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,24 (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 (Ejemplo referencia)	de 	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),

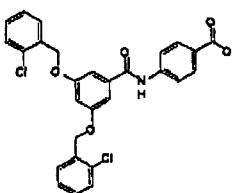
ES 2 312 050 T3

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					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 (Ejemplo referencia)	de 	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 (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 (Ejemplo referencia)	de 	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)
54 (Ejemplo referencia)	de 	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

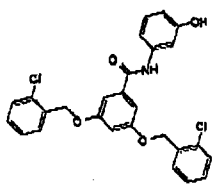
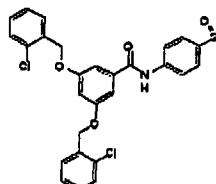
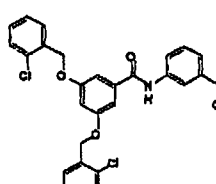
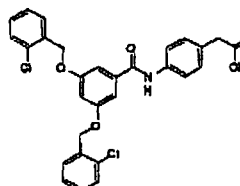
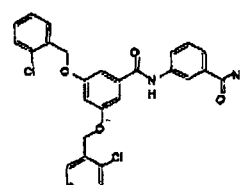
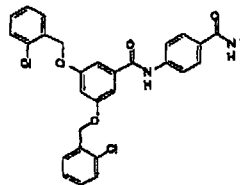
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
					(dd, 1H), 8,83 (t, 1H), 10,87 (bs, 1H)
55 (Ejemplo referencia)	de 	16	451	449	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6): 1,28 (d, 6H), 3,06 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,72 (sept, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,23 (d, 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: * Productos finales preparados por el método de hidrólisis 2a; materiales de partida necesarios preparados según la metodología de alquilación genérica seguida por unión (Ruta 1). ** Productos finales preparados por el método de aminación reductora, método 6; materiales de partida necesarios preparados según la metodología de alquilación genérica seguida por unión (Ruta 1) e hidrólisis (Ruta 2a). *** Productos finales preparados por hidrólisis (Ruta 2a) o unión con cloruro de ácido (Ruta 1); materiales de partida necesarios preparados según la metodología de alquilación genérica seguida por unión (Ruta 1).					

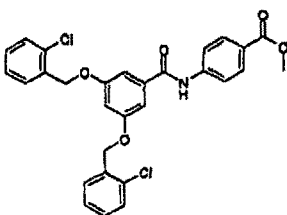
Ejemplo KK

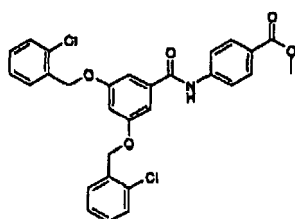
Por métodos análogos a los descritos anteriormente, los siguientes compuestos, Ejemplo números KK₁ a KK₇, también se hicieron.

Ejemplo de referencia	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
1		2b*	522	520	^1H NMR d (d_6 -DMSO): 5,20 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,25 (2H, s); 7,30-7,5 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 7,8 - 8,0 (4H, s).

ES 2 312 050 T3

Ejemplo de referencia	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
2		1	494		Sin datos
3		1		556/558	NMR incorrecto
4		2b	522		1H NMR d (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	1H NMR d (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	1H NMR d (d6-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	V. pobre de espectro
* Para los ejemplos KK ₁ y KK ₅ , los ésteres intermedios se prepararon por la ruta 1:					

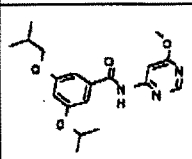
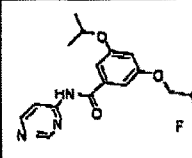
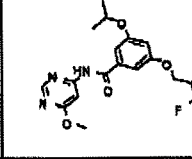
Ejemplo de referencia	Estructura	Ruta	(M+H)+	(M-H)-	RMN
5					¹H NMR δ (d₆-DMSO): 3,8 (3H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, t); 7,25 (2H, d); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,0 (4H, q); 10,6 (1H, br s).



¹H NMR δ (d₆-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).

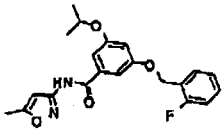
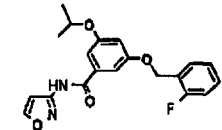
Ejemplo LL

Por métodos análogos a los descritos anteriormente, los siguientes compuestos, Ejemplo números LL₁ a LL₃, también se hicieron.

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

Ejemplo MM

Por métodos análogos a los descritos anteriormente, los siguientes compuestos, Ejemplo números MM₁ a MM₂, también se hicieron.

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

Biológico

Ensayos

Los efectos biológicos de los compuestos de fórmula (IId) pueden ensayarse de la siguiente manera:

- (1) La actividad enzimática de la GLK puede medirse incubando GLK, ATP y glucosa. La velocidad de formación de producto puede determinarse acoplando el ensayo a una G-6-P deshidrogenasa, sistema NADP/NADPH y midiendo el aumento en la densidad óptica a 340 nm (Matschinsky *et al* 1993).
- (2) Un ensayo de enlace GLK/GLKRP para medir las interacciones de enlace entre GLK y GLKRP. El método puede usarse para identificar compuestos que modulan la GLK modulando la interacción entre GLK y GLKRP. La GLKRP y la GLK se incuban con una concentración inhibitoria de F-6-P, opcionalmente en presencia de un compuesto de ensayo, y se mide la extensión de interacción entre GLK y GLKRP. Los compuestos que o bien desplazan a la F-6-P o reducen de cualquier otro modo la interacción GLK/GLKRP, se detectarán mediante una disminución en la cantidad de complejo GLK/GLKRP formado. Los compuestos que promueven el enlace F-6-P o mejoran de cualquier otro modo la interacción GLK/GLKRP, se detectarán mediante un aumento en la cantidad de complejo GLK/GLKRP formado. Un ejemplo específico de dicho ensayo de enlace se describe debajo.

Ensayo de proximidad de centelleo de GLK/GLKRP

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

Se usó GLK y GLKRP humano recombinante para desarrollar un SPA de 96 pocillos “de mezcla y medida” (ensayo de proximidad de centelleo) como se describe en el documento WO 01/20327 (cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia), GLK (Biotinilado) y GLKRP se incuban con gotas de SPA unidas a estreptavidina (Amersham) en presencia de una concentración inhibitoria de [³H]F-6-P radiomarcado (Amersham Custom Synthesis TRQ8689), dando una señal. Los compuestos que o bien desplazan al F-6-P o interrumpen de alguna otra forma la interacción de enlace de GLK/GLKRP provocarán que esta señal se pierda.

Los ensayos de enlace se llevaron a cabo 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), [³H] F-6-P 0,05 mCi (Amersham) para dar un volumen final de 100 ml. Después de la incubación, la extensión de formación del complejo GLK/GLKRP se determinó por adición de 0,1 mg/pocillo de gotas de SPA unida a avidina (Amersham) y contando el centelleo en un Packard TopCount NXT.

- (3) Un ensayo de enlace de F-6-P/GLKRP para medir la interacción de enlace entre GLKRP y F-6-P. Este método puede usarse para proporcionar más información en el mecanismo de acción de los compuestos. Los compuestos identificados en el ensayo de enlace de GLK/GLKRP pueden modular la interacción de GLK y GLKRP o bien desplazando el F-6-P o modificando la interacción de GLK/GLKRP de algún otro modo. Por ejemplo, las interacciones proteína-proteína se sabe que se dan generalmente por interacciones a través de sitios de enlace múltiple. Es así posible que un compuesto que modifica la interacción entre GLK y GLKRP pudiera actuar enlazando a uno o más diversos sitios de enlace diferentes.

El ensayo de enlace de F-6-P/GLKRP identifica solo aquellos compuestos que modulan la interacción de GLK y GLKRP desplazando la F-6-P de su sitio de enlace en la GLKRP.

La GLKRP se incubó con compuesto de ensayo y una concentración inhibitoria de F-6-P, en ausencia de GLK, y se mide la extensión de la interacción entre F-6-P y GLKRP. Los compuestos que desplazan el enlace de F-6-P a GLKRP pueden detectarse por un cambio en la cantidad de complejo GLKRP/F-6-P formado. Un ejemplo específico de dicho ensayo de enlace se describe debajo.

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

Se usó GLKRP recombinante humano para desarrollar un ensayo de proximidad de centelleo de 96 pocillos “de mezcla y medida” como se describe en el documento WO01/20327 (cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia). La GLKRP etiquetada con FLAG se incubó con gotas de SPA recubiertas con proteína A (Amersham) y un anticuerpo anti-FLAG en presencia de una concentración inhibitoria de [³H]F-6-P radiomarcado. Se genera una señal. Los compuestos que desplazan la F-6-P provocarán que esta señal se pierda. Una combinación de este ensayo y el ensayo de enlace de GLK/GLKRP permitirá al observador identificar los compuestos que interrumpen la interacción de enlace de GLK/GLKRP desplazando la F-6-P.

Los ensayos de enlace se llevaron a cabo 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 etiquetado con FLAG recombinante (0,1 mg), anticuerpo M2 anti-Flag (0,2 mg) (IBI Kodak), [³H]F-6-P 0,05 mCi (Amersham) para dar un volumen final de 100 µl. Después de la incubación, la extensión de formación del complejo F-6-P/GLKRP se determinó por adición de 0,1 mg/pocillo de gotas de SPA unida a proteína A (Amersham) y contando el centelleo en un Packard TopCount NXT.

Producción de GLK y GLKRP recombinante

Preparación de mRNA

Se preparó mRNA total de hígado humano por homogeneización en polytron en isotiocianato de guanidina 4M, citrato 2,5 mM, Sarkosil al 0,5%, β-mercaptoetanol 100 mM, seguido por centrifugación a través de CsCl 5,7 M, acetato sódico 25 mM a 135.000 g (máx) como se describe en Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T, 1989.

Se preparó mRNA poli A⁺ directamente usando un equipo de aislamiento de mRNA FastTrack™ (Invitrogen).

Amplificación por PCR de secuencias cDNA de GLK y GLKRP

Se obtuvo cDNA de GLK y GLKRP humano por PCR a partir de mRNA hepático humano usando técnicas establecidas descritas en Sambrook, Fritsch & Maniatis, 1989. Los iniciadores para PCR se diseñaron según las secuencias de cDNA de GLK y GLKRP mostradas en Tanizawa *et al* 1991 y Bonthron, D.T. *et al* 1994 (corregidas más tarde en Warner, J.P. 1995).

Clonación en vectores Bluescript II

El cDNA de GLK y GLKRP se clonó en *E. coli* usando pBluescript II (Short *et al* 1998), un sistema vector de clonación recombinante similar al empleado por Yanisch-Perron C *et al* (1985), que comprende un replicón basado en colEI que porta un fragmento de DNA poliligador que contiene múltiples sitios de restricción única, flanqueados por secuencias promotoras del bacteriófago T3 y T7; un origen de replicación del fago filamentoso y un gen marcador de la resistencia al fármaco ampicilina.

Transformaciones

Las transformaciones de *E. Coli* se llevaron a cabo generalmente por electroporación. 400 µl de cultivos de cepas DH5a o BL21(DE3) se hicieron crecer en L-caldo a un OD 600 de 0,5 y se cosecharon por centrifugación a 2.000 g. Las células se lavaron dos veces en hielo-agua fría desionizada, se resuspendieron en 1 ml de glicerol al 10% y se almacenaron en alícuotas a -70°C. Las mezclas de ligado se desalaron usando membranas Millipore V series™ (0,0025 µm de tamaño de poro). Se incubaron 40 µl de células con 1 µl de mezcla de ligado o plásmido de DNA en hielo durante 10 minutos en cubetas de electroporación de 0,2 cm y después se pulsaron usando un aparato Gene Pulser™ (BioRad) a 0,5 kVcm⁻¹, 250 µF, 250 µs. Los transformantes se seleccionaron en L-agar suplementado con tetraciclina a 10 mg/ml o ampicilina a 100 mg/ml.

Expresión

La GLK se expresó a partir del vector pTB375NBSE en células *E. coli* BL21, produciendo una proteína recombinante que contenía una etiqueta 6-His inmediatamente adyacente a la metionina N-terminal. De manera alternativa, otro vector adecuado es pET21(+)-DNA, Novagen, número de Catálogo 697703. La etiqueta 6-His se usó para permitir la purificación de la proteína recombinante en una columna empaquetada con agarosa con níquel y ácido nitrilotriacético comprado de Qiagen (número cat. 30250).

ES 2 312 050 T3

La GLKRP se expresó a partir del vector pFLAG CTC (IBI Kodak) en células *E. coli* BL21, produciendo una proteína recombinante que contenía una etiqueta FLAG C-terminal. La proteína se purificó inicialmente por intercambio iónico de DEAE Sefarosa seguido por la utilización de la etiqueta FLAG para la purificación final en una columna de inmunoadinidad anti-FLAG M2 comprada a Sigma-Aldrich (núm. cat. A1205).

Biotinilación de GLK

La GLK se biotiniló por reacción con éster de biotinamidocaproato de N-hidroxisuccinimida (biotin-NHS) comprado de Sigma-Aldrich (núm. cat. B2643). Brevemente, los grupos amino libres de la proteína diana (GLK) se hicieron reaccionar con biotina-NHS a una relación molar definida formando enlaces amida estables dando por resultado un producto que contiene biotina enlazada de forma covalente. La biotina-NHS no conjugada, en exceso, se elimina del producto por diálisis. De manera específica, se añadieron 7,5 mg de GLK a 0,31 mg de biotina-NHS en 4 mL de HEPES 25 mM pH 7,3, KCl 0,15 M, ditiotritol 1 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 1 mM (tampón A). Esta mezcla de reacción se trató por diálisis frente a 100 mL de tampón A que contiene 22 mg adicionales de biotina-NHS. Después de 4 horas, el exceso de biotina-NHS se eliminó por diálisis extensiva frente al tampón A.

Composiciones farmacéuticas

Lo que sigue ilustra formas farmacéuticas de dosificación representativas de la invención como se define en este documento (estando el ingrediente activo designado como "Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

(a) Comprimido I	mg/comprimido
Compuesto X.....	100
Lactosa Ph.Eur.....	182,75
Croscarmelosa	12,0
sódica.....	
Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v).....	2,25
Estearato de magnesio.....	3,0
(b) Comprimido II	mg/comprimido
Compuesto X.....	50
Lactosa Ph.Eur.....	223,75
Croscarmelosa	6,0
sódica.....	
Almidón de maíz.....	15,0
polivinilpirrolidona (pasta al 5% p/v).....	2,25
Estearato de magnesio.....	3,0

ES 2 312 050 T3

(c) Comprimido III	mg/comprimido
--------------------	---------------

Compuesto X.....	1,0
Lactosa Ph.Eur.....	93,25
Croscarmelosa	4,0
sódica.....	
Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% 0,75 p/v).....	
Estearato de magnesio.....	1,0

(d) Cápsula	mg/cápsula
-------------	------------

Compuesto X.....	10
Lactosa Ph.Eur.....	488,5
Magnesio.....	1,5

(e) Inyección I	(50 mg/mL)
-----------------	------------

Compuesto X.....	5,0% p/v
Disolución de hidróxido sódico 1M.....	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 sódico BP.....	3,6% p/v
Disolución de hidróxido sódico 0,1M.....	15,0% v/v
Agua para inyección hasta 100%.	

ES 2 312 050 T3

(g) Inyección III (1 mg/ml, tamponado hasta pH 6)

Compuesto X.....	0,1% p/v
Fosfato sódico BP.....	2,26% p/v
ácido cítrico....	0,38% p/v
Polietilenglicol 400..... Agua para inyección al 100%	3,5% p/v

(h) Aerosol I mg/ml

Compuesto X.....	10,0
trioleato de sorbitan.....	13,5
triclorofluorometano.....	910,0
Diclorodifluorometano.....	490,0

(i) Aerosol II mg/ml

Compuesto X.....	0,2
trioleato de sorbitan.....	0,27
triclorofluorometano.....	70,0
Diclorodifluorometano.....	280,0
Diclorotetrafluoroetano.....	1094,0

(j) Aerosol III mg/ml

Compuesto X.....	2,5
trioleato de sorbitan.....	3,38
triclorofluorometano.....	67,5
Diclorodifluorometano.....	1086,0
Diclorotetrafluoroetano.....	191,6

ES 2 312 050 T3

(k) Aerosol IV	mg/ml
----------------	-------

Compuesto X.....	2,5
------------------	-----

Lecitina de soja.....	2,7
-----------------------	-----

triclorofluorometano.....	67,5
---------------------------	------

Diclorodifluorometano.....	1086,0
----------------------------	--------

Diclorotetrafluoroetano.....	191,6
------------------------------	-------

(l) Pomada	ml
------------	----

Compuesto X.....	40 mg
------------------	-------

Etanol.....	300 µl
-------------	--------

Agua.....	300 µl
-----------	--------

1-Dodecilazacicloheptan-2-ona.....	50 µl
------------------------------------	-------

Propilenglicol.....	hasta 1 ml
---------------------	------------

Nota

Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos (a)-(c) pueden ser entéricos recubiertos por medios convencionales, por ejemplo, para proporcionar un recubrimiento de ftalato de acetato de celulosa. Las formulaciones en aerosol (h)-(k) pueden usarse en conjunto con dispensadores de aerosol estándar de dosis medida, y los agentes de suspensión, trioleato de sorbitan y lecitina de soja, pueden sustituirse por cualquier agente de suspensión alternativo tal como mono-oleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, polisorbato 80, poli(oleato de glicerol) o ácido oléico.

Referencias

1 Printz, R. L., Magnuson, M. A. y Granner, D. K. (1993) *Annual Review of Nutrition* 13, 463-96

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

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

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

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

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**

5 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**

10 13 **Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. y Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes Care* 24, 1882-7**

14 **Álvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vázquez, P. y Blázquez, E. (2002) *Journal of Neurochemistry* 80, 45-53**

15 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., Vázquez, P. y Blázquez, E. (2000) *Journal of Neurochemistry* 74, 1848-57**

20 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**

25 19 **Levin, B. E. (2001) *International Journal of Obesity* 25**

20 20 **Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. y Blázquez, E. (1996) *Journal of Neurochemistry* 66, 920-7**

30 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 1**

35 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**

40 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**

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

45 28 **Rowe, I. C., Boden, P. R. y Ashford, M. L. (1996) *Journal of Physiology* 497, 365-77**

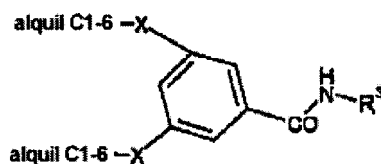
29 **Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. y Shiraishi, T. (1985) *Life Sciences* 37, 2475-82**

50 30 **Kurata, K., Fujimoto, K. y Sakata, T. (1989) *Metabolism: Clinical & Experimental* 38, 46-51**

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IId) o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo



Fórmula (IId)

en el que:

los grupos alquilo C_{1-6} independientemente se sustituyen de forma opcional con hasta 3 grupos seleccionados de R^4 y los grupos alquilo C_{1-6} independientemente contienen opcionalmente un doble enlace;

cada X es una unión seleccionada 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-, -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 C_{2-6} o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$;

cada R^4 se selecciona independientemente de halo, CN, alquilo C_{1-4} , -Oalquilo C_{1-6} y -COOH;

R^3 es heterociclilo, en el que el átomo en la posición dos del anillo heterociclilo respecto al grupo amida, al que está unido R^3 , es un heteroátomo y cuando el átomo en la posición dos del anillo heterociclilo respecto al grupo amida es nitrógeno, éste es un nitrógeno hibridado sp^2 , y R^3 se sustituye opcionalmente por 1 o más grupos R^7 ;

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

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

cada R^7 se selecciona independientemente de:

alquilo C_{1-6} , alquenilo 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, alquil C_{1-6} -OH, halo, alquil C_{1-6} -halo, Oalquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^8$, SH, SO₃H, tioxo, NH₂, CN, $(CH_2)_{0-3}NHSO_2R^8$, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $(CH_2)_{0-3}O-(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)-(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$; $(CH_2)_{0-3}C(O)NH-SO_2-R^8$ y $(CH_2)_{0-3}SO_2NHC(O)-R^8$, en el que una cadena alquilo, anillo cicloalquilo o anillo heterociclilo dentro de R^7 se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo C_{1-4} , OH, halo, CN, NH₂, N-alquil C_{1-4} amino, N,N-di-alquil C_{1-4} amino y Oalquilo C_{1-4} ;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-7} , OH, alquil C_{1-6} -OH, COOH, C(O)Oalquilo C_{1-6} , N(R⁶)alquilo C_{1-6} , Oalquilo 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 se sustituye opcionalmente por uno de más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo C_{1-4} , OH, halo, CN, NH₂, NH-alquilo C_{1-4} , -N-di-(alquilo C_{1-4}) y Oalquilo C_{1-4} ;

cada a es independientemente 1, 2 o 3;

p es un número entero entre 0 y 3;

q es un número entero entre 0 y 3;

y $p + q < 4$.

con tal que

(i) cuando R^3 es 2-piridilo y X es distinto de -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z- o -O-Z-N(R⁶)-Z-, entonces R^3 no puede estar mono-sustituido en la posición 5 con un grupo R^7 seleccionado de COOH o C(O)Oalquilo C_{1-6} ;

- (ii) una cadena alquilo no ramificada, no sustituida, no puede exceder de alquilo C₆ en longitud;
- (iii) 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 monosustituido en la posición 5 con un grupo R⁷ seleccionado de COOH y C(O)Oalquilo C₁₋₄; y
- (iv) solo un grupo X puede ser -NHC(O)-; y
- (v) al menos un alquil C₁₋₆-X- no es CH₃O, C₂H₅O o CH₃C(O)O-.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, en el que R³ se selecciona de tiazol, benzotiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirazol, imidazol, pirimidina, oxazol e indol.

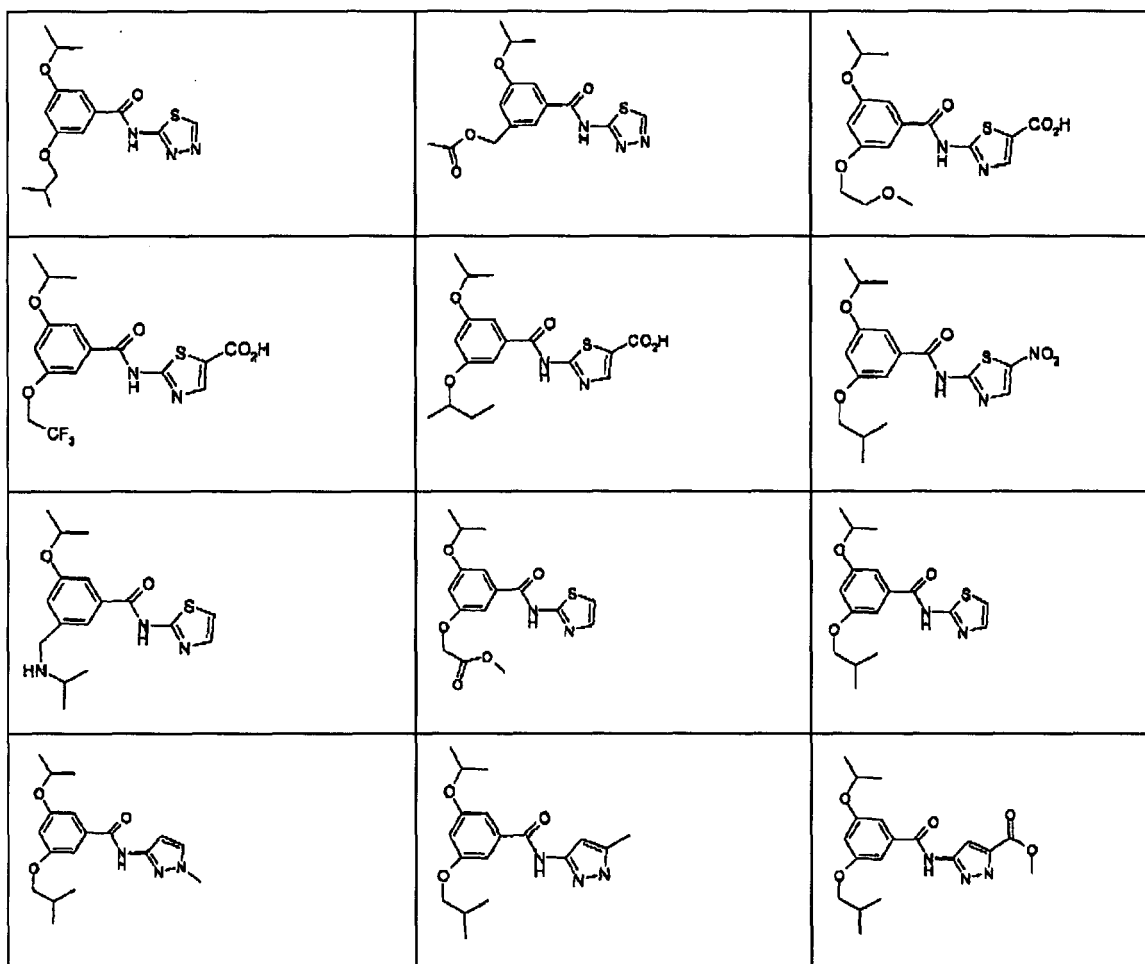
3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, en el que R³ no está sustituido o está sustituido por un grupo R⁷.

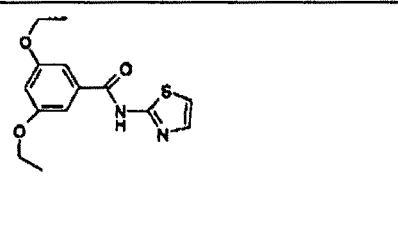
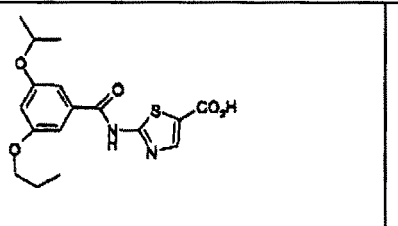
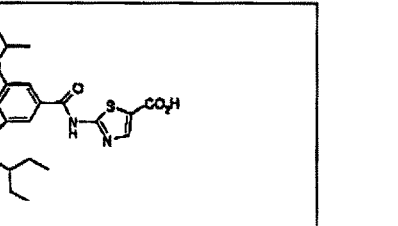
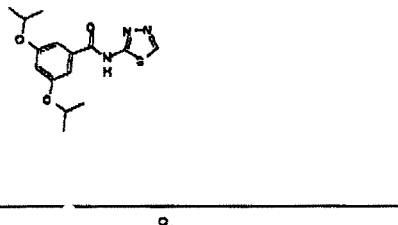
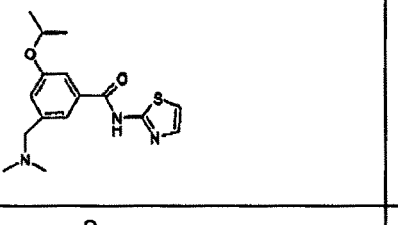
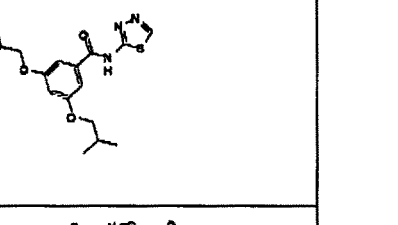
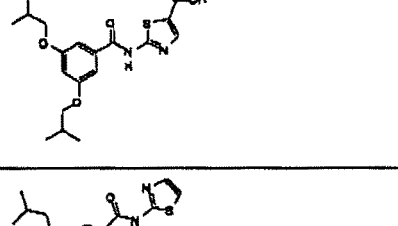
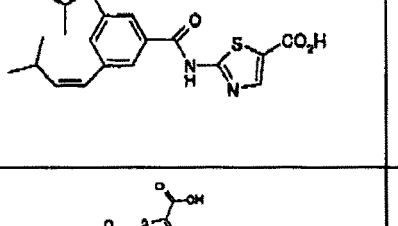
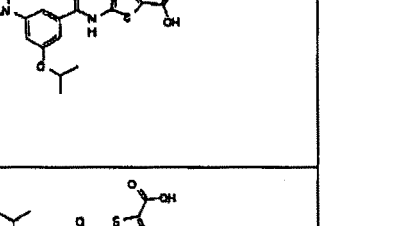
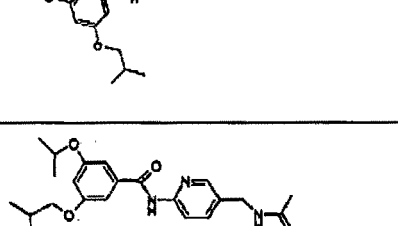
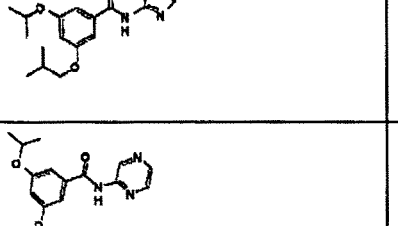
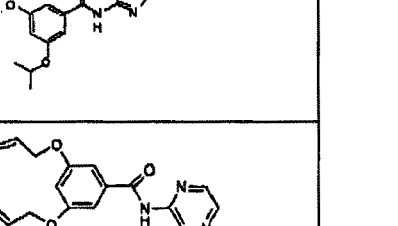
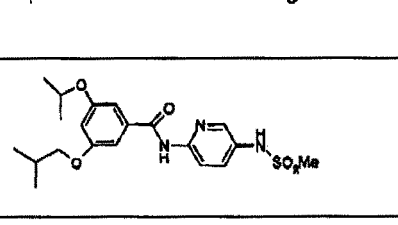
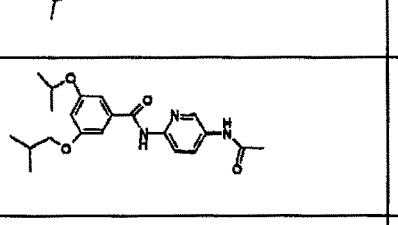
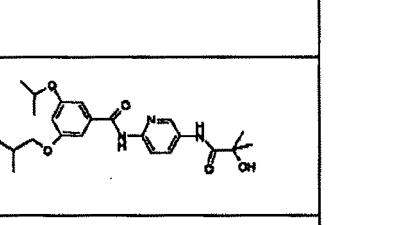
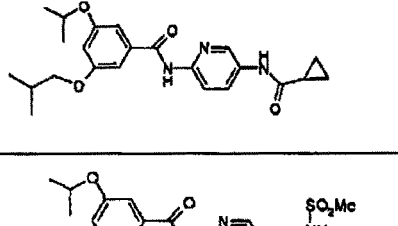
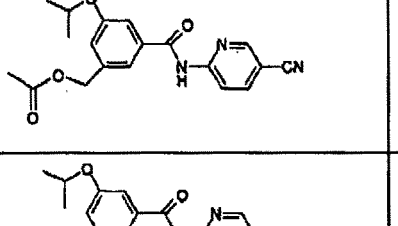
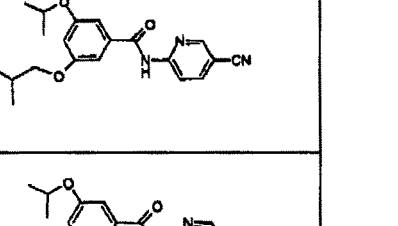
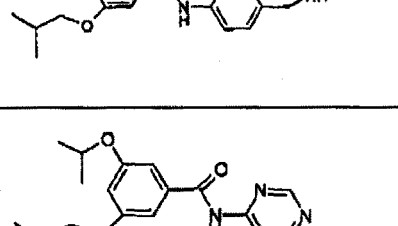
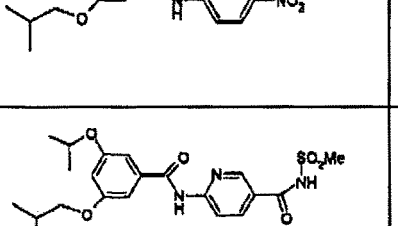
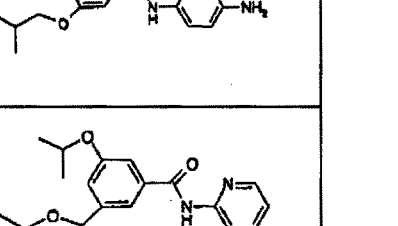
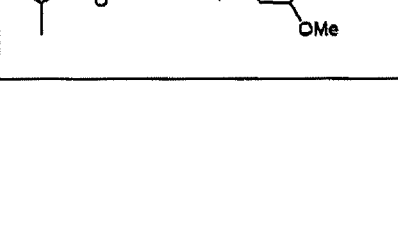
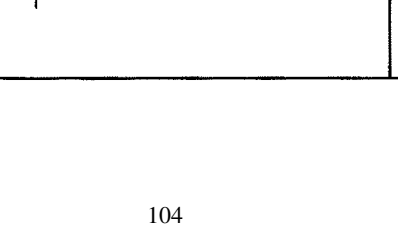
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, en el que cada R⁷ se selecciona independientemente de COOH, C(O)Oalquilo C₁₋₆, (CH₂)₀₋₁C(O)NH(CH₂)₀₋₂R⁸ (CH₂)₀₋₃C(O)NHSO₂-R⁸ o (CH₂)₀₋₃SO₂NHC(O)-R⁸ en el que R⁸ es como se define en la reivindicación 1.

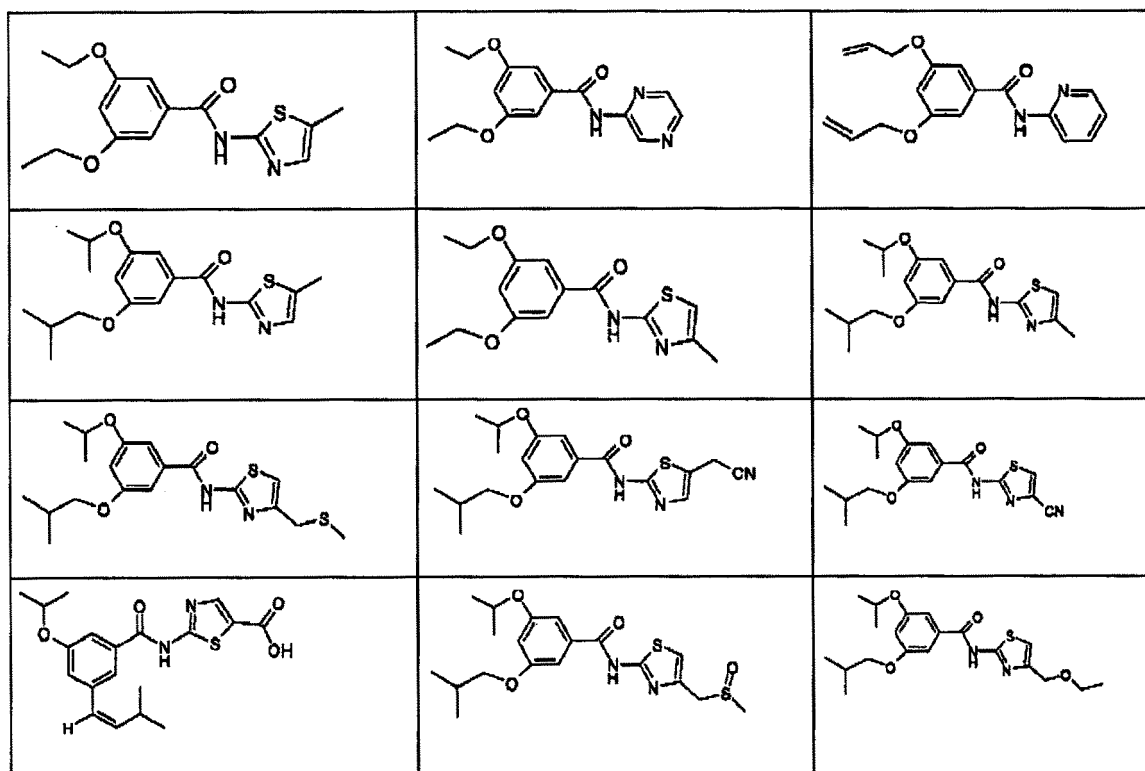
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, en el que X es -O(CH₂)₀₋₂-.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, o sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, en el que X es -O- o -OCH₂-.

7. Un compuesto de fórmula (IId) según la reivindicación 1, que es cualquiera o más de los siguientes:



5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			

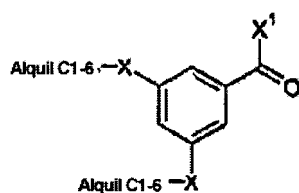


8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

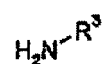
9. Un compuesto de Fórmula (IIId) o una sal, éster hidrolizable *in vivo* o solvato del mismo, como se define en la reivindicación 1, para usar como un medicamento.

10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (IIId) o sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se define en la reivindicación 1, que comprende:

(a) reacción de un compuesto de Fórmula (IIIa) con un compuesto de Fórmula (IIIb),



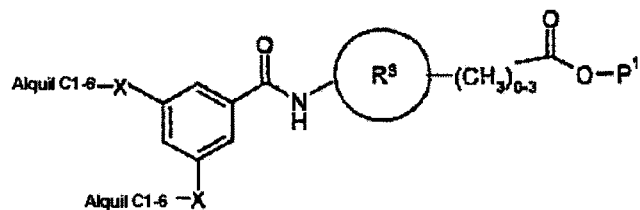
Fórmula (IIIa)



Fórmula (IIIb);

o en el que X¹ es un grupo saliente

- (b) para compuestos de Fórmula (IIc) en los que R^3 se sustituye con $-(CH_2)_{0-3}COOH$, desprotección de un compuesto de Fórmula (IIIc),



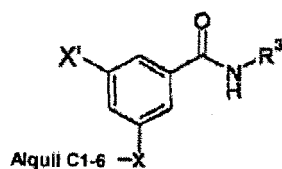
Fórmula (IIIc)

en el que P^1 es un grupo protector;

- (c) reacción de un compuesto de Fórmula (IIIId) con un compuesto de Fórmula (IIIe),



Fórmula (IIIId)

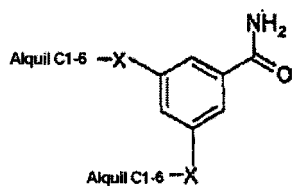


Fórmula (IIIe)

en la que X' y X'' comprende grupos que cuando reaccionan juntos forman el grupo X ;

- (d) para un compuesto de Fórmula (IIId) en el que X o X^1 es $-SO-Z-$ o $-SO_2-Z-$, oxidación del correspondiente compuesto de Fórmula (IIId) en el que X o X^1 respectivamente es $-S-Z-$;

- (e) reacción de un compuesto de Fórmula (IIIIf) con un compuesto de Fórmula (IIIg),



Fórmula (IIIIf)



Fórmula (IIIg)

en el que X^2 es un grupo saliente;

y a partir de entonces, si es necesario:

- i) conversión de un compuesto de Fórmula (IIId) en otro compuesto de Fórmula (IIId);
- ii) eliminar cualquier grupo protector;
- iii) formación de una sal, éster hidrolizable *in vivo* o solvato del mismo.