



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 322 709**

⑯ Int. Cl.:

C07D 277/46 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07D 231/40 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) **A61K 31/427** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **05708360 .2**

⑯ Fecha de presentación : **15.02.2005**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1718624**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **08.11.2006**

④ Título: **Derivados de benzamida y su uso como agentes activadores de la glucocinasa.**

⑩ Prioridad: **18.02.2004 GB 0403593**
16.06.2004 GB 0413386
16.10.2004 GB 0423039

⑬ Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

⑤ Fecha de publicación de la mención BOP: **25.06.2009**

⑦ Inventor/es: **Johnstone, Craig;**
McKerrecher, Darren y
Pike, Kurt, Gordon

⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **25.06.2009**

⑭ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 322 709 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzamida y su uso como agentes activadores de la glucocinasa.

5 La presente invención se refiere a un grupo de benzoilaminoheterociclos compuestos que son útiles en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por glucocinasa (GLK o GK, por sus siglas en inglés), que conduce a un umbral de glucosa disminuido para la secreción de insulina. Además, se prevé que los compuestos disminuyan la glucosa en sangre aumentando la absorción de glucosa hepática. Dichos compuestos pueden tener utilidad en el tratamiento de la diabetes Tipo 2 y la obesidad. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas 10 que comprenden dichos compuestos y a métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por GLK usando dichos compuestos.

15 En la célula β pancreática y en las células parenquimatosas hepáticas, el principal transportador de glucosa de la membrana plasmática es GLUT2. En concentraciones fisiológicas de glucosa, la velocidad a la que el GLUT2 transporta glucosa a través de la membrana no es limitante de la 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, por sus siglas en inglés), que está catalizada por la glucocinasa (GLK) [1]. La GLK presenta 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 20 hepáticas (hepatocitos) [1]. En estas células la actividad de la GLK es limitante de la velocidad para la utilización de glucosa y por lo tanto regula la extensión de la secreción de insulina inducida por la glucosa y la síntesis de glucógeno hepático. Estos procedimientos son críticos en el mantenimiento de la homeostasis de glucosa total del cuerpo y ambos 25 son disfuncionales en la diabetes [2].

25 En un subtipo de diabetes, la Diabetes Tipo 2 al Comienzo de la Madurez del Joven (MODY-2, por sus siglas en inglés), la diabetes está provocada por mutaciones de pérdida de función de la GLK [3, 4]. La hiperglucemía 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, 6a, 7]. Además de la actividad reducida de la GLK observada en diabéticos con MODY-2, la actividad de la glucocinasa hepática también disminuye en diabéticos Tipo 2 30 [8]. En gran medida, la sobreexpresión selectiva global o hepática de la GLK evita o invierte el desarrollo del fenotipo diabético tanto en modelos dietéticos como genéticos de la enfermedad [9-12]. Por otra parte, el tratamiento agudo de los diabéticos Tipo 2 con fructosa mejora la tolerancia a la glucosa mediante la estimulación de la utilización de la 35 glucosa hepática [13]. Se cree que este efecto está mediado por un aumento inducido por la fructosa en la actividad citosólica de la GLK en el hepatocito mediante el mecanismo descrito más adelante [13].

40 La actividad de la GLK hepática se inhibe por asociación con proteína reguladora de GLK (GLKRP, por sus siglas en inglés). El complejo GLK/GLKRP se estabiliza enlazando fructosa-6-fosfato (F6P) con la GLKRP y se desestabiliza por desplazamiento de este azúcar fosfato por fructosa-1-fosfato (F1P, por sus siglas en inglés). La F1P se genera por fosforilación mediada por la fructocinasa de la fructosa dietética. Por consiguiente, la integridad del complejo GLK/GLKRP y la actividad de la GLK hepática se regula de una manera nutricionalmente dependiente, ya que la F6P es predominante en el estado post-absorbente mientras la F1P predomina en el estado post-prandial. Por 45 contraste con el hepatocito, la célula β pancreática expresa la GLK en ausencia de GLKRP. Por lo tanto, la actividad de la GLK en células β se regula en gran medida por la disponibilidad de su substrato, la glucosa. Pequeñas moléculas pueden activar la GLK o directamente o por desestabilización del complejo GLK/GLKRP. Se prevé que la primera clase de compuestos estimula la utilización de glucosa tanto en el hígado como en el páncreas, mientras que se prevé que la última actúa exclusivamente en el hígado. Sin embargo, se prevé que los compuestos con cualquier perfil 50 produzcan beneficio terapéutico en el tratamiento de la diabetes Tipo 2, ya que esta enfermedad se caracteriza por la utilización defectuosa de la glucosa en ambos tejidos.

55 La GLK y la GLKRP y el canal K_{ATP} se expresan en las neuronas del hipotálamo, una región del cerebro que es importante en la regulación del equilibrio de energía y el control de la absorción de alimento [14-18]. Se ha demostrado que estas neuronas expresan neuropéptidos oréxicos y anoréxicos [15, 19, 20] y se ha asumido que son las neuronas sensoras de la glucosa dentro del hipotálamo las que 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 glucocinasa, estimula la absorción de alimento en ratas flacas [29, 30]. Por contraste, la infusión icv de glucosa suprime la alimentación [31]. 60 Así, pequeñas moléculas activadoras de GLK pueden disminuir la absorción de alimento y la ganancia de peso por efectos centrales en la GLK. Por lo tanto, los activadores de la GLK pueden ser de uso terapéutico en el tratamiento de trastornos de la alimentación, incluyendo la obesidad, además de la diabetes. Los efectos hipotalámicos serán aditivos o sinérgicos a los efectos de los mismos compuestos actuando 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 65 como un objetivo potencial de "Diabesidad" (de beneficio tanto en la Diabetes como en la Obesidad).

La GLK también se expresa en células entero-endocrinas específicas donde se cree que se controla la secreción sensible a la glucosa de los péptidos de incretina GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa) y GLP-

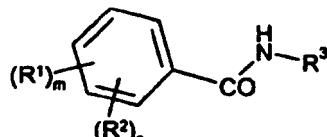
1 (Péptido-1 Tipo Glucagón) (ambas por sus siglas en inglés) de células K y células-L del intestino, respectivamente (32, 33, 34). Por lo tanto, pequeñas moléculas activadoras de GLK pueden presentar efectos beneficiosos adicionales sobre la secreción de insulina, la función de las células β y la supervivencia y el peso corporal como consecuencia de la estimulación de la secreción de GIP y GLP-1 de estas células entero-endocrinas.

5 En las patentes internacionales WO 00/58293 y WO 01/44216 (Roche), se describe una serie de bencilcarbamoil-compuestos como activadores de la glucocinasa. El mecanismo por el que dichos compuestos activan la GLK se evalúa midiendo el efecto directo de dichos compuestos en una prueba en que la actividad de la GLK está unida a la producción de NADH, que se mide a su vez de forma óptica - véanse detalles de la prueba *in vitro* descrita de ahora en adelante. Los compuestos de la presente invención pueden activar la GLK de manera directa o pueden activar la GLK 10 inhibiendo la interacción de la GLKRP con la GLK.

15 Se han descrito más activadores de la GLK en las patentes internacionales WO 03/095438 (fenilacetamidas sustituidas, Roche), WO 03/055482 (derivados de carboxamida y sulfonamida, Novo Nordisk), WO 2004/002481 (derivados de arilcarbonilo, Novo Nordisk) y en la patente internacional WO 03/080585 (benzoilaminoheterociclos aminosustituidos, Banyu).

20 El número de nuestra solicitud de patente Internacional: WO 03/000267, describe un grupo de ácidos benzoilaminopiridilcarboxílicos que son activadores de la enzima glucocinasa (GLK).

25 El número de nuestra solicitud de patente Internacional: WO 03/015774, describe compuestos de la Fórmula (A):



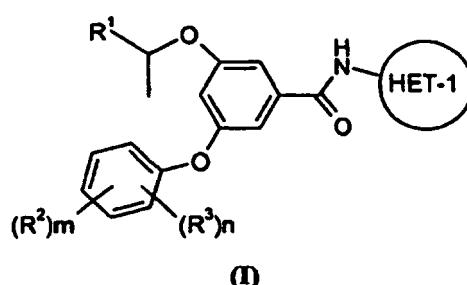
(A)

30 en los que R^3 es un heterociclo sustituido distinto de un piridilo sustituido de ácido carboxílico.

35 La solicitud de patente internacional WO 2004/076420 (Banyu) describe compuestos que son generalmente un subconjunto de los descritos en la patente internacional WO 03/015774, en los que por ejemplo R^1 es un alquil éter (sustituido) y R^2 es fenoxy (sustituido). *Se han rechazado los compuestos descritos por la patente internacional WO 2004/076420 a partir del resultado de la presente invención.*

40 Hemos encontrado sorprendentemente un pequeño grupo de compuestos, generalmente un subgrupo seleccionado de los descritos en la patente internacional WO 03/015774, que tienen generalmente una potencia superior para la enzima GLK y propiedades físicas más ventajosas, incluyendo, por ejemplo, una o más de: mayor solubilidad acuosa, mayor permeabilidad y/o menor unión de proteínas del plasma. Por consiguiente, se esperaría que esos compuestos 45 que tienen un equilibrio de estas propiedades mostraran mayores niveles sin fármaco en el plasma y una eficacia *in vivo* superior después de la dosis oral, como se determina, por ejemplo, por la actividad en las Pruebas de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG). Por lo tanto, se esperaría que este grupo de compuestos proporcionara una exposición oral superior a una dosis menor y de ese modo sería particularmente adecuado para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por GLK.

50 Así, según el primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:



(I)

ES 2 322 709 T3

en la que:

R¹ es metoximetilo;

5 R² se selecciona de: -C(O)NR⁴R⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)_pR⁴ y HET-2;

HET-1 es un anillo heteroarílico unido a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos de anillo más seleccionados independientemente de O, N y S; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono disponible o en un átomo de nitrógeno del anillo siempre que no esté cuaternizado de ese modo, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

10 HET-2 es un anillo heterocíclico unido a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en el que un grupo -CH₂- se puede reemplazar opcionalmente por un -C(O)- y en el que un átomo de azufre en el anillo heterocíclico se puede oxidar opcionalmente a un grupo S(O) o S(O)₂, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷;

15 R³ se selecciona de: halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

20 R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2;

25 R⁵ es hidrógeno o alquilo (C1-4) o

30 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo heterocíclico, como se define por HET-3;

35 R⁶ se selecciona independientemente de: alquilo (C1-4), halo, hidroxialquilo (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]S(O)p-alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), di[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) y HET-4;

40 R⁷ se selecciona de: -OR⁵, alquilo (C1-4), -C(O)alquilo (C1-4), -C(O)NR⁴R⁵, [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y -S(O)pR⁵;

45 HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos más (además del átomo de N de enlace) seleccionados independientemente de O, N y S, en el que un grupo -CH₂- se puede reemplazar opcionalmente por un -C(O)- y en el que un átomo de azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸ o

50 HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo más (además del átomo de N de enlace) seleccionado independientemente de O, S y N, en el que un grupo -CH₂- se puede reemplazar opcionalmente por un grupo -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸ o

55 HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene opcionalmente 1 átomo de nitrógeno más (además del átomo de N de enlace) en el que un grupo -CH₂- se puede reemplazar opcionalmente por un -C(O)-; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible, por 1 sustituyente seleccionado de hidroxi y R³;

60 R⁸ se selecciona de: -OR⁵, alquilo (C1-4), -C(O)-alquilo (C1-4), -C(O)NR⁴R⁵, [alquil (C1-4)]amino, di[alquil (C1-4)]amino, HET-3 (en el que dicho anillo no está sustituido), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y -S(O)pR⁵;

65 HET-4 es un anillo heteroarílico no sustituido, unido a C o N, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de: O, N y S;

p es (independientemente en cada caso) 0, 1 ó 2;

65 m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

ES 2 322 709 T3

siempre que cuando m sea 0, entonces n sea 1 ó 2

y que el compuesto de Fórmula (I) sea distinto de:

5 3-(4-metanosulfonilfenoxi)-5-(2-metoxi-1-metil-etoxy)-N-tiazol-2-il-benzamida;

N-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-3-(4-metanosulfonilfenoxi)-5-(2-metoxi-1-metiletoxi)-benzamida;

N-[4-(1-hidroxi-ethyl)-tiazol-2-il]-3-(4-metanosulfonilfenoxi)-5-(2-metoxi-1-metiletoxi)-benzamida;

10 N-[3-hidroximetil-1,2,4-tiadiazol-5-il]-3-(4-metanosulfonifenoxy)-5-(2-metoxi-1-metiletoxi)benzamida o

3-(4-metanosulfonilfenoxi)-5-(2-metoxi-1-metiletoxi)-(pirazol-3-il)benzamida.

15 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

20 R² se selecciona de -C(O)-HET-3 y -SO₂-HET-3;

HET-1 es un anillo heteroarílico unido a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos de anillo más seleccionados independientemente de: O, N y S; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono disponible o en un átomo de nitrógeno del anillo siempre que no esté cuaternizado de ese modo, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

25 HET-2 es un anillo heterocíclico unido a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de: O, N y S, en el que un grupo -CH₂- se puede reemplazar opcionalmente por un -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo heterocíclico a un grupo S(O) o S(O)₂, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷;

30 R³ se selecciona de: halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

35 R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2;

40 R⁵ es hidrógeno o alquilo (C1-4) o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo heterocíclico, como se define por HET-3;

45 R⁶ se selecciona independientemente de: alquilo (C1-4), halo, hidroxialquilo (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]S(O)p-alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), di[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) y HET-4;

50 R⁷ se selecciona de: -OR⁵, alquilo (C1-4), -C(O)-alquilo (C1-4), -C(O)NR⁴R⁵, [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y -S(O)pR⁵;

55 HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos más (además del átomo de N de enlace) seleccionados independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸ o

60 HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo más (además del átomo de N de enlace) seleccionado independientemente de O, S y N, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un grupo -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸ o

65 HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene opcionalmente 1 un átomo de nitrógeno más (además del átomo de N de enlace) en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)-; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 sustituyente seleccionado de hidroxi y R³;

ES 2 322 709 T3

R⁸ se selecciona de: -OR⁵, alquilo (C1-4), -C(O)-alquilo (C1-4), -C(O)NR⁴R⁵, [alquil (C1-4)]amino, di[alquil (C1-4)]amino, HET-3 (en el que dicho anillo no está sustituido), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y -S(O)pR⁵;

5 HET-4 es un anillo heteroarílico no sustituido, unido a C o N, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de: O, N y S;

p es (independientemente en cada caso) 0, 1 ó 2;

10 m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m sea 0, entonces n sea 1 ó 2

15 o una de sus sales o solvatos.

20 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente o una de sus sales o solvatos, en el que:

25 HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 6 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos más (además del átomo de N de enlace) seleccionados independientemente de: O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸.

30 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

35 R² se selecciona de: -(O)NR⁴¹R⁵¹, -SO₂NR⁴¹R⁵¹ y -S(O)_pR⁴¹;

40 HET-1 es un anillo heteroarílico unido a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos de anillo más seleccionados independientemente de: O, N y S; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono disponible o en un átomo de nitrógeno del anillo siempre que no esté cuaternizado de ese modo, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

45 HET-2 es un anillo heterociclico unido a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de: O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo heterocíclico a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷;

50 R³ se selecciona de: halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

55 R⁴ se selecciona de: alquilo (C1-4) [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2;

R⁵ es hidrógeno o alquilo (C1-4);

60 R⁴ se selecciona de alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2;

R⁵ es hidrógeno o alquilo (C1-4) o

65 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo heterociclico, como se define por HET-3;

R⁶ se selecciona independientemente de: alquilo (C1-4), halo, hidroxialquilo (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), [alquil (C1-4)](O)p-alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), di[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) y HET-4;

ES 2 322 709 T3

R⁷ se selecciona de: -OR⁵, alquilo (C1-4), -C(O)alquilo (C1-4), -C(O)NR⁴R⁵, [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y -S(O)pR⁵;

HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos más (además del átomo de N de enlace) seleccionados independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸ o

HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo más (además del átomo de N de enlace) seleccionado independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un grupo -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸ o

HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene opcionalmente 1 átomo de nitrógeno más (además del átomo de N de enlace) en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)-; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 sustituyente seleccionado de hidroxi y R³;

R⁸ se selecciona de: -OR⁵, alquilo (C1-4), -C(O)-alquilo (C1-4), -C(O)NR⁴R⁵, [alquil (C1-4)]amino, di[alquil (C1-4)]amino, HET-3 (en el que dicho anillo no está sustituido), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y -S(O)pR⁵;

HET-4 es un anillo heteroarílico no sustituido, unido a C o N, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de: O, N y S;

p es (independientemente en cada caso) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m sea 0, entonces n sea 1 ó 2

o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente o una de sus sales o solvatos, en el que:

R⁴ se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵] y HET-2;

HET-3 como un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene opcionalmente 1 átomo de nitrógeno más (además del átomo de N de enlace) en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)-, está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible, por 1 sustituyente seleccionado de R³.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

R² es HET-2;

HET-1 es un anillo heteroarílico unido a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos de anillo más seleccionados independientemente de: O, N y S; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono disponible o en un átomo de nitrógeno del anillo siempre que no esté cuaternizado de ese modo, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

HET-2 es un anillo heterociclico unido a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de: O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo heterocíclico a un

ES 2 322 709 T3

grupo S(O) o S(O)₂, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷;

5 R³ se selecciona de: halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2;

10 R⁵ es hidrógeno o alquilo (C1-4) o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo heterociclico, como se define por HET-3;

15 R⁶ se selecciona independientemente de: alquilo (C1-4), halo, hidroxialquilo (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]S(O)p-alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), di[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) y HET-4;

20 R⁷ se selecciona de: -OR⁵, alquilo (C1-4), -C(O)alquilo (C1-4), -C(O)NR⁴R⁵, [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y -S(O)pR⁵;

HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos más (además del átomo de N de enlace) seleccionados independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸ o

30 HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo más (además del átomo de N de enlace) seleccionado independientemente de O, S y N, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un grupo -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸ o

35 HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene opcionalmente 1 átomo de nitrógeno más (además del átomo de N de enlace) en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)-; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible, por 1 sustituyente seleccionado de hidroxi y R³;

40 R⁸ se selecciona de: -OR⁵, alquilo (C1-4), -C(O)-alquilo (C1-4), -C(O)NR⁴R⁵, [alquil (C1-4)]amino, di[alquil (C1-4)]amino, HET-3 (en el que dicho anillo no está sustituido), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y -S(O)pR⁵;

45 HET-4 es un anillo heteroarílico, no sustituido, unido a C o N, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de: O, N y S;

p es (independientemente en cada caso) 0, 1 ó 2;

50 m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m sea 0, entonces n sea 1 ó 2

55 o una de sus sales o solvatos.

60 Se entenderá que cuando R⁴ sea -C(O)NR⁵R⁵, cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-4) y por lo tanto esta definición de R⁴ incluye (pero no se limita a): -CONH₂, -CONHMe, -CONMe₂ y -CONMeEt.

65 Se entenderá que en el caso de que un compuesto de la fórmula (I) contenga más de un anillo HET-2, puedan ser iguales o diferentes.

65 Se entenderá que en el caso de que un compuesto de la fórmula (I) contenga más de un grupo R⁴, puedan ser iguales o diferentes.

Se entenderá que en el caso de que un compuesto de la fórmula (I) contenga más de un grupo R⁵, puedan ser iguales o diferentes.

5 Se entenderá que en el caso de que un compuesto de la fórmula (I) contenga más de un grupo R⁸, puedan ser iguales o diferentes.

Se aplica un convenio similar a todos los demás grupos y sustituyentes en un compuesto de fórmula (I), como se definió anteriormente.

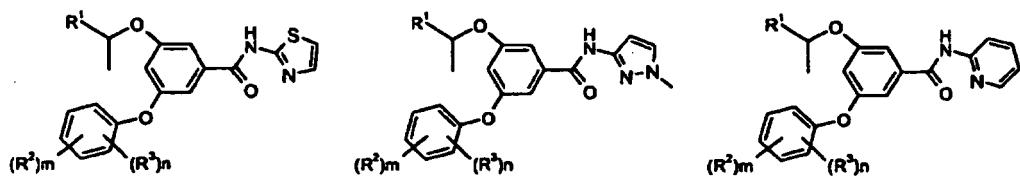
10 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que estén dentro del ámbito de la invención. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables aunque puedan ser útiles otras sales, por ejemplo, en el aislamiento o la purificación de compuestos.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), tal como han sido definidos anteriormente o a una sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se proporcionan profármacos de compuestos de fórmula (I), como se definió anteriormente. Ejemplos adecuados de profármacos de compuestos de la fórmula (I) son ésteres hidrolizables *in-vivo* de compuestos de la fórmula (I).

20 En esta memoria descriptiva, la terminología genérica “alquilo” incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como “propilo” son específicas solamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada, individuales, tales como terc-butilo son específicas solamente para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, “alquilo (C1-4)” incluye: metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo. Se aplica un convenio análogo a otras terminologías genéricas.

25 Para evitar dudas, se desea que la referencia al grupo HET-1 que contiene un nitrógeno en la posición 2, se refiera a la posición 2 con respecto al átomo de nitrógeno de la amida al que está unido el grupo. Por ejemplo, se incluyen (pero no se limitan a) las siguientes estructuras:



45 Ejemplos adecuados de HET-1 como anillo heteroarílico unido a C, de 5 ó 6 miembros, como se definió anteriormente, incluyen: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y triazolilo.

Se entenderá que HET-2 pueda ser un anillo saturado o parcialmente o totalmente insaturado.

50 Ejemplos adecuados de HET-2 incluyen: azetidinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfólico, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotiendinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinilo), 2-oxazolidinilo, 2-oxotetrahidrofurano, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfólico, 1,3-dioxolanilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, piranilo y 4-piridonilo.

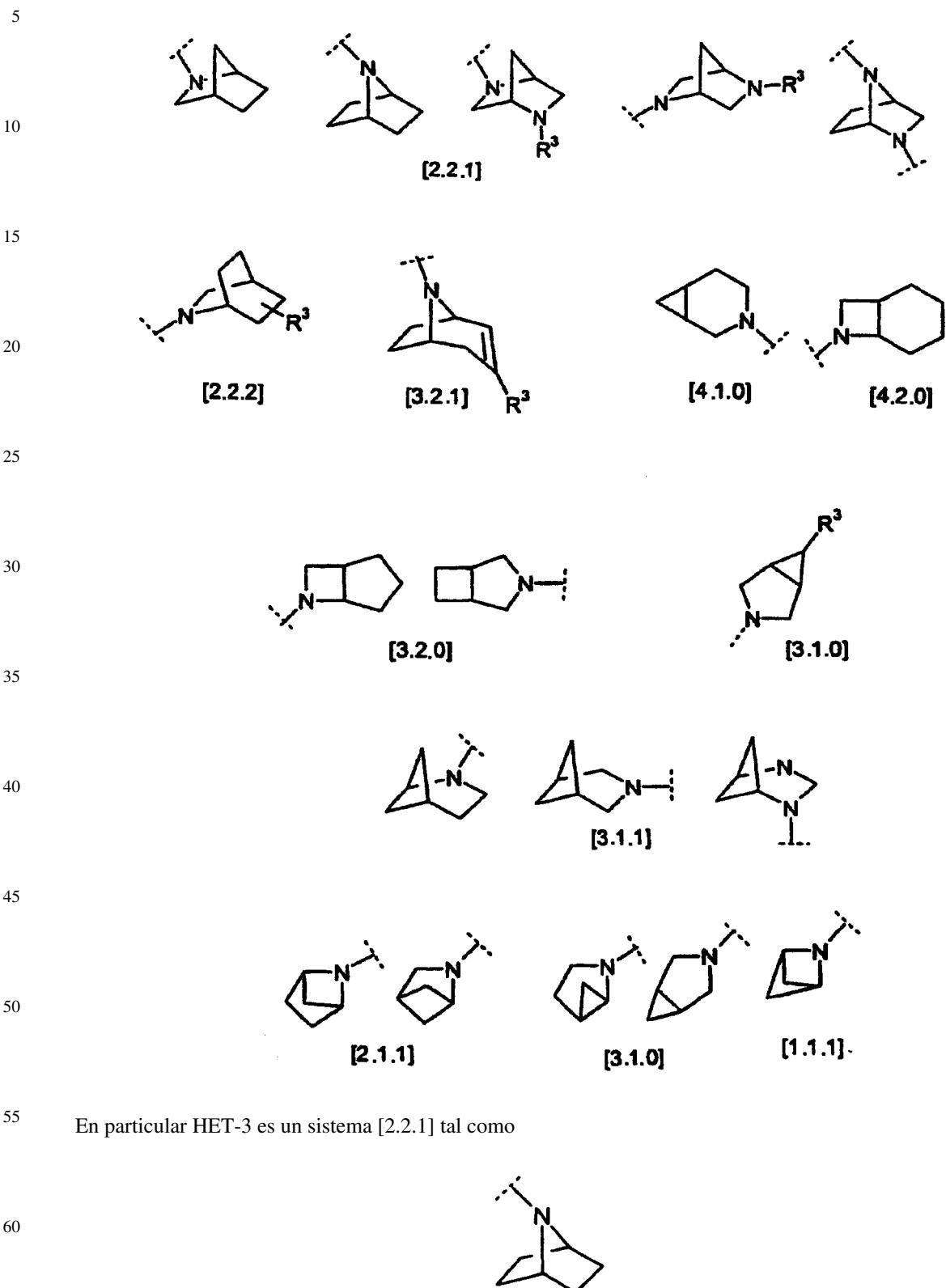
55 Se entenderá que HET-2 pueda estar unido por cualquier átomo de C o N disponible, apropiado, por lo tanto, por ejemplo, para HET-2 como “imidazolilo” incluye 1-, 2-, 4- y 5-imidazolilo.

60 Ejemplos adecuados de HET-3 como anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4-6 miembros, son: morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y azetidinilo.

Ejemplos adecuados de HET-3 como anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, son: homopiperazinilo, homo-morfólico, homo-tiomorfólico (y sus versiones, en las que el azufre se oxida a un grupo SO o S(O)₂) y homo-piperidinilo.

ES 2 322 709 T3

Ejemplos adecuados de HET-3 como anillo heterocíclico, bicíclico, de 6-10 miembros, son anillo heterociclico, saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, tal como los ilustrados por las estructuras mostradas a continuación (en las que la línea de puntos indica el punto de unión al resto de la molécula):



Ejemplos adecuados de HET-4 son: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo y triazolilo.

Se apreciará que, en el caso de que las definiciones de grupos heterociclico HET-1 a HET-4 incluyan anillos heteroarílicos que puedan estar sustituidos en el nitrógeno, tal sustitución puede no dar como resultado átomos de nitrógeno cuaternarios cargados. Se apreciará que no se desea que las definiciones de HET-1 a HET-4 incluyan cualquier enlace O-O, O-S o S-S. Se apreciará que no se desea que las definiciones de HET-1 a HET-4 incluyan estructuras inestables.

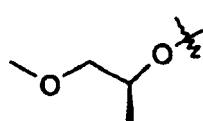
Los ejemplos de *alquilo* (C1-4) incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo; los ejemplos de *cicloalquilo* (C3-6) incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; los ejemplos de *halo* incluyen: flúor, cloro, bromo y yodo; los ejemplos de *hidroxialquilo* (C1-4) incluyen: hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxiisopropilo y 4-hidroxibutilo; los ejemplos de *[alcoxi (C1-4)]alquilo* (C1-4) incluyen: metoximetilo, etoximetilo, terc-butoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, metoxipropilo, 2-metoxipropilo y metoxibutilo; los ejemplos de *[alquil (C1-4)]-S(O)p-alquilo* (C1-4) incluyen: metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, 15 etilsulfoniletilo, metilsulfonilpropilo, metilsulfonilbutilo, metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, etilsulfoniletilo, metilsulfonilpropilo, metilsulfonilbutilo, metiltiometilo, etiltiometilo, etiltioretilo, metiltiopropilo y metiltiobutilo; los ejemplos de *aminoalquilo* (C1-4) incluyen: aminometilo, aminoetilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 1-aminoisopropilo y 4-aminobutilo; los ejemplos de *[alquil (C1-4)]aminoalquilo* (C1-4) incluyen: (N-metil)aminometilo, (N-etil)aminoetilo, 20 (N-metil)aminoetilo, 1-((N-metil)amino)etilo, 2-((N-metil)amino)etilo, (N-etil)aminoetilo, (N-metil)aminopropilo y 4-((N-metil)amino)butilo; los ejemplos de *[alquil (C1-4)]aminoalquilo* (C1-4) incluyen: dimetilaminometilo, metil(etil)aminoetilo, metil(etil)aminoetilo, (N,N-dietil)aminoetilo, (N,N-dimetil)aminopropilo y (N,N-dimetil)aminobutilo; los ejemplos de *[alquil (C1-4)]amino* incluyen: metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino y terc-butilamino; los ejemplos de *[alquil (C1-4)]amino* incluyen: dimetilamino, metil(etil)amino, dietilamino, dipropilamino, di-isopropilamino y dibutilamino; los ejemplos de *-C(O)-alquilo* (C1-4) incluyen: metilcarbonilo, etilcarbonilo, 25 propilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.

Se tiene que entender que, en la medida en que ciertos compuestos de Fórmula (I) definidos anteriormente, pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas debido a uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de dichas formas ópticamente activas o racémicas que posea la propiedad de estimular directamente la GLK o inhibir la interacción GLK/GLKRP. La síntesis de formas ópticamente activas puede realizarse por técnicas convencionales de química orgánica, muy conocidas en la técnica, por ejemplo, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. También se tiene que entender que algunos compuestos pueden existir en formas tautoméricas y que la invención también se refiere a cualquiera y a todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención que activen la GLK.

En una realización de la invención se proporcionan compuestos de fórmula (I), en una realización alternativa se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), en otra realización alternativa se proporcionan ésteres hidrolizables *in-vivo* de compuestos de fórmula (I) y en otra realización alternativa se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de ésteres hidrolizables *in-vivo* de compuestos de fórmula (I).

Los valores preferidos de cada grupo de variables son como sigue. Estos valores se pueden utilizar cuando sea apropiado con cualquiera de los valores, definiciones, reivindicaciones, aspectos o realizaciones, definidos anteriormente o de ahora en adelante. En particular, cada uno se puede usar como una limitación individual en la más amplia definición de la fórmula (I). Además, cada uno de los siguientes valores se puede usar junto con uno o más de los otros valores siguientes para limitar la definición más amplia de la fórmula (I).

(1) R¹ es metoximetilo y la configuración es preferiblemente (S), esto es:



- 55 (2) R² es -C(O)NR⁴R⁵
 (3) R² es -SO₂NR⁴R⁵
 (4) R² es -S(O)_pR⁴
 60 (5) R² es HET-2
 (6) m es 1 y R² está en la posición para con respecto a la unión éter
 (7) m es 1 y n es 0 ó 1

ES 2 322 709 T3

- (8) m es 1 y n es 0
- (9) m es 1, n es 0 y R² está en la posición para con respecto a la unión éter
- 5 (10) m es 1, n es 1, R² está en la posición para con respecto a la unión éter, R³ está en la posición orto con respecto a la unión éter
- 10 (11) m es 1, n es 1, R² está en la posición para con respecto a la unión éter, R³ está en la posición meta con respecto a la unión éter
- (12) n es 0
- 15 (13) n es 1
- (14) n es 2
- (15) n es 2 y los dos R³ son halo
- 20 (16) n es 2 y cada R³ es independientemente halo o metoxi
- (17) m es 1, n es 2 y R² está en la posición para con respecto a la unión éter
- 25 (18) m es 1, n es 2, R² está en la posición para con respecto a la unión éter y cada R³ está en la posición orto con respecto a la unión éter
- (19) m es 1, n es 2, los dos R³ son halo, R² está en la posición para con respecto a la unión éter y cada R³ está en una posición orto con respecto a la unión éter
- 30 (20) R³ es fluorometilo o difluorometilo
- (21) R³ es halo o trifluorometilo
- 35 (22) R³ es halo
- (23) R³ es cloro o flúor
- (24) R³ es flúor
- 40 (25) R³ es metoxi
- (26) n es 2 y los dos R³ son flúor,
- 45 (27) n es 2, los dos R³ son flúor y están en las posiciones 3 y 5 (posiciones meta) con respecto al enlace éter
- (28) m es 1, n es 2, R² está en la posición para con respecto a la unión éter, los dos R³ son flúor y están en las posiciones 3 y 5 con respecto a la unión éter
- 50 (29) p es 0
- (30) p es 1
- (31) p es 2
- 55 (32) HET-1 es un anillo heteroarílico de 5 miembros
- (33) HET-1 es un anillo heteroarílico de 6 miembros
- 60 (34) HET-1 está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶
- (35) HET-1 está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de R⁶
- (36) HET-1 no está sustituido
- 65 (37) HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y triazolilo

ES 2 322 709 T3

- (38) HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo
- 5 (39) HET-1 se selecciona de: piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo
- (40) HET-1 se selecciona de: tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo
- 10 (41) HET-1 se selecciona de tiadiazolilo y oxadiazolilo
- (42) HET-1 se selecciona de 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo
- (43) HET-1 se selecciona de 1,2,4-oxadiazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo
- 15 (44) HET-1 es pirazolilo
- (45) HET-1 es piridilo o pirazinilo
- (46) HET-1 se selecciona de: tiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo y piridilo;
- 20 (47) R⁶ se selecciona de: alquilo (C1-4), halo, hidroxialquilo (C1-4), di[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) y HET-4
- (48) R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, hidroximetilo, metoximetilo, aminometilo, N-metila-minometilo, dimetilaminometilo
- 25 (49) R⁶ se selecciona de: alquilo (C1-4), halo, hidroxialquilo (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]-S(O)p-alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) y di[alquil (C1-4)]ami-noalquilo (C1-4)
- 30 (50) R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilamino-metilo
- (51) R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, hidroximetilo y metoximetilo
- 35 (52) R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro y flúor
- (53) R⁶ es metilo
- 40 (54) R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo, dimetilaminome-tilo, hidroximetilo y metoximetilo
- (55) R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, aminometilo, N-metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo y metoximetilo
- 45 (56) R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, isopropilo y metoximetilo
- (57) cuando están presentes 2 sustituyentes R⁶, los dos se seleccionan de: metilo, etilo, bromo, cloro y flúor; preferiblemente los dos son metilo
- 50 (58) R⁶ se selecciona de: [alquil (C1-4)]-S(O)p-alquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), di[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) y HET-4
- (59) R⁶ es HET-4
- 55 (60) HET-4 se selecciona de: furilo, pirrolilo y tienilo
- (61) HET-4 es furilo
- 60 (62) R⁴ es hidrógeno
- (63) R⁴ es alquilo (C1-4) [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵]
- 65 (64) R⁴ es alquilo (C1-4) [sustituido por 1 sustituyente seleccionado de: HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) y -C(O)NR⁵R⁵]

- (65) R^4 es alquilo (C1-4)
- (66) R^4 es alquilo (C1-4) sustituido por $-OR^5$
- 5 (67) R^4 es alquilo (C1-4) sustituido por HET-2
- (68) R^4 es cicloalquilo (C3-6), en particular ciclopropilo
- 10 (69) R^4 es cicloalquilo (C3-6) sustituido por un grupo seleccionado de R^7
- (70) R^4 es cicloalquilo (C3-6) sustituido por un grupo seleccionado de $-OR^5$ y alquilo (C1-4)
- 15 (71) R^4 es HET-2
- (72) R^4 se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-4) y alquilo (C1-4) sustituido con $-OR^5$
- (73) HET-2 no está sustituido
- 20 (74) HET-2 está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-4), hidroxi y alcoxi (C1-4)
- (75) HET-2 es un sistema de anillo completamente saturado
- 25 (76) HET-2 es un sistema de anillo completamente insaturado
- (77) HET-2 se selecciona de: azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo
- 30 (78) HET-2 se selecciona de: azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo
- (79) HET-2 se selecciona de: furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo
- 35 (80) HET-2 se selecciona de: furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2-oxazolidinonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo y 2-oxoimidazolidinilo
- 40 (81) HET-2 se selecciona de: morfolino, furilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, 2-oxazolidinonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo y 2-oxoimidazolidinilo
- 45 (82) HET-2 se selecciona de: morfolino, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo y 2-oxoimidazolidinilo
- 50 (83) R^5 es hidrógeno
- (84) R^5 es alquilo (C1-4), preferiblemente metilo
- 55 (85) R^5 es hidrógeno o metilo
- (86) R^7 se selecciona de: $-OR^5$, alquilo (C1-4), $-C(O)alquilo$ (C1-4), $-C(O)NR^4R^5$, [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4) e hidroxialquilo (C1-4)
- 60 (87) R^7 se selecciona de: $-OR^5$, alquilo (C1-4), $-C(O)-alquilo$ (C1-4), $-C(O)NR^4R^5$ e hidroxialquilo (C1-4)
- (88) R^7 se selecciona de: hidroxi, metoxi, $-COMe$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONMe_2$ e hidroximetilo
- 65 (89) R^7 se selecciona de: alquilo (C1-4), hidroxi y alcoxi (C1-4)
- (90) R^7 se selecciona de: metilo, etilo, metoxi e hidroxi

- (91) R^7 es metilo
- (92) R^8 se selecciona de: metilo, hidroxi, metoxi, -COMe, -CONH₂, -CONHMe, -CONMe₂, hidroximetilo, hidroxietilo, -NHMe y -NMe₂
- (93) R^8 se selecciona de: morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y azetidinilo
- (94) R^8 se selecciona de: metilo, -COMe, -CONH₂, hidroxietilo e hidroxi
- (95) R^8 es metilo
- (96) HET-3 es un anillo completamente saturado
- (97) HET-3 se selecciona de: morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y azetidinilo
- (98) R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo como se define por HET-3
- (99) HET-3 se selecciona de pirrolidinilo y azetidinilo
- (100) HET-3 es azetidinilo
- (101) HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, como se definió anteriormente
- (102) HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, como se definió anteriormente
- (103) HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6 a 10 miembros, como se definió anteriormente
- (104) HET-3 es 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo
- (105) HET-3 se selecciona de: morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azetidinilo y 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo
- (106) HET-3 se selecciona de: piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo y 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo

Según una característica más de la invención se proporcionan los siguientes grupos de compuestos preferidos de la invención:

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en el que:

R^1 es metoximetilo;

R^2 se selecciona de: -C(O)NR⁴R⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)_pR⁴ y HET-2;

HET-1 es un anillo heteroarílico unido a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo más seleccionados independientemente de: O, N y S; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono disponible o en un átomo de nitrógeno del anillo siempre que no esté cuaternizado de ese modo, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 ;

HET-2 es un anillo heterocíclico unido a C o N, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de: O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo heterocíclico a un grupo S(O) o S(O)₂, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 ;

R^3 se selecciona de: halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

R^4 se selecciona de hidrógeno, alquilo (C1-4), [opcionalmente sustituido por -OR⁵] y HET-2;

R^5 es hidrógeno o alquilo (C1-4) o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo heterocíclico de 4-6 miembros, como se define por HET-3;

ES 2 322 709 T3

R⁶ se selecciona independientemente de: alquilo (C1-4), halo, hidroxialquilo (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]-S(O)p-alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), di[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) y HET-4;

5 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4);

HET-3 es un anillo heterociclico, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 6 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos más (además del átomo de N de enlace) seleccionados independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸;

10 R⁸ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4);

15 HET-4 es un anillo heteroarílico no sustituido, unido a C o N, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de: O, N y S;

20 p es (independientemente en cada caso) 0, 1 ó 2;

25 m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

30 siempre que cuando m sea 0, entonces n sea 1 ó 2

35 o una de sus sales o solvatos.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en el que:

35 R¹ es metoximetilo;

40 R² se selecciona de: -C(O)NR⁴R⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)_pR⁴ y HET-2;

45 HET-1 es un anillo heteroarílico unido a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo más seleccionados independientemente de: O, N y S; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono disponible o en un átomo de nitrógeno del anillo siempre que no esté cuaternizado de ese modo, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶;

50 HET-2 es un anillo heterociclico unido a C o N, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de: O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo heterocíclico a un grupo S(O) o S(O)₂, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷;

55 R³ se selecciona de: halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

60 R⁴ se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-4), [opcionalmente sustituido por -OR⁵] y HET-2;

65 R⁵ es hidrógeno o alquilo (C1-4) o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo heterociclico, como se define por HET-3;

70 R⁶ se selecciona independientemente de: alquilo (C1-4), halo, hidroxialquilo (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]-S(O)p-alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), di[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) y HET-4;

75 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4);

80 HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 6 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos más (además del átomo de N de enlace) seleccionados independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)- y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸ o

5 HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo más (además del átomo de N de enlace) seleccionado independientemente de O, S y N, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo $-\text{CH}_2-$ por un grupo $-\text{C}(\text{O})-$ y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo $\text{S}(\text{O})$ o $\text{S}(\text{O})_2$; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8 o

10 10 HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene opcionalmente 1 un átomo de nitrógeno más (además del átomo de N de enlace) en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo $-\text{CH}_2-$ por un $-\text{C}(\text{O})-$; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 sustituyente seleccionado de R^3 ;

15 R^8 se selecciona de $-\text{OR}^5$ y alquilo (C1-4);

20 15 HET-4 es un anillo heteroarílico no sustituido, unido a C o N, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de: O, N y S;

25 p es (independientemente en cada caso) 0, 1 ó 2;

20 m es 0 ó 1;

25 n es 0, 1 ó 2;

30 siempre que cuando m sea 0, entonces n sea 1 ó 2

35 25 o una de sus sales o solvatos.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

35 R^1 es metoximetilo;

40 R^2 se selecciona de: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$ y HET-2;

45 35 HET-1 es un anillo heteroarílico unido a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos de anillo más seleccionados independientemente de O, N y S; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono disponible o en un átomo de nitrógeno del anillo siempre que no esté cuaternizado de ese modo, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 ;

50 45 HET-2 es un anillo heterociclico unido a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo $-\text{CH}_2-$ por un $-\text{C}(\text{O})-$ y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo heterocíclico a un grupo $\text{S}(\text{O})$ o $\text{S}(\text{O})_2$, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 ;

55 R^3 se selecciona de: halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

60 55 R^4 se selecciona de alquilo (C1-4) [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: HET-2, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$];

65 R^5 es hidrógeno o alquilo (C1-4) o

70 65 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo heterociclico de 4-6 miembros, como se define por HET-3;

75 70 R^6 se selecciona independientemente de: alquilo (C1-4), halo, hidroxialquilo (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]-S(O)p-alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), di[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) y HET-4;

80 75 R^7 se selecciona de: $-\text{C}(\text{O})\text{-alquilo (C1-4)}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y $-\text{S}(\text{O})\text{pR}^5$;

85 80 HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 6 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos más (además del átomo de N de enlace) seleccionados independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo $-\text{CH}_2-$ por un $-\text{C}(\text{O})-$ y en el que se puede

ES 2 322 709 T3

oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo $S(O)$ o $S(O)_2$; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8 ;

5 R^8 se selecciona de: $-C(O)alquilo$ (C1-4), $-C(O)NR^4R^5$, $[alquil(C1-4)]amino$, $di[alquil(C1-4)]amino$, $HET-3$ (en el que dicho anillo no está sustituido), $[alcoxi(C1-4)]alquilo$ (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y $-S(O)pR^5$;

10 HET-4 es un anillo heteroarílico no sustituido, unido a C o N, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S;

15 p es (independientemente en cada caso) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

20 n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m sea 0, entonces n sea 1 ó 2

o una de sus sales o solvatos.

25 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

25 R^1 es metoximetilo;

30 R^2 se selecciona de: $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ y $HET-2$;

35 HET-1 es un anillo heteroarílico unido a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos de anillo más seleccionados independientemente de O, N y

30 S; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono disponible o en un átomo de nitrógeno del anillo siempre que no esté cuaternizado de ese modo, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 ;

35 HET-2 es un anillo heterocíclico unido a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo $-CH_2-$ por un $-C(O)-$ y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo heterocíclico a un grupo $S(O)$ o $S(O)_2$, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 ;

40 R^3 se selecciona de: halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

45 R^4 se selecciona de alquilo (C1-4) [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de $HET-2$, $-SO_2R^5$, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$];

50 R^5 es hidrógeno o alquilo (C1-4) o

55 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo heterocíclico, como se define por HET-3;

60 R^6 se selecciona independientemente de: alquilo (C1-4), halo, hidroxialquilo (C1-4), $[alcoxi(C1-4)]alquilo$ (C1-4), $[alquil(C1-4)]-S(O)p-alquilo$ (C1-4), aminoalquilo (C1-4), $[alquil(C1-4)]aminoalquilo$ (C1-4), $di[alquil(C1-4)]aminoalquilo$ (C1-4) y HET-4;

65 R^7 se selecciona de: $-C(O)alquilo$ (C1-4), $-C(O)NR^4R^5$, $[alcoxi(C1-4)]alquilo$ (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y $-S(O)pR^5$;

70 HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 6 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos más (además del átomo de N de enlace) seleccionados independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo $-CH_2-$ por un $-C(O)-$ y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo $S(O)$ o $S(O)_2$; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8 o

75 HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo más (además del átomo de N de enlace) seleccionado independientemente de O, S y N, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo $-CH_2-$ por un grupo $-C(O)-$ y en el que

ES 2 322 709 T3

se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo S(O) o S(O)₂; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸ o

5 HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene opcionalmente 1 un átomo de nitrógeno más (además del átomo de N de enlace), en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)-; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 sustituyente seleccionado de R³;

10 R⁸ se selecciona de: -C(O)alquilo (C1-4), -C(O)NR⁴R⁵, [alquil (C1-4)]amino, di[alquil (C1-4)]amino, HET-3 (en el que dicho anillo no está sustituido), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y -S(O)pR⁵;

HET-4 es un anillo heteroarílico no sustituido, unido a C o N, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S;

15 p es (independientemente en cada caso) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

20 siempre que cuando m sea 0, entonces n sea 1 ó 2

o una de sus sales o solvatos.

25 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

30 R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 es un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

35 R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

R³ es halo o trifluorometilo;

40 R⁴ es alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵];

R⁵ es hidrógeno o metilo;

45 HET-2 es un anillo heterociclico de 5 ó 6 miembros, como se definió anteriormente, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y

R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

50 o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

55 R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 es un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

60 R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

R³ es halo o trifluorometilo;

65 R⁴ es alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵];

R⁵ es hidrógeno o metilo;

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

5 HET-2 es un anillo heterociclico de 5 ó 6 miembros, como se definió anteriormente, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y

R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

10 o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

15 R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

20 HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxa-diazolilo;

R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

R³ es halo o trifluorometilo;

25 R⁴ es alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) y -C(O)NR⁵R⁵];

R⁵ es hidrógeno o metilo;

30 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de: azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo y

R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

40 o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

45 R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

50 R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

R³ es halo o trifluorometilo;

55 R⁴ es alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) y -C(O)NR⁵R⁵];

R⁵ es hidrógeno o metilo;

60 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de: azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo y

65 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

ES 2 322 709 T3

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

- 5 R¹ es metoximetilo;
m es 1 y n es 0 ó 1;
10 HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxa-diazolilo;
15 R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;
R³ es halo o trifluorometilo;
20 R⁴ es alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) y -C(O)NR⁵R⁵];
R⁵ es hidrógeno o metilo;
25 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;
HET-2 se selecciona de: furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo y
30 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)
o una de sus sales o solvatos.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

- 35 R¹ es metoximetilo;
m es 1 y n es 0 ó 1;
HET-1 se selecciona de: piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;
40 R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;
R³ es halo o trifluorometilo;
45 R⁴ es alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) y -C(O)NR⁵R⁵];
R⁵ es hidrógeno o metilo;
50 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;
HET-2 se selecciona de: furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo y
55 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)
o una de sus sales o solvatos.

60 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

- 65 R¹ es metoximetilo;
m es 1 y n es 0 ó 1;
HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;
R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

ES 2 322 709 T3

R³ es halo o trifluorometilo;

R⁴ se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por -OR⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2;

R⁵ es hidrógeno o metilo;

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de: morfolino, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo y 2-oxoimidazolidinilo y

R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo y piridazinilo;

R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

R³ es halo o trifluorometilo;

R⁴ se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-4), [opcionalmente sustituido por -OR⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2;

R⁵ es hidrógeno o metilo;

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de: morfolino, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo y 2-oxoimidazolidinilo y

R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

R³ es halo o trifluorometilo;

R⁴ se selecciona de alquilo (C1-4), [opcionalmente sustituido por -OR⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2;

R⁵ es hidrógeno o metilo;

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de: piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-oxoimidazolidinilo y 2,4-dioxoimidazolidinilo y

R⁷ es alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

ES 2 322 709 T3

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

5 R¹ es metoximetilo;
m es 1 y n es 0 ó 1;
HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;
10 R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;
R³ es halo o trifluorometilo;
15 R⁴ se selecciona de: alquilo (C1-4), [opcionalmente sustituido por -OR⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2;
R⁵ es hidrógeno o metilo;
20 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;
HET-2 es piperidinilo o piperazinilo y
25 R⁷ es alquilo (C1-4)
o una de sus sales o solvatos.

25 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

30 R¹ es metoximetilo;
m es 1 y n es 0;
HET-1 se selecciona de: tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;
35 R² es -CONR⁴R⁵;
R⁴ es piperidinilo, opcionalmente sustituido con metilo;
40 R⁵ es hidrógeno o metilo;
R⁶ es metilo
o una de sus sales o solvatos.

45 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

50 R¹ es metoximetilo;
m es 1 y n es 0 ó 1;
HET-1 se selecciona de piridilo y piridazinilo;
55 R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;
R³ es halo o trifluorometilo;
R⁴ se selecciona de alquilo (C1-4), [opcionalmente sustituido por -OR⁵] y HET-2;
60 R⁵ es hidrógeno o metilo;
R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;
HET-2 se selecciona de: piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, 2-pirrolidinilo,
65 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-oxoimidazolidinilo y 2,4-dioxoimidazolidinilo y

R⁷ es alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

5 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

10 m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo y piridazinilo;

15 R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

R³ es halo o trifluorometilo;

R⁴ se selecciona de alquilo (C1-4), [opcionalmente sustituido por -OR⁵] y HET-2;

20 R⁵ es hidrógeno o metilo;

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

25 HET-2 es piperidinilo o piperazinilo y

R⁷ es alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

35 m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

40 R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

R³ es halo o trifluorometilo;

45 R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno por R⁸;

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo y

50 R⁸ se selecciona de: hidroxi, alcoxi (C1-4) y alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

55 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

60 m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

65 R³ es halo o trifluorometilo;

R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno por R⁸;

ES 2 322 709 T3

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo y

R⁸ es pirrolidina o piperidina

5 o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en
10 el que:

R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

15 HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

20 R³ es halo o trifluorometilo;

R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno por alquilo (C1-4) y

25 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo o una de sus sales o solvatos.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

35 m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo y piridazinilo;

R² es -CONR⁴R⁵ o -SO₂NR⁴R⁵;

40 R³ es halo o trifluorometilo;

R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno por alquilo (C1-4) y

45 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo o una de sus sales o solvatos.

50

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

55 R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

60 R² es -CONR⁴R⁵;

R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidinilo o piperazinilo, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno por alquilo (C1-4) o por un anillo pirrolidinilo;

65 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo o una de sus sales o solvatos.

ES 2 322 709 T3

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

5 R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

10 R² es -CONR⁴R⁵;

R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidinilo, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono por hidroxi;

15 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, hidroximetilo, aminometilo, N-metilaminometilo y di-metilaminometilo

o una de sus sales o solvatos.

20 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

25 m es 1 y n es 0;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

30 R² es -CONR⁴R⁵;

R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 7 miembros HET-3, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno por metilo;

35 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, hidroximetilo, aminometilo, N-metilaminometilo y di-metilaminometilo

o una de sus sales o solvatos.

40 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

45 m es 1 y n es 0;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

R² es -CONR⁴R⁵;

50 R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, bicíclico, de 6-10 miembros, HET-3;

55 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, hidroximetilo, aminometilo, N-metilaminometilo y di-metilaminometilo

o una de sus sales o solvatos.

60 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

65 m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 es un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

50 R² es -S(O)pR⁴;

51 p es 1 ó 2;

52 R³ es halo o trifluorometilo;

53 R⁴ es alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵];

54 R⁵ es hidrógeno o metilo;

55 HET-2 es un anillo heterociclico de 5 ó 6 miembros, como se definió anteriormente, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y

56 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

57 o una de sus sales o solvatos.

58 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

59 R¹ es metoximetilo;

60 m es 1 y n es 0 ó 1;

61 HET-1 es un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

62 R² es -S(O)pR⁴;

63 p es 1 ó 2;

64 R³ es halo o trifluorometilo;

65 R⁴ es alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵];

66 R⁵ es hidrógeno o metilo;

67 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

68 HET-2 es un anillo heterociclico de 5 ó 6 miembros, como se definió anteriormente, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y

69 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

70 o una de sus sales o solvatos.

71 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

72 R¹ es metoximetilo;

73 m es 1 y n es 0 ó 1;

74 HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxa-diazolilo;

75 R² es -S(O)pR⁴;

76 p es 1 ó 2;

77 R³ es halo o trifluorometilo;

78 R⁴ es alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) y -C(O)NR⁵R⁵];

R⁵ es hidrógeno o metilo;

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de: azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo y

R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxa-diazolilo;

R² es -S(O)pR⁴;

p es 1 ó 2;

R³ es halo o trifluorometilo;

R⁴ se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-4), [opcionalmente sustituido por -OR⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2;

R⁵ es hidrógeno o metilo;

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de: furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo y

R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R² es -S(O)pR4;

p es 1 ó 2;

R³ es halo o trifluorometilo;

R⁴ es alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) y -C(O)NR⁵R⁵];

R⁵ es hidrógeno o metilo;

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de: azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-

ES 2 322 709 T3

oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo y

5 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

10 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

15 R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

20 R² es -S(O)pR⁴;

p es 1 ó 2;

R³ es halo o trifluorometilo;

25 R⁴ se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-4), [opcionalmente sustituido por -OR⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2;

R⁵ es hidrógeno o metilo;

30 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de: furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo y

35 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

40 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

45 R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

50 R² es -S(O)pR⁴;

p es 1 ó 2;

R³ es halo o trifluorometilo;

55 R⁴ es alquilo (C1-4);

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo

o una de sus sales o solvatos.

60 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

65 R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0;

ES 2 322 709 T3

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

R² es -S(O)pR⁴;

5 p es 1 ó 2;

R⁴ es alquilo (C1-4);

R⁶ es metilo

10 o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en
15 el que:

R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0;

20 HET-1 se selecciona de: tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

R² es -S(O)pR⁴;

p es 1 ó 2;

25 R⁴ es cicloalquilo (C3-6);

R⁶ es metilo

30 o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en
el que:

35 R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

40 HET-1 se selecciona de: piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R² es -S(O)pR⁴;

p es 1 ó 2;

45 R³ es halo o trifluorometilo;

R⁴ es alquilo (C1-4);

50 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo
o una de sus sales o solvatos.

55 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en
el que:

R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

60 HET-1 es un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros;

R² es HET-2;

65 R³ es halo o trifluorometilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo (C1-4);

ES 2 322 709 T3

HET-2 es un anillo heterociclico de 5 ó 6 miembros, como se definió anteriormente, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de: O, N y S y

5 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

10 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

15 m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxa-20 diazolilo;

R² es HET-2;

25 R³ es halo o trifluorometilo;

R⁵ es hidrógeno o metilo;

30 HET-2 se selecciona de: azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo y

35 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

40 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

45 HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxa- diazolilo;

R² es HET-2;

50 R³ es halo o trifluorometilo;

R⁵ es hidrógeno o metilo;

55 HET-2 se selecciona de: furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo y

R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

60 o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

65 HET-1 se selecciona de: piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R² es HET-2;

5 R³ es halo o trifluorometilo;

10 R⁵ es hidrógeno o metilo;

15 HET-2 se selecciona de: azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo y

20 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

25 o una de sus sales o solvatos.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

35 R¹ es metoximetilo;

40 m es 1 y n es 0 ó 1;

45 HET-1 se selecciona de: piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

50 R² es HET-2;

55 R³ es halo o trifluorometilo;

60 R⁵ es hidrógeno o metilo;

65 HET-2 se selecciona de: furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo y

70 R⁷ se selecciona de -OR⁵ y alquilo (C1-4)

75 o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

80 R¹ es metoximetilo;

85 m es 1 y n es 0 ó 1;

90 HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

95 R² es HET-2;

100 R³ es halo o trifluorometilo;

105 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

110 HET-2 se selecciona de: azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo y

115 R⁷ es alquilo (C1-4)

120 o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

125 R¹ es metoximetilo;

ES 2 322 709 T3

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxa-diazolilo;

5 R² es HET-2;

R³ es halo o trifluorometilo;

10 R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de: furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pira-zolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo y

15 R⁷ es alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

20 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

25 m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

30 R² es HET-2;

R³ es halo o trifluorometilo;

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

35 HET-2 se selecciona de: azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tio-morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimi-dazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo y

40 R⁷ es alquilo (C1-4)

o una de sus sales o solvatos.

45 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

R¹ es metoximetilo;

50 m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de: piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R² es HET-2;

55 R³ es halo o trifluorometilo;

R⁶ se selecciona de: metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, aminometilo, N-metilaminometilo y dimetilaminometilo;

60 HET-2 se selecciona de: furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pira-zolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo y

R⁷ es alquilo (C1-4)

65 o una de sus sales o solvatos.

ES 2 322 709 T3

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

5 R¹ es metoximetilo;

m es 0 ó 1 y n es 0, 1 ó 2;

HET-1 se selecciona de: tiazolilo, pirazolilo, N-metilpirazol-3-ilo, N-etilpirazol-3ilo, 5-metilpirazol-3-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-metil-1,3,5-tiadiazol-2-ilo, 4-hidroximeticiltiazol-2-ilo, 4-metoximetiltiazol-2-ilo y 5-bromopiridin-2-ilo;

10 R³ se selecciona de: cloro, flúor y trifluorometilo;

15 R² se selecciona de: azetidinilcarbonilo, metoxietilaminocarbonilo, imidazolilmetilaminocarbonilo, N-metilperidin-4-ilaminocarbonilo, N-metilpiperazin-4-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, morfolinocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilcarbonilo, dimetilaminosulfonilo, morfolinosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, aminosulfonilo, N-metilpiperazin-4-ilsulfonilo, metoxietilaminosulfonilo, ciano, etilsulfonilo, metilsulfonilo, metiltio, metilsulfinilo, isopropiltio e isopropilsulfonilo

20 o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en el que:

25 R¹ es metoximetilo;

m es 0 ó 1 y n es 0, 1 ó 2;

30 HET-1 se selecciona de: tiazolilo, pirazolilo, N-metilpirazol-3-ilo, N-etilpirazol-3ilo, 5-metilpirazol-3-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-metil-1,3,5-tiadiazol-2-ilo, 4-hidroximeticiltiazol-2-ilo, 4-metoximetiltiazol-2-ilo y 5-bromopiridin-2-ilo;

35 R³ se selecciona de: cloro, flúor, metoxi y trifluorometilo;

40 R² se selecciona de: azetidinilcarbonilo, metoxietilaminocarbonilo, imidazolilmetilaminocarbonilo, N-metilperidin-4-ilaminocarbonilo, N-metilpiperazin-4-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, morfolinocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilcarbonilo, dimetilaminosulfonilo, morfolinosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, aminosulfonilo, N-metilpiperazin-4-ilsulfonilo, metoxietilaminosulfonilo, ciano, etilsulfonilo, metilsulfonilo, metiltio, metilsulfinilo, isopropiltio e isopropilsulfonilo

45 o una de sus sales o solvatos.

Más compuestos preferidos de la invención son cada uno de los Ejemplos, cada uno de los cuales proporciona un aspecto más independiente de la invención. En otros aspectos, la presente invención también comprende cualesquier dos o más compuestos de los Ejemplos.

En un aspecto, los compuestos particulares de la invención comprenden uno o más cualesquier de:

50 3-(4-[(2-metoxietil)amino]carbonil)fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(4-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]carbonil)fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

55 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenoxi}-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

60 3-(3-[(2-metoxietil)amino]carbonil)fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(3-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]carbonil)fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

65 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenoxi}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(morpholin-4-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;

ES 2 322 709 T3

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-[(S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;
5 3-[4-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
10 3-{2-cloro-4-[(dimetilamino)sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
15 3-[(2-cloro-4-[(1-metiletil)amino]sulfonil]fenil)oxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
20 3-{{2-cloro-4-[(2-(metiloxi)etil]amino}sulfonil]fenil]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
25 3-[(2-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil)oxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
30 3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
35 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}oxi}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
40 3-{4-[(1-metiletil)amino]sulfonil}fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
45 3-(4-[(2-metoxietil)amino]sulfonil)fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
50 3-(4-cianofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
55 3-{{4-(aminocarbonil)fenil}oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
60 3-[4-(etilsulfonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
65 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-{{3-(metiltio)fenil}oxi}benzamida;
3-{{4-[(1-metiletil)tio]fenil}oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfinil)fenoxi]benzamida;
3-{{4-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;
N-(1-etyl-1H-pirazol-3-il)-3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;
3-(3,5-difluorofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
N-(5-bromopiridin-2-il)-3-(3,5-difluorofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida;
3-(3,5-difluorofenoxi)-N-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-[4-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

ES 2 322 709 T3

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-(4-{{(1-metilpiperidin-4-il)amino}carbonil}fenoxi)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

5 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

10 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

15 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bezamida y

y/o se selecciona de: 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

20 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

25 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida y

3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]benzamida

o una de sus sales o solvatos.

30

En otro aspecto, los compuestos particulares de la invención comprenden uno o más cualesquiera de:

35 3-(4-{{(2-metoxietil)amino}carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-4-{{(1H-imidazol-2-ilmetil)amino}carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

40 3-(3-{{(2-metoxietil)amino}carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(3-{{(1H-imidazol-2-ilmetil)amino}carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

45 3-{{2-cloro-4-{{(2-(metiloxi)etil)amino}sulfonil}fenil}oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-(4-{{(2-metoxietil)amino}sulfonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

50 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-(4-{{(1-metilpiperidin-4-il)amino}carbonil}fenoxi)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida

o una de sus sales o solvatos.

55

En otro aspecto, los compuestos particulares de la invención comprenden uno o más cualesquiera de:

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

60 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenoxi}-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenoxi}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

65 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(morpholin-4-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;

3-[4-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

5 3-[(2-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil)oxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

10 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

15 3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

20 3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

25 3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

30 3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida

o una de sus sales o solvatos.

35

En otro aspecto, los compuestos particulares de la invención comprenden uno o más cualesquiera de:

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

40

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;

45

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

50

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

55

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

60

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

65

3-[(4-azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida

o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto, los compuestos particulares de la invención comprenden

3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]benzamida

5 o una de sus sales o solvatos.

En otro aspecto, los compuestos particulares de la invención comprenden uno o más cualesquiera de:

10 3-{2-cloro-4-[(dimetilamino)sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

15 3-[(2-cloro-4-[(1-metiletil)amino]sulfonil]fenil)oxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

20 3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

25 3-{4-[(1-metiletil)amino]sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

30 3-(4-cianofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-{[4-(aminocarbonil)fenil]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

35 3-[4-(etilsulfonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-{[3-(metiltio)fenil]oxi}benzamida;

40 3-({4-[(1-metiletil)tio]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfinil)fenoxi]benzamida;

45 3-{(4-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

50 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

55 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-(3,5-difluorofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

60 3-(5-bromopiridin-2-il)-3-(3,5-difluorofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida;

N-(5-bromopiridin-2-il)-3-(3,5-difluorofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida;

3-(3,5-difluorofenoxi)-N-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

65 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-[4-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida

o una de sus sales o solvatos.

60

Los compuestos de la invención pueden administrarse en la forma de un pro-fármaco. Un profármaco es un bio-precursor 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 en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1.985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, págs. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1.985);

- 5 b) Un libro de texto de Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen;
- c) H. Bundgaard, Capítulo 5 “Design and Application of Prodrugs”, por H. Bundgaard págs. 113-191 (1.991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1.992);
- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1.988) y
- f) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1.984).

10

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

15 Los ejemplos de pro-fármacos son como sigue. Un éster hidrolizable *in-vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi o un hidroxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o el alcohol precursor. Esteres farmacéuticamente aceptables, adecuados, para carboxi incluyen ésteres [alcoxi C₁-C₆]metílicos, por ejemplo, metoximetilo, ésteres [alcanoil C₁-C₆]oximetílicos, por ejemplo, pivaloiloiximetilo, ésteres ftalidílicos, ésteres [cicloalcoxi C₃-C₈]carboniloxialquílicos C₁-C₆ por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-20 2-onilmetilo y ésteres [alcoxi (C₁₋₆)]carboniloxietílicos.

25 Un éster hidrolizable *in-vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxi, incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cílicos fosforamídicos) y α -acil oxialquil éteres y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *in-vivo* del éster se descomponen para dar el(s) grupo(s) hidroxi precursor(es). Los ejemplos de α -acil oxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen: alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamóilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamóilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

30 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 sea suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido, por ejemplo, con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable, adecuada, de un derivado de benzoxazinona de la invención, que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de 35 sodio o potasio, una sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporcione un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

40 Una característica más de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), como se definió anteriormente o una sal, solvato o profármaco del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

45 Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula (I), como se definió anteriormente, para usar como un medicamento.

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

50 El compuesto se formula convenientemente como una composición farmacéutica para usar de esta forma. Según otro aspecto se proporciona un método para tratar enfermedades mediadas por GLK, especialmente la diabetes, por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o sal o solvato del mismo, a un mamífero con necesidad de dicho tratamiento.

55 Las enfermedades específicas que pueden tratarse mediante un compuesto o composición de la invención incluyen: disminución de la glucosa en sangre en la Diabetes Mellitus tipo 2 sin un riesgo importante de hipoglucemia (y potencial para tratar el tipo 1), dislipemia, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X, tolerancia alterada a la glucosa.

60 Como se trató anteriormente, así el sistema GLK/GLKRP puede describirse como un objetivo potencial de “Diabilidad” (de beneficio tanto en la Diabetes como en la Obesidad). Así, según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales o solvatos, en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento asociado o en la prevención de la diabetes y la obesidad.

65 Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales o solvatos, en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento o la prevención de la obesidad.

Según un aspecto más se proporciona un método para el tratamiento asociado de la obesidad y la diabetes por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o sal o solvato del mismo, a un mamífero con necesidad de dicho tratamiento.

5 Según otro aspecto se proporciona un método para el tratamiento de la obesidad por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o sal o solvato del mismo, a un mamífero con necesidad de dicho tratamiento.

10 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para un uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersibles, jarabes o elixires), para un uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una disolución acuosa u oleosa, estéril, para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o administración intramuscular o como un supositorio para administración rectal).

15 Se prefieren formas farmacéuticas adecuadas para uso oral.

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

20 Excipientes farmacéuticamente aceptables, adecuados, 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; 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 o para modificar su disgregación y la posterior absorción del ingrediente activo en el tubo digestivo o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento y procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

30 Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en 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 cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

35 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, hidroxipropilmelcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o agentes humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietíleno) o productos de condensación de óxido de etíleno con alcoholes alifáticos de cadena larga, 40 por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etíleno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietíleno-sorbitol o productos de condensación de óxido de etíleno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etíleno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietíleno-sorbitol o productos de condensación de óxido de etíleno con ésteres parciales procedentes de ácidos 45 grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietíleno-sorbitán. 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 aspartamo).

50 Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez 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.

55 Los polvos y gránulos dispersibles, 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 ilustran 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.

60 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 cacahuate 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 arábiga o goma de tragacanto, fosfatidas que se encuentran en la naturaleza tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales

con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno-sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

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

10 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.

15 Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de aerosol presurizado, convencional, dispuesto para dispensar el ingrediente activo o como un aerosol que contiene gotitas de sólido finamente dividido 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.

20 Para más información sobre formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial); Pergamon Press 1.990.

25 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a 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 de dosificación individuales contendrán en general de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. Para más información sobre Vías de Administración y Regímenes de Dosificación se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial); Pergamon Press 1.990.

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

35 En el uso de un compuesto de Fórmula (I) para fines terapéuticos o profilácticos se administrará en general a fin de que se reciba una dosis diaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 75 mg por kg de peso corporal, dada si es necesario en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía 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.

40 La elevación de la actividad de GLK descrita en la presente memoria, puede aplicarse como tratamiento exclusivo o asociado a otra u otras sustancias y/o tratamientos para la indicación que se esté tratando. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la 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 la diabetes sacarina, quimioterapia, se pueden incluir la siguientes categorías principales de tratamiento:

- 50 1) Insulina y análogos de insulina;
- 2) Secretagogos de insulina incluyendo sulfonilureas (por ejemplo glibenclamida, glipizida), reguladores de glucosa prandial (por ejemplo repaglinida, nateglinida);
- 55 3) Agentes que mejoran la acción de la incretina (por ejemplo, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV y agonistas de GLP-1);
- 4) Agentes sensibles a la insulina incluyendo agonistas de PPARgamma (por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona) y agentes con actividad PPARalfa y gamma asociadas;
- 60 5) Agentes que modulan el equilibrio hepático de la glucosa (por ejemplo, metformina, inhibidores de la fructosa 1,6, bisfosfatasa, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la glucógeno-sintasa-cinasa);
- 65 6) Agentes destinados a reducir la absorción de la glucosa procedente del intestino (por ejemplo acarbosa);
- 7) Agentes que impiden la reabsorción renal de la glucosa (inhibidores de SGLT);

ES 2 322 709 T3

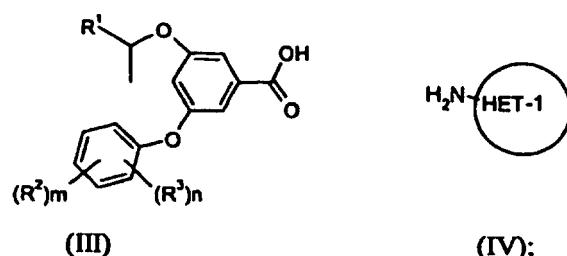
- 8) Agentes destinados a tratar las complicaciones de una hiperglucemia prolongada (por ejemplo, inhibidores de la aldosa reductasa);
- 9) Agentes anti-obesidad (por ejemplo sibutramina y orlistat);
- 5 10) Agentes anti-dislipemia tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ej., estatinas); agonistas de PPAR α (fibratos, por ej., gemfibrozil); secuestrantes de ácido biliar (colestiramina); inhibidores de la absorción del colesterol (estanoles vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de la absorción de ácido biliar (IBATi) y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);
- 10 11) Agentes antihipertensores tales como, bloqueantes β (por ej., atenolol, inderal); inhibidores de ACE (por ej., lisinopril); Antagonistas de calcio (por ej., nifedipina); Antagonistas de los receptores de angiotensina (por ej., candesartán), antagonistas α y agentes diuréticos (por ej., furosemida, benziazida);
- 15 12) Moduladores de hemostasis tales como, antitrombóticos, activadores de fibrinolisis y agentes antiplaquetas; antagonistas de trombina; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor VIIa); agentes antiplaquetas (por ej., aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina;
- 20 13) Agentes que antagonizan las acciones del glucagón y
- 14) Agentes anti-inflamatorios tales como fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (por ej., aspirina) y agentes anti-inflamatorios esteroideos (por ej., cortisona).

25 Según otro aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos individuales producidos como productos finales en los Ejemplos expuestos más adelante y sus sales o solvatos.

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 estructuralmente relacionados. 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, 1.991.

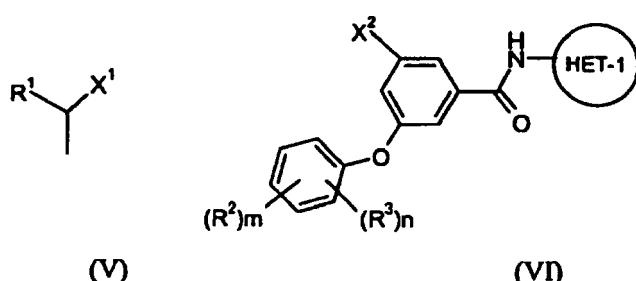
30 35 Los procedimientos para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) se proporcionan como una característica adicional de la invención. Así, según un aspecto más de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que comprende un procedimiento a) a d) (en el que las variables son como se definió anteriormente para compuestos de Fórmula (I) a menos que se defina de otro modo):

40 (a) reacción de un ácido de Fórmula (III) o derivado activado del mismo con un compuesto de Fórmula (IV),



o

55 (b) reacción de un compuesto de Fórmula (V) con un compuesto de Fórmula (VI),



en el que X¹ es un grupo saliente y X² es un grupo hidroxilo o X¹ es un grupo hidroxilo y X² es un grupo saliente;

- ii) eliminar todo grupo protector y/o
- iii) formar una sal o un solvato del mismo.

5 Los grupos salientes adecuados X^1 a X^5 para los procedimientos b) a d) son todo grupo saliente conocido en la técnica para estos tipos de reacciones, por ejemplo halo, alcoxi, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi o un grupo (tal como un grupo hidroxi) que se puede convertir en un grupo saliente (tal como un grupo oxitifenilfosfonio) *in situ*.

10 Los compuestos de Fórmulas (III) a (XII) están comercialmente disponibles o son conocidos en la técnica o se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, como se muestra, por ejemplo, en los Ejemplos que se adjuntan. Para más información sobre procedimientos para preparar dichos compuestos, nos referimos a nuestras publicaciones de patente internacional PCT WO 03/000267, WO 03/015774 y WO 03/000262 y referencias en la 15 mismas. En general se apreciará que cualquier enlace aril-O o alquil-O se puede formar por sustitución nucleófila o procesos catalizados por metal, opcionalmente en presencia de una base adecuada.

20 Ejemplos de conversiones de un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I), bien conocido para los expertos en la materia, incluyen interconversiones de grupos funcionales tales como: hidrólisis, hidrogenación, hidrogenolisis, oxidación o reducción y/u otra funcionalización por reacciones clásicas tales como acoplamiento de 25 amida o catalizado por metal o reacciones nucleófilas de desplazamiento;

25 Las condiciones de reacción específicas para las reacciones anteriores son como sigue, en las que cuando P^1 es un grupo protector P^1 es preferiblemente alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo:

30 Procedimiento a)- las reacciones de acoplamiento de grupos amino con ácidos carboxílicos para formar una amida son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo,

- (i) usar una reacción de acoplamiento apropiada, tal como una reacción de acoplamiento de carbodiimida realizada con EDAC (hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida) en presencia de dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM), cloroformo o dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente o
- (ii) reacción en que el grupo carboxílico se activa a cloruro de ácido por reacción con cloruro de oxalilo en presencia de un disolvente adecuado tal como DCM. Se puede hacer reaccionar después el cloruro de ácido con un compuesto de Fórmula (IV) en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, en un disolvente adecuado tal como cloroformo o DCM a una temperatura entre 0°C y 80°C.

35 Procedimiento b)- se pueden hacer reaccionar juntos compuestos de Fórmula (V) y (VI) en un disolvente adecuado, tal como DMF o tetrahidrofuran (THF), con una base tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio, a una temperatura en el intervalo de 0 a 200°C, usando opcionalmente calentamiento en microondas o catálisis metálica tal como: acetato de paladio (II), paladio sobre carbono, acetato de cobre (II) o yoduro de cobre (I); alternativamente, se pueden hacer reaccionar juntos compuestos de Fórmula (V) y (VI) en un disolvente adecuado, tal como THF o DCM, con una fosfina adecuada tal como trifenilfosfina y azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo; el procedimiento b) también se podía realizar usando un precursor para el éster de Fórmula (VII) tal como un aril-nitrilo o derivado de trifluorometilo, seguido por conversión en un ácido carboxílico y formación de amida, como se describió previamente;

40 Procedimiento c)- se pueden hacer reaccionar juntos compuestos de Fórmula (VIII) y (IX), en un disolvente adecuado, tal como DMF o THF, con una base tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio, a una temperatura en el intervalo de 0 a 200°C, usando opcionalmente calentamiento en microondas o catálisis metálica tal como: acetato de paladio (II), paladio sobre carbono, acetato de cobre (II) o yoduro de cobre (I); el procedimiento c) también se podía realizar usando un precursor para el éster de fórmula (X) tal como un aril-nitrilo o derivado de trifluorometilo, seguido por conversión en un ácido carboxílico y formación de amida, como se describió previamente;

45 Procedimiento d)- se puede realizar la reacción de un compuesto de Fórmula (XI) con un compuesto de Fórmula (XII) en un disolvente polar, tal como DMF o un disolvente no polar tal como THF con una base fuerte, tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio a una temperatura entre 0 y 200°C, usando opcionalmente calentamiento en microondas o catálisis metálica, tal como acetato de paladio (II), paladio sobre carbono, acetato de cobre (II) o yoduro de cobre (I).

50 Se cree que algunos compuestos intermedios de fórmula (III), (VI), (VII), (IX) y/u (XI) son nuevos y comprenden un aspecto independiente de la invención.

55 Se cree que algunos compuestos intermedios de fórmula (III), (IX) y/u (XI) en los que R^1 es metoximetilo son nuevos y comprenden un aspecto independiente de la invención.

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

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

15 Un grupo protector de carboxi puede ser el resto de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o de un silanol formador de éster (conteniendo dicho alcohol o silanol preferiblemente 1-20 átomos de carbono). Ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo (C1-12) de cadena lineal o ramificada (p.ej., isopropilo, 1-butilo); grupos alcoxi (inferior)-alquilo inferior (por ej., metoximetilo, etoximetilo, isobutoximetilo); grupos aciloxi alifático (inferior)-alquilo inferior (por ej., acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo); grupos alcoxicarboniloxi (inferior)-alquilo inferior (por ej., 1-metoxicarboniloxietilo, 1-etoxicarboniloxietilo); grupos aril-alquilo inferior (por ej., p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, benzhidrilo y ftalidilo); grupos tri(alquil inferior)sililo (por ej., trimetilsililo y t-butildimetilsililo); grupos tri(alquil inferior)silil-alquilo inferior (por ej., trimetilsililetilo) y grupos alquenilo (C2-6) (p.ej., alilo y viniletilo).

20 Los métodos particularmente apropiados para la retirada de grupos protectores de carboxilo incluyen, por ejemplo, la hidrólisis catalizada por ácido, metal o de manera enzimática.

25 Ejemplos de grupos protectores de hidroxi incluyen grupos alquenilo inferior (por ej., alilo); grupos alcanoilo inferior (por ej., acetilo); grupos alcoxicarbonilo inferior (por ej., t-butoxicarbonilo); grupos (alquenil inferior)oxicarbonilo (por ej., aliloxicarbonilo); grupos aril(alcoxi inferior)carbonilo (por ej., benzoiloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri(alquil inferior)arilsililo (por ej., trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo); grupos aril(alquilo inferior) (por ej., bencilo) y grupos triaril-alquilo inferior (por ej., trifenilmetilo).

30 Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen formilo, grupos aralquilo (por ej., bencilo y bencilo sustituido, por ej., p-metoxibencilo, nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo); grupos di-p-anisilmetilo y furilmethyl; grupos alcoxicarbonilo inferior (por ej., t-butoxicarbonilo); grupos (alquenil inferior)oxicarbonilo (por ej., aliloxicarbonilo); grupos aril-(alcoxi inferior)carbonilo (por ej., benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo); grupos trialquilsililo (por ej., trimetilsililo y t-butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ej., metilideno); grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

35 40 Los métodos apropiados para la retirada de grupos protectores de hidroxi y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, base, metal o de manera enzimática o de manera fotolítica para grupos tales como o-nitrobenciloxicarbonilo o con iones flúor para grupos sililo.

45 Ejemplos de grupos protectores para grupos amida incluyen aralcoximetilo (por ej., benciloximetilo y benciloximetilo sustituido); alcoximetilo (por ej., metoximetilo y trimetilsililetoximetilo); trialquil/arilsililo (por ej., trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo); tri alquil/arilsiloximetilo (por ej., 1-butildimetilsiloximetilo, t-butildifenilsiloximetilo); 4-alcoxifenilo (por ej., 4-metoxifenilo); 2,4-di(alcoxi)fenilo (por ej., 2,4-dimetoxifenilo); 4-alcoxibencilo (por ej., 4-metoxibencilo); 2,4-di(alcoxi)bencilo (por ej., 2,4-di(metoxi)bencilo) y alqu-1-enilo (por ej., alilo, but-1-enilo y vinilo sustituido, por ej., 2-fenilvinilo).

50 55 Pueden introducirse grupos aralcoximetilo en el grupo amida haciendo reaccionar el último grupo con el cloruro de aralcoximetilo apropiado y retirándolos por hidrogenación catalítica. Pueden introducirse grupos alcoximetilo, trialquil/arilsililo y trialquil/siloximetilo haciendo reaccionar la amida con el cloruro apropiado y retirándolos con ácido o en el caso de los grupos que contienen sililo, iones flúor. Los grupos alcoxifenilo y alcoxibencilo se introducen convenientemente por arilación o alquilación con un haluro apropiado y se retiran por oxidación con nitrato de amonio cérico. Finalmente, los grupos alqu-1-enilo pueden introducirse haciendo reaccionar la amida con el aldehído apropiado y retirándolos con ácido.

60 65 Los siguientes ejemplos son para fines de ilustración y no se desea que limiten el alcance de esta solicitud. Cada compuesto ilustrado 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 giratoria al vacío y los procedimientos del tratamiento final se llevaron a cabo después de retirar los sólidos residuales tales como agentes de secado por filtración;
- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es en el intervalo de 18-25°C y en una atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;

ES 2 322 709 T3

- (iii) los rendimientos se proporcionan sólo para ilustrar y no son necesariamente lo máximo que se puede conseguir;
- 5 (iv) las estructuras de los productos finales de la Fórmula (I) se confirmaron por resonancia magnética nuclear (RMN) (generalmente del protón) con una intensidad de campo (para el protón) de 300 ó 400 MHz y técnicas espectrales de masas; los valores de los desplazamientos químicos de la resonancia magnética de protones se midieron en la escala delta y las multiplicidades de los picos se muestran como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; a, ancho; c, cuadruplete, quin, quintuplete;
- 10 (v) los intermedios generalmente no se caracterizaron totalmente y la pureza se evaluó (por sus siglas en inglés) por cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), infra-rojo (IR) o análisis RMN y
- 15 (vi) Cartuchos Biotage se refiere a cartuchos de sílice pre-empaquetados (de 40 g hasta 400 g), eluidos usando una bomba de biotage y un sistema recolector de fracciones; Biotage R.U. Ltd, Hertford, Herts, R.U.

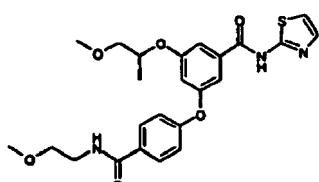
Abreviaturas

- 20 DCM diclorometano;
- DEAD azodicarboxilato de dietilo
- 25 DIAD azodicarboxilato de diisopropilo;
- DIPEA N,N-Diisopropiletilamina;
- DMSO dimetilsulfóxido;
- 30 DMA dimetilacetamida;
- DMF dimetilformamida;
- 35 EDAC Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida;
- HATU Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
- HPLC cromatografía líquida de alta presión;
- 40 HPMC Hidroxipropilmetylcelulosa;
- LCMS cromatografía líquida/espectroscopía de masas;
- 45 RMN espectroscopía de resonancia magnética nuclear;
- TA temperatura ambiente;
- THF tetrahidrofurano.

50 Todos los nombres de los compuestos se dedujeron usando el paquete informático ACD NAME.

Ejemplo 1

55 3-*{[(2-Metoxietil)amino]carbonil}fenoxi*-5-(2-(1*S*)-metoxi-(1-metiletil)oxi)-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



60 65 A una suspensión de ácido 4-({3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino) carbonil] fenil}oxi) benzoico (107 mg), HATU (122 mg) y 2-metoxietilamina (38 mg) en DMF (2 ml), se añadió DIPEA (0,11 ml) y se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 1 hora. Se añadió agua (30 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de

ES 2 322 709 T3

etilo (3 x 15 ml). Se lavaron con salmuera los extractos orgánicos combinados, se secó (MgSO_4) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice con acetato de etilo como eluyente, para dar el compuesto deseado (63 mg).

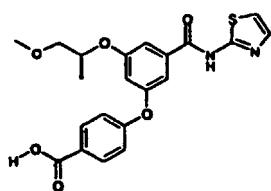
5 RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,3 (s, 6H); 3,4-3,5 (m, 6H); 4,7-4,8 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,9 (d, 2H); 8,45 (s, 1H); m/z 486 ($\text{M}+\text{H}^+$)

De una manera similar a la descrita anteriormente, también se prepararon los Ejemplos 1a-1c:-

Ejemplo	Estructura	m/z	RMN
1a		508 ($\text{M}+\text{H}^+$)	RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,3 (s, 3H); 3,4-3,5 (d, 2H); 4,45 (d, 2H); 4,7-4,8 (m, 1H); 6,85 (m, 3H); 7,1 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,95 (d, 2H); 8,95 (t, 1H)
1b		468 ($\text{M}+\text{H}^+$)	RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 3H); 2,2-2,3 (m, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,0 (m, 2H); 4,3 (m, 2H); 4,8 (m, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,25 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,65 (d, 2H); 12,6 (s, 1H)
1c		511 ($\text{M}+\text{H}^+$)	RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 3H); 2,2 (s, 3H); 2,3 (m, 4H); 3,3 (s, 3H); 3,4-3,6 (m, 6H); 4,8 (m, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,25 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,65 (d, 2H); 12,6 (s, 1H)

El ácido requerido para el Ejemplo 1 se preparó como se describe a continuación:

40 Ácido 4-((3-{{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoico

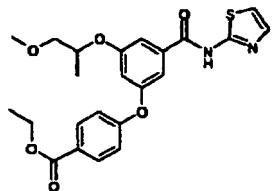


55 Se añadió una disolución de 4-((3-{{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoato de etilo (334 mg) en THF (10 ml) a una disolución de hidróxido de litio monohidratado (82 mg) en agua (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 16 horas y se retiró el THF a vacío. Se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico 1 M (1,83 ml) y se separó por filtración el precipitado sólido, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto deseado (268 mg).

60 RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,7-4,8 (m, 1H); 6,9 (t, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,95 (d, 2H); 12,75 (s, 1H); m/z 429 ($\text{M}+\text{H}^+$)

4-{{(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoato de etilo

5



10

Se agitó una disolución de 3-hidroxi-5-{{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (1,0 g), ácido 4-etoxicarbonilfenilborónico (1,18 g), acetato de cobre (II) (1,19 g), trietilamina (2,25 ml) y tamices moleculares de 4A recién activados (4 g) en DCM (50 ml), a temperatura normal y en atmósfera normal durante 2 días. Se filtró la mezcla de reacción por tierra de diatomeas, se lavó con DCM (2x10 ml), se retiró el DCM a vacío y se repartió el aceite residual entre acetato de etilo (75 ml) y ácido clorhídrico 1 M (30 ml). Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó secuencialmente con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice con acetato de etilo al 30% en isohexano como eluyente para dar el compuesto deseado (700 mg).

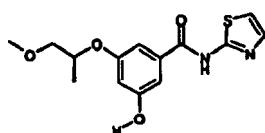
20

RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,3 (d, 3H); 1,4 (t, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5-3,6 (m, 2H); 4,35 (c, 2H); 4,5-4,6 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,0 (d, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 8,05 (d, 2H); m/z 457 ($M+H$)⁺

25

3-Hidroxi-5-{{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

30



Se agitó una disolución de 3-{{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{{(2-metilfenil)metil}oxi}-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (6,9 g) y tioanisol (10 ml) en ácido trifluoroacético (65 ml), a temperatura normal, durante 16 horas. Se retiró el ácido trifluoroacético a vacío y se repartió el aceite residual entre acetato de etilo (75 ml) y disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (200 ml). Se separó la capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice con acetato de etilo al 50% en isohexano como eluyente, para dar el compuesto deseado (4,6 g).

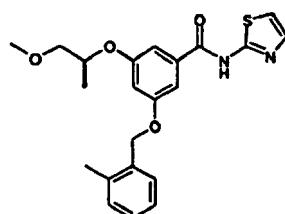
40

RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,3 (d, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5-3,6 (m, 2H); 4,5-4,6 (m, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); m/z 309 ($M+H$)⁺

45

3-{{(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{{(2-metilfenil)metil}oxi}-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

50

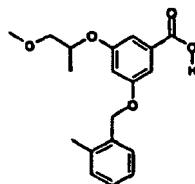


55

A una disolución de ácido 3-{{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{{(2-metilfenil)metil}oxi}benzoico (9,55 g) en DCM (140 ml), se añadió cloruro de oxalilo (2,83 ml), seguido por DMF (1 gota) y se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 16 horas. Se retiraron el DCM y el cloruro de oxalilo en exceso, a vacío, se disolvió el aceite residual en DCM (25 ml) y se añadió a una disolución de 2-aminotiazol (2,84 g) y trietilamina (7,88 ml) en DCM (75 ml) a 0-5°C y se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 4 horas. Se retiraron el DCM y la trietilamina en exceso, a vacío, se repartió el aceite residual entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 1 M (100 ml). Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre alúmina con acetato de etilo como eluyente, para dar el compuesto deseado (11,0 g).

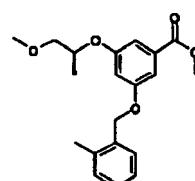
65

RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,3 (d, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5-3,6 (m, 2H); 4,55-4,6 (m, 1H); 5,0 (s, 2H); 6,8 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,25 (m, 5H); 7,4 (d, 1H); m/z 413 ($M+H$)⁺

*Ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(2-metilfenil)metil]oxi]benzoico*

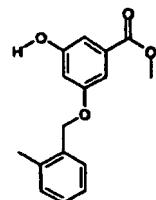
Se añadió una disolución de 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(2-metilfenil)metil]oxi]benzoato de metilo (10,65 g) en THF (200 ml) y metanol (50 ml) a una disolución de hidróxido de litio monohidratado (6,0 g) en agua (100 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 16 horas y se retiró el THF y metanol a vacío. Se acidificó la capa acuosa a pH 1 con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron con salmuera los extractos orgánicos combinados, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar el compuesto deseado (9,55 g).

20 m/z 329 ($M-H$)⁻

*3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(2-metilfenil)metil]oxi]benzoato de metilo*

Se enfrió una suspensión agitada de 3-hidroxi-5-[(2-metilfenil)metil]oxi]benzoato de metilo (15,3 g) y trifenilfosfina soportada en polímero (39,2 g), en DCM seco (900 ml), en un baño de hielo y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (11,88 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a 0-5°C, durante 30 minutos y se añadió gota a gota (R)-1-metoxi-propan-2-ol. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal, durante 16 horas, se filtró por tierra de diatomeas y se evaporó el DCM a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice con acetato de etilo al 10% en isohexano como eluyente, para dar el compuesto deseado (10,7 g).

40 RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,3 (d, 3H); 2,4 (s, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5-3,6 (m, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,55-4,6 (m, 1H); 5,0 (s, 2H); 6,8 (s, 1H); 7,25 (m, 5H); 7,4 (d, 1H)

3-Hidroxi-5-[(2-metilfenil)metil]oxi]benzoato de metilo

A una disolución de 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (50 g; 0,30 moles) en DMF (500 ml), a 0°C, se añadió hidruro de sodio (10,8 g; 0,27 moles) en pequeñas porciones, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 10°C. 55 Se permitió que se calentara la reacción a 15°C y se agitó durante 20 minutos. Se dejó enfriar la mezcla a 0°C y se añadió una disolución de bromuro de 2-metilbencilo (36 ml; 0,27 moles) en DMF (50 ml), durante 30 minutos. Se calentó la reacción a temperatura normal y se concentró a vacío, se repartió el aceite residual entre acetato de etilo (500 ml) y agua (250 ml), se separó la capa de acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en isohexano para dar el compuesto deseado (21,9 g).

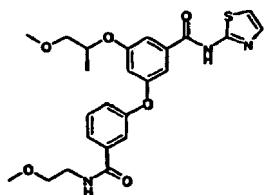
60 RMN de 1H δ ($CDCl_3$) 2,39 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 5,02 (s, 2H); 5,61 (s, 1H); 6,69 (t, 1H); 7,15-7,42 (m, 6H)

Ejemplo 2

3-(3-*{[(2-Metoxietil)amino]carbonil}fenoxi*)-5-*[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida*

5

10



15

A una suspensión de ácido 3-*{[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida* benzoico (107 mg), *HATU* (122 mg) y 2-metoxietilamina (38 mg) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (0,11 ml) y se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 1 hora. Se añadió agua (30 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron con salmuera los extractos orgánicos combinados, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice con acetato de etilo como eluyente, para dar el compuesto deseado (85 mg).

RMN de 1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,3 (s, 3H); 3,4-3,5 (m, 6H); 4,7-4,8 (m, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,2-7,25 (m, 3H); 7,55 (m, 4H); 7,7 (d, 1H); 8,55 (t, 1H); 12,6 (s, 1H); m/z 486 ($M+H$)⁺

25

De una manera similar, también se preparó el Ejemplo 2a:-

30

35

40

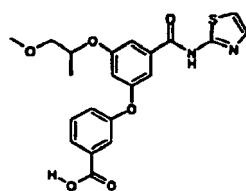
Ejemplo	Estructura	m/z	RMN
2a		508 ($M+H$) ⁺	RMN de 1H δ (d_6 -DMSO): 1,25 (d, 3H); 3,3 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,45 (d, 2H); 4,7-4,8 (m, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,85 (s, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,6 (s, 1H); 7,75 (d, 2H); 9,0 (t, 1H)

El ácido requerido para el Ejemplo 2 se preparó como se describe a continuación:

Ácido 3-*{[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida* benzoico

50

55



Se añadió una disolución de 3-*{[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida* benzoato de etilo (319 mg) en THF (10 ml) a una disolución de hidróxido de litio monohidratado (78 mg) en agua (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 16 horas y se retiró el THF a vacío. Se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico 1 M (1,75 ml), se separó por filtración el precipitado sólido, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto deseado (283 mg).

RMN de 1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,7-4,8 (m, 1H); 6,85 (t, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,35 (dd, 1H); 7,55 (m, 4H); 7,75 (d, 1H); m/z 429 ($M+H$)⁺

3-((3-{{(1S)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoato de etilo



15 Se agitó una disolución de 3-hidroxi-5-{{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (1,0 g), ácido 3-etoxicarbonilfenilborónico (1,18 g), acetato de cobre (II) (1,19 g), trietilamina (2,25 ml) y tamices moleculares de 4A recién activados (4 g) en DCM (50 ml), a temperatura normal y en atmósfera normal, durante 2 días. Se filtró la mezcla de reacción por tierra de diatomeas, se lavó con DCM (2 x 10 ml), se retiró el DCM a vacío y se repartió el aceite residual entre acetato de etilo (75 ml) y ácido clorhídrico 1 M (30 ml). Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó secuencialmente con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30% en isohexano), para dar el éster deseado (680 mg).

20 25 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,3 (d, 3H); 1,4 (t, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5-3,6 (m, 2H); 4,35 (c, 2H); 4,5-4,6 (m, 1H); 6,8 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,3 (d, 1H); 7,4 (t, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 11,6 (s, 1H); m/z 457 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

30 La síntesis de 3-hidroxi-5-{{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida se describió anteriormente en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

35 3-((1S)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi)-5-{{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenoxi}-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



50 A una suspensión de ácido 4-{{(3-{{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{{(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino}carbonil}fenil}oxi)benzoico (212 mg), HATU (400 mg) y *N*-metilpiperazina (105 mg) en DMF (10 ml), se añadió DIPEA (0,35 ml) y se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 24 horas. Se añadió agua (30 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron con salmuera los extractos orgánicos combinados, se secó (MgSO_4) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-50% en acetato de etilo para dar el compuesto deseado (130 mg).

55 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,32 (d, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,43 (m, 4H); 3,41 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,6-3,8 (m, 4H); 3,82 (s, 3H); 4,59 (m, 1H); 6,78 (m, 2H); 7,05 (t, 3 H); 7,22 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 8,30 (s a, 1H); m/z 508 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

60

65

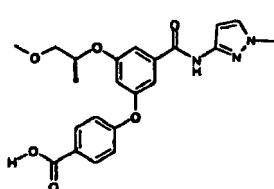
ES 2 322 709 T3

De una manera similar a la descrita anteriormente, también se prepararon los Ejemplos 3a-3d:-

Ejemplo	Estructura	m/z	RMN
3a		495 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (CDCl ₃): 1,31 (d, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,46-3,61 (m, 2H); 3,62-3,77 (m, 8H); 3,81 (s, 3H); 4,60 (m, 1H); 6,78 (m, 2H); 7,02 (s, 1H); 7,07 (m, 2H); 7,22 (m, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 8,31 (s a, 1H)
3b		464 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (CDCl ₃): 1,30 (d, 3H); 2,38 (m, 2H); 3,39 (s, 3H); 3,48-3,60 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,20-4,40 (m, 4H); 4,58 (m, 1H); 6,78 (m, 2H); 7,00 (d, 2H); 7,08 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,63 (d, 2H); 8,72 (s, 1H)
3c		479 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (CDCl ₃): 1,33 (d, 3H); 1,94 (m, 4H); 3,40 (s, 3H); 3,52 (m, 4H); 3,65 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,58 (m, 1H); 6,78 (m, 2H); 7,03 (d, 2H); 7,09 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,54 (d, 2H); 8,38 (s a, 1H)
3d		505 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (CDCl ₃): 1,32 (d, 3H); 1,52 (m, 4H); 1,88 (m, 4H); 3,40 (s, 3H); 3,45-3,60 (m, 2H); 3,80 (s, 2H); 4,25 (m, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,70 (m, 1H); 6,79 (m, 2H); 7,02 (d, 2H); 7,10 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,58 (d, 2H); 8,38 (s, 1H)

El ácido requerido para el Ejemplo 3 se preparó como se describe a continuación:

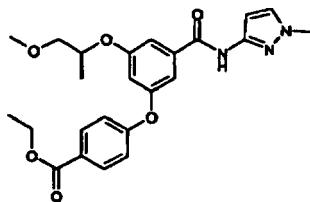
Ácido 4-[(3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]carbonil]fenil)oxi]benzoico



Se añadió una disolución de 4-[(3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]carbonil]fenil)oxi]benzoato de etilo (5,45 g) en THF (200 ml) a una disolución de hidróxido de litio monohidratado (2,52 g) en agua (100 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 48 horas y se retiró el THF a vacío. Se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico 1 M (60 ml) y se separó por filtración el precipitado sólido, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el ácido deseado (5 g).

RMN de ¹H δ (d₆-DMSO): 1,22 (d, 3H); 3,26 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,71 (m, 1H); 6,51 (m, 1H); 6,84 (m, 1H); 7,08 (d, 2H); 7,24 (m, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,57 (m, 1H); 7,95 (d, 2H); 10,84 (s a, 1H); 12,80 (s a, 1H); m/z 426 (M+H)⁺

4-[(3-[(1S)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]carbonil]fenil)oxi]benzoato de etilo



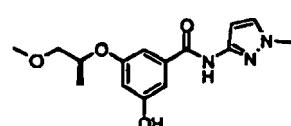
10

Se agitó una disolución de 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida (10,0 g), ácido 4-etoxicarbonilfenilborónico (9,4 g), acetato de cobre (II) (9 g), trietilamina (23 ml) y tamices moleculares de 4 Å recién activados (36 g) en DCM (500 ml), a temperatura normal y en atmósfera normal, durante 2 dí as. Se filtró la mezcla de reacción por celite, se lavó con DCM (2 x 50 ml), se retiró el DCM a vacío y se repartió el aceite residual entre acetato de etilo (500 ml) y ácido clorhídrico 1 M (200 ml). Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó secuencialmente con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50-100% en isohexano, para dar el compuesto deseado (5,47 g).

20 RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,3 (m, 3H); 1,41 (t, 3H); 3,39 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,38 (c, 2H); 4,58 (m, 1H); 6,79 (m, 2H); 7,01-7,1 (m, 3H); 7,26 (m, 2H); 8,01 (m, 2H); 8,61 (s a, 1H); m/z 454 ($M+H$)⁺

3-Hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida

25



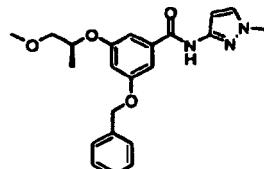
30

A una disolución de 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[(fenilmethyl)oxi]benzamida (7,07 g) en THF (50 ml) y metanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10% (727 mg), como una suspensión en THF (1 ml) y metanol (1 ml). Se puso la mezcla a vacío y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 70 horas. Se filtró la mezcla por tierra de diatomeas y se lavó la tierra de diatomeas con metanol (2 x 100 ml), seguido por evaporación a vacío. Se disolvieron los residuos en acetato de etilo (10 ml), se trató con isohexano (40 ml), se separó por filtración el sólido y se lavó con isohexano (50 ml) para proporcionar el compuesto deseado (5,17 g), que se usó sin más purificación.

40 RMN de 1H δ (d_6 -DMSO): 1,22 (d, 3H); 3,28 (s, 3H, oscurecido por agua); 3,38-3,53 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,65 (m, 1H); 6,44 (m, 1H); 6,54 (m, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,57 (m, 1H); 9,63 (s a, 1H); 10,60 (s, 1H); m/z 306 ($M+H$)⁺, 304 ($M-H$)⁻

3-[(1S)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[(fenilmethyl)oxi]benzamida

45



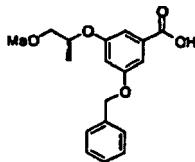
50

55 Se dejó enfriar una disolución de ácido 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(fenilmethyl)oxi]benzoico (8,73 g) en DCM (150 ml), a 0°C. Se añadió lentamente con agitación cloruro de oxalilo (4,81 ml) y DMF (0,15 ml). Se permitió que la mezcla se calentara a temperatura normal y se agitó durante 16 horas, a continuación se retiraron los compuestos orgánicos a vacío, los residuos formaron azeotropo con tolueno (75 ml). Se disolvió el material bruto en DCM (75 ml) y se añadió lentamente a una suspensión agitada de 1-metil-1H-pirazol-3-amino (3,35 g) y DIPEA (14,4 ml) en DCM (75 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 18 horas, antes de que se evaporaran los compuestos orgánicos a vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 ml). Se lavaron los compuestos orgánicos con ácido clorhídrico acuoso 1 M (100 ml) y salmuera (50 ml) y se secó ($MgSO_4$), antes de evaporación a vacío, para dar material bruto. Esto se cromatógrafió sobre una columna de SiO_2 de 200 g Biotage Flash 75 (eluyendo con acetato de etilo al 30 a 90% en isohexano) y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto deseado (7,07 g).

60 RMN de 1H δ (d_6 -DMSO): 1,23 (d, 3H); 3,28 (s, 3H, oscurecido por agua); 3,40-3,52 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,70 (m, 1H); 5,03 (s, 2H); 6,56 (m, 1H); 6,71 (m, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,24 (s, 1H); 7,32-7,47 (m a, 5H); 7,58 (m, 1H); 10,73 (s, 1H); m/z 396 ($M+H$)⁺.

Ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[[fenilmetil]oxi]benzoico

5



10 Se trató una disolución de 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[[fenilmetil]oxi]benzoato de metilo (77,4 mmoles) en una mezcla de THF (232 ml) y metanol (232 ml), con una disolución de hidróxido de sodio 2 M (232 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas, a temperatura normal. Se diluyó la disolución resultante con agua (250 ml) y la mayor parte del disolvente orgánico se eliminó a vacío. Se lavó la suspensión resultante con dietil éter (3 x 200 ml) y se desecharon los lavados de los compuestos orgánicos. Se acidificó la disolución acuosa resultante a pH 4 con disolución de ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se combinaron los extractos, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar el compuesto deseado (rendimiento del 99%).

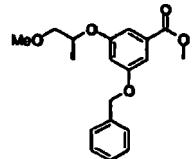
15

15 RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,20 (d, 3H); 3,46 (m, 2H); 4,64 (m, 1H); 5,15 (s, 2H); 6,83 (t app, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,30-7,49 (m, 5H); 12,67 (s a, 1H)

20

3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[[fenilmetil]oxi]benzoato de metilo

25



30 A una disolución de 3-hidroxi-5-[[fenilmetil]oxi]benzoato de metilo (77,4 mmoles) en THF se añadió trifenilfosfina soportada sobre polímero (51,7g de 3 mmoles/g carga, 155 mmoles) y (*R*)-(-)-1-metoxi-2-propanol (102 mmoles). Se protegió la disolución agitada con argón y se dejó enfriar en un baño de hielo. Se añadió una disolución de DIAD (116 mmoles), gota a gota, mediante jeringa, durante 10 minutos. Se agitó la disolución durante 20 minutos y se filtró, lavando el residuo con THF (500 ml). Se combinaron el líquido filtrado y los lavados y se evaporó para dar el compuesto deseado, que se usó sin más purificación.

35

RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 3,26 (s, 3H); 3,44 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,63 (m, 1H); 5,14 (s, 2H); 6,85 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,30-7,47 (m, 5H)

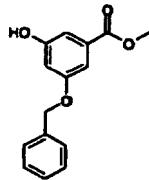
40

El espectro RMN de ^1H también contenía señales consecuentes con una pequeña cantidad de 1,2-dicarboxilato de bis(1-metiletil)hidrazina.

3-Hidroxi-5-[[fenilmetil]oxi]benzoato de metilo

45

50



55 A una disolución agitada de 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (5,95 moles) en DMF (6 l) se añadió carbonato de potasio (9 moles) y se agitó la suspensión a temperatura normal en argón. A esto se añadió bromuro de bencilo (8,42 moles), lentamente, durante 1 hora, con una ligera temperatura exotérmica y se agitó la mezcla de reacción durante la noche, a temperatura normal. Se enfrió rápidamente la reacción, con cuidado, con disolución de cloruro de amonio (5 l) seguido por agua (35 l). Se extrajo la suspensión acuosa con DCM (1 x 3 l y 2 x 5 l). Se lavaron los extractos combinados con agua (10 l) y se secó durante la noche (MgSO_4). Se evaporó la disolución a vacío y se cromatógrafió el producto bruto en 3 lotes (columna de desorción súbita, 3 x 2 kg de sílice, eluyendo con un gradiente que consistía en hexano con DCM al 10%, un DCM neto, a DCM con acetato de etilo al 50%) para eliminar el material de partida. Se cromatógrafió además el eluyente bruto en lotes de 175 g (HPLC Amicon, 5 kg de sílice de fase normal, eluyendo con isohexano con 20% v/v de acetato de etilo) para dar el compuesto deseado (rendimiento del 21%).

65

RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 3,8 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 6,65 (m, 1 H); 7,0 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,3-7,5 (m, 5H); 9,85 (s a, 1H)

Ejemplo 4

Procedimiento General para la Preparación de Sulfonamidas Halogenadas

- 5 A una disolución de la amina apropiada (1,8 mmoles) en DCM (2 ml), se añadió el cloruro de sulfonilo (0,72 mmoles) en DCM (2 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 18 horas. Se trató la mezcla con ácido clorhídrico acuoso 1 M (4 ml) y se separaron los compuestos orgánicos. La evaporación a vacío dio la fluorosulfonamida bruta que se usó sin más purificación.
- 10 A una disolución de la fluorosulfonamida bruta (7,2 mmoles) en acetonitrilo (3 ml), se añadió 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (0,36 mmoles) y carbonato de potasio (1,8 mmoles). Se calentó la mezcla a 170°C en un “Smith Creator Microwave” durante 100 minutos, antes de que se filtrara y se evaporaron los compuestos orgánicos resultantes, a vacío. Después se chromatografiaron los residuos en un cartucho Redisep (12 g, SiO₂) usando un sistema de cromatografía Isco Optix, eluyendo con acetato de etilo al 30 a 100% en 15 isohexano y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto deseado.

Los Ejemplos 4a-4d se sintetizaron usando la preparación genérica descrita anteriormente:

Ejemplo	Estructura	m/z	RMN
4a		523; 525 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,24 (d, 3H); 2,65 (s, 6H); 3,27 (s, 3H, oscurecido por agua); 3,42-3,54 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,72-4,81 (m, 1H); 6,55 (m, 1H); 6,93 (m, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,91 (m, 1H); 10,84 (s, 1H)
4b		537, 539 (M+H) ⁺ 535, 537 (M-H) ⁻	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,95 (d, 6H); 1,23 (d, 3H); 3,27 (s, 3H, oscurecido por agua); 3,27 (m, 1H, oscurecido por agua); 3,42-3,53 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,75 (m, 1H); 6,54 (m, 1H); 6,89 (m, 1H); 7,21 (s, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,57 (m, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,95 (d, 1H); 10,84 (s, 1H)
4c		553, 555 (M+H) ⁺ 551, 553 (M-H) ⁻	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,23 (d, 3H); 2,96 (m, 2H); 3,09 (m, 2H); 3,14 (s, 3H); 3,28 (s, 3H, oscurecido por agua); 3,48 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,75 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,17-7,24 (m, 2H); 7,46 (m, 1H); 7,57 (m, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,96 (m, 1H); 10,84 (s, 1H)
4d ^s		578; 580 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,24 (d, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,35 (t, 4H); 2,94 (m, 4H); 3,28 (s, 3H, oscurecido por agua); 3,42-3,53 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,76 (m, 1H); 6,54 (m, 1H); 6,93 (m, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,69 (dd, 1H); 7,90 (m, 1H); 10,84 (s, 1H)

^sLa sulfonamida requisito para este ejemplo se preparó usando una relación 1:1 de amina : cloruro de sulfonilo y se aisló por tratamiento con hidróxido de sodio acuoso 1 M.

- 60 La síntesis de 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describe en el Ejemplo 3 anterior.

Ejemplo 5

Procedimiento General para la Preparación de Sulfonamidas

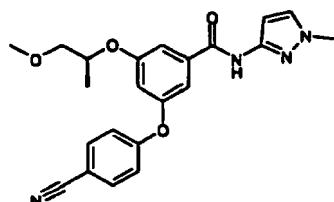
5 Se trató una disolución de la clorosulfonamida, requisito del Ejemplo 4 anterior (0,12 mmoles), en THF (5 ml) y metanol (5 ml), con paladio sobre carbono al 10% (6 mg) y trietilamina (0,1 ml). Se puso el matraz a vacío y se agitó en atmósfera de gas hidrógeno. Se agitó la mezcla resultante a temperatura normal hasta que se consumió el material de partida, antes de que se filtrara por tierra de diatomeas y se lavó con metanol. La evaporación de los compuestos orgánicos a vacío y la formación de azeótropo con dietil éter (3 x 5 ml), seguido por secado a vacío, proporcionó el 10 compuesto deseado.

Los Ejemplos 5a-5d se sintetizaron usando el procedimiento genérico descrito anteriormente:

Ejemplo	Estructura	m/z	RMN
5a		489 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,23 (d, 3H); 2,60 (s, 6H); 3,27 (s, 3H, oscurecido por agua); 3,43-3,54 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,75 (m, 1H); 6,54 (m, 1H); 6,91 (m, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,29 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,75 (d, 2H); 10,84 (s, 1H)
5b		544 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,24 (d, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,36 (s, 4H); 2,88 (s, 4H); 3,28 (s, 3H, oscurecido por agua); 3,43-3,54 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,75 (m, 1H); 6,55 (m, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,22 (d, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,75 (d, 2H); 10,84 (s, 1H)
5c		503 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,96 (d, 6H); 1,23 (d, 3H); 3,20 (m, 1H); 3,28 (s, 3H, oscurecido por agua); 3,42-3,53 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,55 (m, 1H); 6,55 (m, 1H); 7,88 (m, 1H); 7,18 (d, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,81 (d, 2H); 10,84 (s, 1H)
5d		519 (M+H) ⁺ 517 (M-H) ⁻	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,24 (d, 3H); 2,91 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 3,16 (s, 3H); 3,28 (s, 3H, oscurecido por agua); 3,43-3,52 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,76 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 6,87 (m, 1H); 7,19 (d, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,57 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,80 (d, 2H); 10,84 (s, 1H)

Ejemplo 6

55 3-(4-Cianofenoxy)-5-[(S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida



60 A una disolución agitada de 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida (0,164 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió una disolución 1 M de hexametildisilazida de sodio en THF (0,164 mmoles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente, durante 10 minutos, antes de añadir 4-fluorobenzonitrilo (0,164 mmoles).

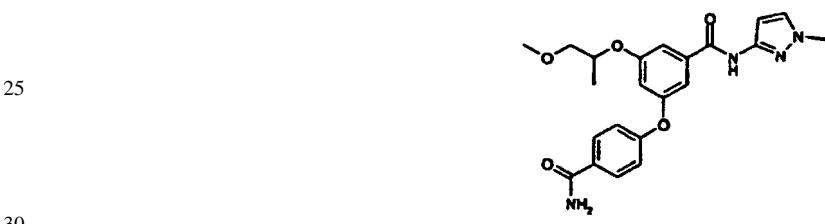
Se agitó la reacción durante la noche, a temperatura ambiente, después se calentó a 60°C y se agitó durante unas 4 horas más. Se permitió que se enfriara la reacción a temperatura ambiente y se trató con unos 0,2 equivalentes más de 4-fluorobenzonitrilo y hexametildisilazida de sodio, se calentó a 70°C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se trató con unos 0,2 equivalentes más de hexametildisilazida de sodio, se calentó a 70°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se separó a vacío el disolvente y se repartió el aceite residual entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa acuosa y se volvió a extraer con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las capas orgánicas combinadas, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice, usando metanol al 0-1% en DCM como eluyente, para dar el producto deseado (rendimiento del 60%).

10 RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,35 (d, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,60 (m, 1H); 6,80 (m, 2H); 7,10 (m, 3H); 7,30 (m, 2H); 7,62 (d, 2H); 8,55 (s a, 1H); m/z 407 ($M+H$)⁺, 405 ($M-H$)⁻

15 La síntesis de 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describió en el Ejemplo 3 anterior.

Ejemplo 7

20 3-{{4-(Aminocarbonil)fenil}oxi}-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



Se calentó una suspensión de 3-(4-cianofenoxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (0,25 mmoles), azida de sodio (0,28 mmoles) y bromuro de zinc (0,25 mmoles) en agua (2 ml), para hacerla hervir a refluo y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se añadió isopropanol (2 ml) y se calentó la reacción para hacerla hervir a refluo durante otras 24 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente, se evaporó a mitad del volumen a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa acuosa y se volvió a extraer con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice con metanol al 0-10% en DCM como eluyente, para proporcionar material bruto. Se disolvió este material en acetato de etilo y se lavó dos veces con hidróxido de sodio 2 M. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. Se disolvió este material en DCM y se purificó usando una columna de intercambio iónico "Isolute-NH2" eluyendo con metanol al 10%:DCM para proporcionar el producto deseado.

45 RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,30 (d, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,60 (m, 1H); 6,80 (m, 2H); 7,00 (d, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,80 (d, 2H); 8,75 (s a, 1H); m/z 423 ($M-H$)⁻

50 La preparación de 3-(4-cianofenoxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describió en el Ejemplo 6.

Ejemplo 8

55 3-{{4-(Etilsulfonil)fenoxi}-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



65 Se agitó una disolución de 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (154 mg), ácido 4-etanosulfonilbencenoborónico (203 mg), acetato de cobre (II) (183 mg), trietilamina (0,345 ml) y tamices moleculares de 4A recién activados (1 g) en DCM (10 ml), a temperatura normal y en atmósfera normal, durante 3 días. Se

filtró la mezcla de reacción por tierra de diatomeas, se lavó con DCM (10 ml), se retiró el DCM a vacío y se disolvió el aceite residual en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución orgánica con ácido clorhídrico 1 M, disolución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato de sodio, salmuera, después se secó (MgSO_4) y se evaporó a vacío. Se cromatógrafió el residuo sobre alúmina con metanol al 5% en acetato de etilo como eluyente. Además la cromatografía sobre sílice 5 con acetato de etilo al 50% en isohexano como eluyente, dio el compuesto deseado (54 mg).

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,2-1,35 (m, 6H); 3,15 (c, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,5-3,6 (m, 2H); 4,5-4,6 (m, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,85 (d, 2H). m/z 477 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

10 También se prepararon los siguientes compuestos de un modo análogo a partir de 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida:

Ejemplo	Estructura	m/z	RMN
8a		428 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	RMN de ^1H δ ($d_6\text{-DMSO}$): 1,22 (d, 3H); 2,45 (s, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,46 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,72 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 6,72 (m, 1H); 6,80 (m, 1H); 6,94 (m, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,34 (t, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,57 (m, 1H); 10,81 (s a, 1H)
8b		456 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	RMN de ^1H δ ($d_6\text{-DMSO}$): 1,11 (m, 9H); 3,26 (s, 3H); 3,37 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,72 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 7,02 (d, 2H); 7,16 (s, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,57 (m, 1H); 10,81 (s a, 1H)

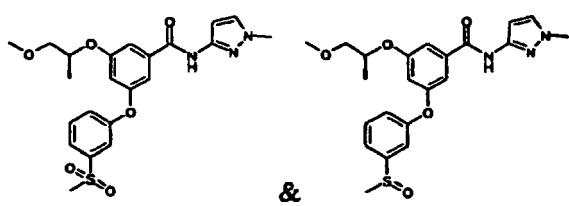
35 Las síntesis de 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida y 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describen en los Ejemplos 1 y 3 respectivamente.

Ejemplo 9a

40 3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida

Ejemplo 9b

45 3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfinil)fenoxi]benzamida



55 A una disolución de 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[3-(metiltio)fenil]oxi}benzamida (preparada como se describió en el Ejemplo 8a anterior, 270 mg), en DCM (5 ml), se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (1,3 equivalentes) y se agitó la reacción a temperatura ambiente, durante 1 hora. Se añadieron unos 1,4 equivalentes más de ácido *m*-cloroperbenzoico y se agitó la reacción a temperatura ambiente, durante unos 30 minutos más. Se añadió la reacción a metabisulfito de sodio acuoso, saturado y se agitó durante 20 minutos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó a una espuma blanca. Se purificó la mezcla bruta usando una columna Redisep de 20 g, eluyendo con metanol al 0-5% en DCM, para proporcionar la sulfona deseada (117 mg).

60 65 RMN de ^1H δ ($d_6\text{-DMSO}$): 1,12 (d, 3H); 3,22 (s, 3H); 3,26 (s, 3H); 3,47 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,75 (m, 1H); 6,54 (m, 1H); 6,85 (m, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,57 (m, 1H); 7,68 (m, 2H); 10,84 (s a, 1H); m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Una fracción más proporcionó el sulfóxido deseado (105 mg).

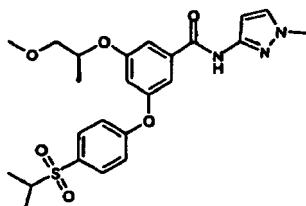
5 RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,12 (d, 3H); 2,75 (s, 3H); 3,26 (s, 3H); 3,47 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,73 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 6,80 (m, 1H); 7,19 (m, 2H); 7,33 (m, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,59 (m, 2H); 10,83 (s a, 1H); m/z 444 (M+H)⁺

5

Ejemplo 10

10 3-({4-[(1-Metiletil)sulfonil]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

15



20

25 De una manera similar a la descrita anteriormente para el Ejemplo 9, se preparó 3-({4-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida a partir de 3-({4-[(1-metiletil)tio]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida.

30 RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,32 (m, 9H); 3,27 (m, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,50 (dd, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,61 (m, 1H); 6,82 (m, 2H); 7,09 (d, 2H); 7,17 (m, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,84 (d, 2H); 8,86 (s a, 1H); m/z 488 (M+H)⁺

La síntesis de 3-({4-[(1-metiletil)tio]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describió en el Ejemplo 8b anterior.

35

Ejemplo 11

Procedimiento General para la Síntesis de Amida - Acoplamiento HATU

40 Se añadió DIPEA (2,5 equivalentes) a una suspensión de ácido 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{{4-(metiletilsulfonil)fenil}oxi}benzoico (1 equivalente), HATU (1,25 equivalentes) y amina (1,25 equivalentes) en DMF (20 ml). Se disolvió la suspensión inicial en una disolución naranja oscuro. Se agitó la mezcla resultante a temperatura normal, durante 2 horas. Se eliminó el DMF a vacío y el residuo formó azeotropo con tolueno. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se combinaron los extractos y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. Se secó la disolución (MgSO₄), se filtró y se evaporó a vacío para dar el producto bruto, que se cromatógrafió (acetato de etilo al 50% en isohexano) para dar el compuesto deseado (rendimiento del 40-70%).

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 322 709 T3

Los Ejemplos 11a y 11c-11g y el Ejemplo de Referencia 11b se prepararon usando un método análogo al descrito anteriormente a partir del ácido apropiado y amino heterociclo:

Ejemplo/Ejemplo de Referencia	Estructura	m/z	RMN
11a		460 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,75 (m, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,9 (d, 2H); 10,85 (s a, 1H)
11b		463 (M+H) ⁺ 461 (M-H) ⁻	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,9 (d, 2H); 12,6 (s a, 1H)
11c		477 (M+H) ⁺ 475 (M-H) ⁻	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,25 (s, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 12,6 (s a, 1H)
11d		477 (M+H) ⁺ 475 (M-H) ⁻	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,4 (s, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 12,4 (s a, 1H)
11e		478 (M+H) ⁺ 476 (M-H) ⁻	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,6 (s, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,95 (d, 2H)
11f [*]		478 (M+H) ⁺ 476 (M-H) ⁻	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,5 (s, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 13,5 (s a, 1H)
11g ^{\$}		474 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,24 (d, 3H); 1,38 (t, 3H); 3,20 (s, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,51 (m, 2H); 4,06 (s, 3H); 4,79 (m, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,96 (d, 2H); 10,89 (s, 1H)

*El Ejemplo 11f se puede cristalizar permitiendo que el isohexano difunda el vapor en una disolución del compuesto en acetato de etilo, en un sistema cerrado, con posterior evaporación lenta de la mezcla a temperatura ambiente, durante 4 días, pf 109-112.

^{\$}El aminopirazol requerido para el Ejemplo 11g se preparó como sigue:

ES 2 322 709 T3

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 39 mg, 0,973 mmoles), a 5-nitro-1*H*-pirazol (100 mg; 0,885 mmoles) en DMF seco (2 ml), en atmósfera de argón. Se agitó la disolución durante 5 minutos, después se añadió yoduro de etilo (0,85 ml; 1,062 mmoles) y se calentó la reacción a 80°C, durante 3 horas. Se añadió una disolución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) y se extrajo la mezcla con dietil éter (40 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice (eluyendo con isohexano que contenía acetato de etilo, 33% v/v) para dar el pirazol alquilado (80 mg) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

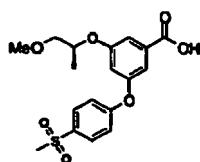
10 RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,58 (t, 3H); 4,26 (c, 2H); 6,91 (d, 1H); 7,48 (d, 1H).

15 A una disolución del pirazol alquilado (70 mg; 0,50 mmoles) en THF (5 ml), en una atmósfera inerte, se añadió paladio sobre carbono al 10% (15 mg). Se evacuó el matraz y se volvió a llenar 3 veces con gas hidrógeno y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente, durante 3 horas. Se volvió a cargar la mezcla de reacción con argón y se añadió una porción adicional de paladio sobre carbono al 10% (50 mg), volviendo a cargar de nuevo como anteriormente con una atmósfera de hidrógeno. Se agitó la reacción durante 16 horas, se filtró por tierra de diatomeas y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (56 mg) como un aceite incoloro que se usó sin más purificación.

20 RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H); 3,58 (s a, 2H); 3,98 (c, 2H); 5,59 (d, 1H); 7,16 (d, 1H)

25 Los ácidos requeridos para los Ejemplos 11a y 11c-11g y el Ejemplo de Referencia 11 b se prepararon como se describe a continuación:

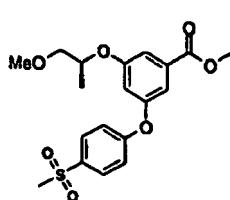
Ácido 3-*{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}*-5-*{[4-(metilsulfonil)fenil]oxi}*benzoico



30 Se trató una disolución de 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(4-(metilsulfonil)fenil)oxi]benzoato de metilo (60,9 mmoles) en THF (400 ml), con una disolución de hidróxido de sodio 1 M (125 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 13 horas, a temperatura normal. Se eliminó a vacío la mayor parte del disolvente orgánico y se diluyó la disolución restante con agua (150 ml). Se acidificó la disolución acuosa resultante a pH 4 con disolución de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se combinaron los extractos, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar el compuesto deseado (rendimiento del 83%).

40 RMN de 1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,26 (s, 3H); 3,44 (m, 2H); 4,63 (m, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,9 (d, 2H); m/z 479 (M-H)⁻

3-*{(1S)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi}*-5-*{[4-(metilsulfonil)fenil]oxi}*benzoato de metilo



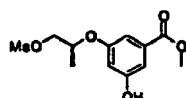
45 Se agitó una suspensión de 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo (154 mmoles), ácido borónico (1,1 equivalentes), acetato de cobre (II) (1,1 equivalentes), trietilamina (5 equivalentes) y tamices moleculares de 4 Å recién activados (200 g) en DCM (500 ml), a temperatura normal y en atmósfera normal, durante 2 días. Se filtró la mezcla de reacción, se eliminó el DCM a vacío y se repartió el aceite residual entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1-2 M. Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice (con acetato de etilo al 20-60% en isohexano como eluyente), para dar el éster deseado (rendimiento del 58%).

55 RMN de 1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,26 (s, 3H); 3,44 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,65 (m, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,9 (d, 2H)

60

*3-Hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo*

5



10

Se disolvió 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{{fenilmetil}oxi}benzoato de metilo (50,0 g; 0,152 mmoles), en una mezcla de THF:etanol (600 ml) y se evacuó el matraz y se purgó con nitrógeno (3 veces). Se añadió paladio sobre carbono al 10% (5,0 g) y se evacuó además el matraz y finalmente se purgó con gas hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal, durante 20 horas, hasta la terminación. Se evacuó la mezcla de reacción y se purgó con nitrógeno (3 veces). Se separó por filtración el catalizador y se concentró a vacío el líquido filtrado para dar el compuesto deseado (36,7 g).

20 RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,44 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,55 (m, 1H); 6,6 (s, 1H); 6,9 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 9,8 (s, 1H)

25 La síntesis de 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{{fenilmetil}oxi}benzoato de metilo se describió anteriormente en el Ejemplo 1.

25 Ejemplo 12

Procedimiento General para la Síntesis de Amida - Acoplamiento de Cloruro de Clorilo

30 A una disolución agitada de ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{{3,5-difluorofenoxi}benzoico (0,285 mmoles) en DCM seco (2 ml), se añadió, gota a gota, en argón, cloruro de oxalilo (2 equivalentes) y DMF (1 gota). Se agitó la disolución resultante a temperatura normal, durante 1-2 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se absorbió la mezcla bruta en piridina (2 ml) y se añadió a la amina apropiada (2,2 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente o se calentó si era necesario y se controló por TLC y/o LCMS. Se eliminó la piridina a vacío y se añadió agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica secuencialmente con ácido cítrico 1 M y disolución de salmuera y se secó (MgSO₄), se concentró a vacío y se cromatógrafió el residuo sobre sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30-90% en isohexano) para dar el producto deseado (típicamente rendimiento del 35-40%).

40 Los Ejemplos 12a y 12b se prepararon usando la amina apropiada:

45	12a		419 (M+H) ⁺	RMN de ^1H δ (d ₆ -DMSO): 1,23 (d, 3H); 3,27 (s, 3H oscurecido por pico de disolvente); 3,47 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,74 (m, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,80 (d, 2H); 6,86 (m, 1H); 7,02 (m, 1H); 7,24 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 10,82 (s a, 1H)
50	12b ^s		493,495 (M+H) ⁺	RMN de ^1H δ (d ₆ -DMSO): 1,23 (d, 3H); 3,26 (s, 3H); 3,47 (m, 2H); 4,76 (m, 1H); 6,80 (dd, 2H); 6,92 (t, 1H); 7,02 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 8,04 (m, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,49 (m, 1H); 11,01 (s a, 1H)

55 ^sEn este ejemplo, se absorbió el cloruro de ácido en THF, seguido por adición de piridina y la amina apropiada.

60

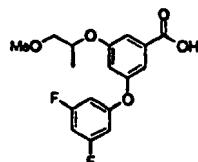
65

La síntesis de ácido 3-{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{3,5-difluorofenoxy}benzoico se describe a continuación:

Ácido 3-{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{3,5-difluorofenoxy}benzoico

5

10



Este se preparó a partir de 3-[(3,5-difluorofenil)oxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo usando
15 un procedimiento análogo al descrito anteriormente para la síntesis de ácido 3-{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[4-
(metilsulfonil)fenil]oxi}benzoico:

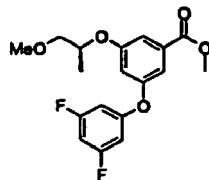
RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,21 (d, 3H); 3,26 (s, 3H oscurecido por pico de disolvente); 3,46 (m, 2H); 4,67 (m,
1H); 6,81 (d, 2H); 6,96-7,08 (m, 3H); 7,27 (s, 1H); 13,13 (s a, 1H); m/z 337 (M-H)⁻

20

3-[(3,5-Difluorofenil)oxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo

25

30



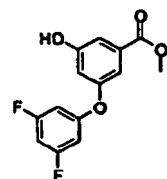
A una disolución de 3-[(3,5-difluorofenil)oxi]-5-hidroxibenzoato de metilo (15,0 mmoles), (R)-(-)-1-metoxi-2-
35 propanol (18,75 mmoles) y trifenilfosfina (18,0 mmoles) en THF anhídrico (100 ml), a 0°C, se añadió DIAD (18,0
mmoles). Se agitó la reacción a temperatura normal, durante la noche, se concentró a vacío y se trituró el residuo
con una mezcla 1:1 de acetato de etilo:isohexano. Se eliminó el sólido por filtración y se concentró el líquido filtrado
a vacío, se cromatógrafió sobre sílice (usando un Biotage Flash 75, eluyendo con acetato de etilo al 10-15% en
isohexano), para dar el compuesto del título (rendimiento del 75%).

RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,21 (d, 3H); 3,27 (s, 3H oscurecido por pico de disolvente); 3,46 (m, 2H); 3,82 (s,
40 3H); 4,69 (m, 1H); 6,81 (dd, 2H); 7,01-7,07 (m, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,28 (s, 1H)

3-[(3,5-Difluorofenil)oxi]-5-hidroxibenzoato de metilo

45

50



A una disolución de 3-[(3,5-difluorofenil)oxi]-5-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}benzoato de metilo (16,3 mmoles) en
55 metanol (60 ml) se añadió una disolución al 20% de hidróxido de potasio en metanol (13,75 g). Se calentó la mezcla
a 50°C, durante 1 hora, después se permitió que se enfriara. Se añadió agua (20 ml) y se acidificó inmediatamente
la mezcla con ácido clorhídrico 1 M. El etanol se eliminó a vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Se
evaporó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del
título (rendimiento del 92%).

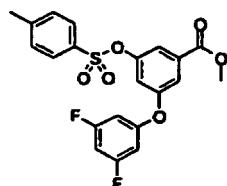
RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 3,80 (s, 3H); 6,72 (m, 1H); 6,79 (m, 2H); 6,98-7,05 (m, 2H); 7,19 (m, 1H); 10,18 (s a,
60 1H); m/z 279 (M-H)⁻

65

ES 2 322 709 T3

3-[(3,5-Difluorofenil)oxi]-5-{{(4-metilfenil)sulfonil}oxi}benzoato de metilo

5



10

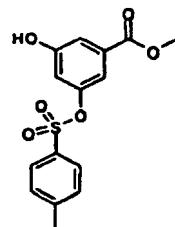
A una disolución de 3-hidroxi-5-{{(4-metilfenil)sulfonil}oxi}benzoato de metilo (30 mmoles), acetato de cobre (II) (36 mmoles), ácido 3,5-difluorofenilborónico (42 mmoles) y tamices moleculares de 4 Å (30 g) en DCM (300 ml), se añadió trietilamina (150 mmoles). Se permitió que se agitara la reacción durante 40 horas, después se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con disolución de ácido cítrico 1 M, disolución de hidrogenocarbonato de sodio 1 M y salmuera, después se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se cromatógrafió el residuo sobre sílice (Biotage Flash 75) eluyendo con acetato de etilo al 10-25% en isohexano para dar el compuesto del título (rendimiento del 55%).

20

RMN de 1H δ (d_6 -DMSO): 2,39 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 6,74 (dd, 2H); 6,93 (m, 1H); 7,08 (m, 1H); 7,44 (m, 3H); 7,50 (s, 1H); 7,74 (d, 2H); m/z 452 ($M+NH_4$)⁺, 433 ($M-H$)⁻

3-Hidroxi-5-{{(4-metilfenil)sulfonil}oxi}benzoato de metilo

25



30

35

Se agitó vigorosamente 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (0,40 g) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (0,45 g), en dietil éter (20 ml) con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, saturado, (20 ml), a temperatura normal, durante 62 horas. Se eliminó la capa acuosa y se lavó el residuo secuencialmente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, saturado, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite incoloro. Se disolvió el producto bruto en dietil éter, se lavó con carbonato de potasio acuoso, saturado, después con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite incoloro que cristalizó dejándolo reposar para dar el compuesto del título (0,51 g).

45

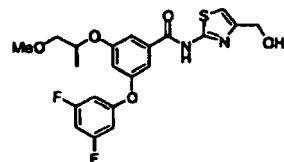
RMN de 1H δ (d_6 -DMSO): 2,43 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 6,66 (m, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,47 (d, 2H); 7,75 (d, 2H); m/z 340 ($M+NH_4$)⁺

Ejemplo 13

50

3-(3,5-Difluorofenoxi)-N-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida

55

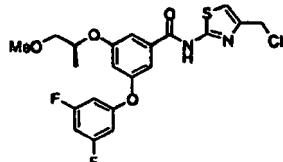


60

A una disolución de 3-(3,5-difluorofenoxi)-N-[4-clorometil-1,3-tiazol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida (0,107 mmoles) en THF (1 ml), se añadió disolución de hidróxido de sodio 0,5 M (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura normal, durante 2 horas y se eliminaron los productos orgánicos a vacío. Se acidificó el residuo con ácido cítrico 1 M y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se cromatógrafió el residuo sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 80% en isohexano para dar el compuesto del título, que se precipitó de una disolución concentrada de dietil éter por adición de isohexano, para dar una muestra sólida (rendimiento del 35%).

5 RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,24 (d, 3H); 3,28 (s, 3H oscurecido por pico de disolvente); 3,48 (m, 2H); 4,49 (s, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,83 (d, 2H); 6,93 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,04 (m, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,54 (s, 1H); m/z 451 (M+H)⁺, 449 (M-H)⁻

10 5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-3-{(3,5-difluorofenoxy)-N-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]}benzamida



15

20 A una disolución agitada de ácido 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{(3,5-difluorofenoxy)benzoico (3,06 mmoles) en DCM (20 ml) se añadieron 3 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (6,12 mmoles; 2,0 equivalentes), gota a gota y se agitó la mezcla resultante a temperatura normal, durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, formó azeótropo con tolueno y se secó durante la noche a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se añadió 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-amina (3,36 mmoles), trietilamina (3,36 mmoles) y dimetilaminopiridina (0,31 mmoles). Se agitó la mezcla resultante, durante 16 horas, a temperatura normal. Se lavó la mezcla de reacción secuencialmente con ácido clorhídrico 2 M y disolución de hidrogenocarbonato de sodio 1 M, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Se cromatógrafió el residuo (eluyendo con acetato de etilo al 15-20% en isohexano) para dar el compuesto deseado (rendimiento del 33%). RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,24 (d, 3H); 3,28 (s, 3H oscurecido por pico de disolvente); 3,49 (m, 2H); 4,76 (m, 3H); 6,84 (dd, 2H); 6,94 (s, 1H); 7,04 (m, 1H); 7,32 (m, 2H); 7,55 (s, 1H); 12,77 (s a, 1H); m/z 469, 471 (M+H)⁺, 467, 469 (M-H)⁻

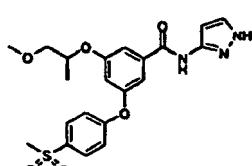
30 La síntesis de ácido 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{(3,5-difluorofenoxy)benzoico se describe en el Ejemplo 12 anterior.

35 La síntesis de 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-amina se describe en la bibliografía (J. Indian Chem. Soc. 1.960, 37, 241).

40 Ejemplo de Referencia 14

3-[(1S)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida

45



50

55 Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una disolución de 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzoiol amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg; 0,330 mmoles) en DCM seco (3 ml) y se agitó la reacción en argón, durante 3 h. Se añadió entonces una porción adicional de ácido trifluoroacético (0,2 ml) y se agitó la reacción durante 30 min, después se evaporó a vacío. Se absorbió el residuo en acetato de etilo (30 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso, saturado, (15 ml) y se evaporó el residuo, después se disolvió en DCM y hexano y se evaporó para producir el compuesto del título (145 mg) como una espuma incolora.

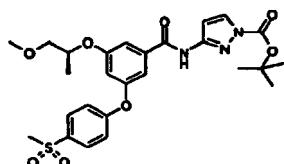
60

65 RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,27 (d, 3H); 3,22 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,60 (m, 2H, parcialmente oscurecido por HOD); 4,78 (m, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,96 (d, 2H); 10,86 (s, 1H); m/z 444 (M-H)⁻

65

3-<{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzoil}amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

5



10

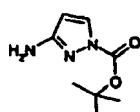
Se añadió HATU (375 mg; 1,17 mmoles) a ácido 3-<{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxi}benzoico (300 mg; 0,79 mmoles), seguido por adición de DMF (5 ml), DIPEA (0,35 ml) y 3-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (155 mg; 0,85 mmoles). Se agitó la reacción en argón, durante 4 h, se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en hidrogenocarbonato de sodio acuoso, saturado, (30 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con cloruro de amonio acuoso, saturado, (30 ml), después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna, eluyendo con acetato de etilo:hexanos 1:1, proporcionó el compuesto del título (185 mg, 43%) como un aceite incoloro.

20

RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,37 (d, 3H); 1,63 (s, 9H); 3,09 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,58 (m, 2H); 4,61 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,08 (m, 2H); 7,15 (d, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,92 (d, 2H); 8,01 (d, 1H); 8,58 (s a, 1 H); m/z 544 (M-H) $^-$

3-Amino-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

25



30

Se disolvió 1H-pirazol-3-amina (428 mg; 5,15 mmoles) en DMF (5 ml), a 0°C y se trató con hidruro de sodio (206 mg; 5,15 mmoles) seguido por agitación durante unos 30 min. más. Después se añadió lentamente dicarbonato de di-*terc*-butilo caliente (1,12 g; 5,15 mmoles), mediante jeringa, durante 5 min y se permitió que se calentara la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante unas 2 h más. Se absorbió la reacción en hidrogenocarbonato de sodio acuoso, saturado, (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separó la capa orgánica, después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna (eluyendo con acetato de etilo:hexanos 1:1, a acetato de etilo neto) proporcionó el compuesto del título (117 mg) como un sólido blanco.

40

RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,62 (s, 9H); 4,00 (s a, 2H); 5,81 (d, 1H); 7,82 (d, 1H)

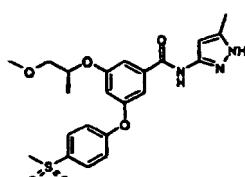
La síntesis de ácido 3-<{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]oxi}benzoico se describió en el Ejemplo 11 anterior.

45

Ejemplo 15

3-[(1S)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida

50



55

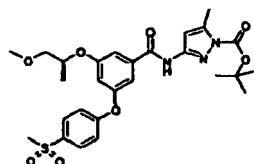
Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una disolución de 3-<{(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzoil}amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg; 0,330 mmoles) en DCM seco (6 ml) y se agitó la reacción en argón, durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se absorbió el residuo en acetato de etilo (30 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso, saturado, (15 ml). Se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se evaporó, después se volvió a evaporar con DCM/hexanos para producir el compuesto del título (350 mg), como una espuma incolora.

65

RMN de 1H δ ($DMSO-d_6$): 1,23 (d, 3H); 2,20 (s, 3H); 3,20 (s, 3H); 3,30 (s, 3H) (oscurecido por HOD); 3,50 (m, 2H); 4,78 (m, 1H); 6,38 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,22 (d, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,93 (d, 2H); 10,71 (s a, 1H); 12,08 (s a, 1H); m/z 458 (M-H) $^-$

*3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxy]benzoil]amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo*

5



10

Se añadió HATU (500 mg; 1,31 mmoles) a ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenil]oxi]benzoico (400 mg; 1,05 mmoles) seguido por adición de DMF (6 ml), DIPEA (0,47 ml) y 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (380 mg; 1,93 mmoles). Se agitó la reacción en argón, durante 72 h, después se disolvió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso, saturado, (30 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con cloruro de amonio acuoso, saturado, (30 ml), después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna, eluyendo con acetato de etilo:hexanos, 1:1 a 2:1, proporcionó el compuesto del título (500 mg, 85%) como una espuma.

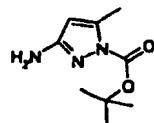
20

RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,37 (d, 3H); 1,62 (s, 9H); 2,54 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,58 (m, 2H); 4,60 (m, 1H); 6,82 (m, 2H); 7,08 (m, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,93 (d, 2H); 8,52 (s a, 1H); m/z 558 (M-H) $^-$

25

*3-Amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo*

30



35

Se disolvió 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina (800 mg; 8,25 mmoles) en DMF (10 ml), a 0°C y se trató con hidruro de sodio (336 mg; 8,25 mmoles), seguido por agitación durante unos 30 min. más. Después se añadió lentamente dicarbonato de di-*terc*-butilo caliente (1,80 g; 8,25 mmoles), mediante jeringa, durante 5 min y se permitió que se calentara la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. Se absorbió la reacción en hidrogenocarbonato de sodio acuoso, saturado, (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separó la capa orgánica, después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna (eluyendo con acetato de etilo:hexanos, 1:1, a acetato de etilo al 100%) proporcionó el compuesto del título (380 mg, 23%) como un aceite incoloro.

40

RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,62 (s, 9H); 2,43 (s, 3H); 3,87 (s a, 2H); 5,60 (s, 1H)

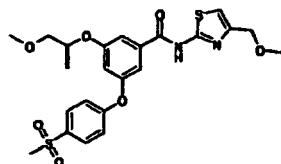
45

La síntesis de ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenil]oxi]benzoico se describió en el Ejemplo 11 anterior.

50 Ejemplo 16

*3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-[4-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxy]benzamida*

55



60

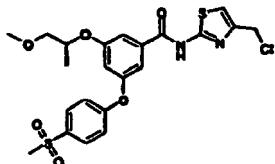
A una disolución agitada de *N*-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxy]benzamida (280 mg; 0,55 mmoles) en metanol (5 ml), se añadió metóxido de sodio (1,1 mmoles; 2,0 equiv; 25% en peso en metanol) y se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se cromatógrafió (eluyendo con acetato de etilo:isohexano al 50-70%) para dar el compuesto del título (71 mg; 26%).

ES 2 322 709 T3

RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,21 (d, 3H); 2,50 (2s, 6H, parcialmente oscurecido por pico de agua); 3,21 (s, 3H); 3,43-3,54 (m, 2H); 4,40 (s, 2H); 4,78 (m, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 12,69 (s a, 1H); m/z 507 (M+H)⁺, 505 (M-H)⁻

5 N-[4-(Clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida

10



15

A una disolución agitada de ácido 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(4-(metilsulfonil)fenil)oxi]benzoico (1,0 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 1 gota de DMF y cloruro de oxalilo (2,0 mmoles; 2,0 equivalentes), gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal, en argón, durante dos horas, después se concentró a vacío y se formó azeotropo con DCM. Se disolvió el residuo en DCM y se añadió 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-amino (1,0 mmol) en DCM junto con DIPEA (2,5 mmoles) y dimetilaminopiridina (0,1 mmoles). Se agitó la mezcla resultante durante 13 horas, en argón, a temperatura normal, después se concentró a vacío y se cromatógrafió (eluyendo con acetato de etilo al 50-60% en isohexano), para dar el compuesto del título (rendimiento del 53%).

25

RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,3 (d, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 4,75 (s, 2H); 4,8 (m, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 12,80 (s a, 1H)

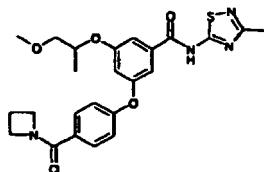
30

La síntesis de ácido 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(4-(metilsulfonil)fenil)oxi]benzoico se describió en el Ejemplo 11 anterior.

Ejemplo 17

35 3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida

40



45

A una suspensión de ácido 4-((3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilamino)carbonil]fenil)oxi)benzoico (300 mg); HATU (336 mg) e hidrocloruro de azetidina (190 mg) en DMF (5 ml), se añadió DIPEA (0,68 ml) y se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 16 h. Se añadió agua (75 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con ácido clorhídrico acuoso 1 M (25 ml); disolución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato de sodio, (25 ml), salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice con acetato de etilo como eluyente, para dar el compuesto deseado (190 mg).

50

RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,25 (d, 3H); 2,2-2,3 (m, 2H); 2,5 (m, 3H); 3,3 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,0 (m, 2H); 4,3 (m, 2H); 4,8 (m, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,65 (d, 2H); 13,35 (s, 1H); m/z 483 (M+H)⁺

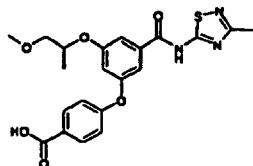
60

65

De una manera similar también se prepararon los Ejemplos 17a y el Ejemplo de Referencia 17b:

Ejemplo/ Ejemplo de Referencia	Estructura	m/z	RMN
17a		540 (M+H) ⁺	RMN de ^1H δ (d ₆ -DMSO): 1,25 (d, 3H); 1,5-1,65 (m, 2H); 1,7-1,8 (m, 2H); 1,95-2,0 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 2,7-2,8 (m, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 3,7 (m, 1H); 4,7 (m, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,2 (d, 1H)
17b		471 (M+H) ⁺	RMN de ^1H δ (d ₆ -DMSO): 1,25 (d, 3H); 2,5 (s, 3H); 2,95 (s, 6H); 3,3 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,45 (d, 2H) y 7,55 (s, 1H)

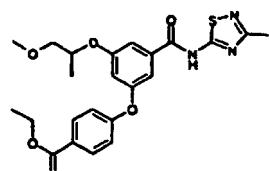
Ácido 4-((3-((1S)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi)-5-((3-metil-1,2,4-triazol-2-ylamino)carbonilo)fenil)oxi)benzoico



Se añadió una disolución de 4-((3-((1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi)-5-((3-metil-1,2,4-triazol-2-ylamino)carbonilo)fenil)oxi)benzoato de etilo (1,3 g), en THF (40 ml), a una disolución de hidróxido de litio monohidratado (310 mg) en agua (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 16 horas y se retiró el THF a vacío. Se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico 1 M (6,9 ml) y se separó por filtración el precipitado sólido, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto deseado (1,12 g).

RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,45 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,7-4,8 (m, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); m/z 444 (M+H)⁺

4-((3-((1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi)-5-((3-metil-1,2,4-triazol-2-ylamino)carbonilo)fenil)oxi)benzoato de etilo

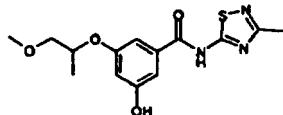


Se añadió una disolución de 3-hidroxi-5-((1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi)-N-(3-metil-1,2,4-triazol-2-yl)benzamida (3,23 g), ácido 4-eticocarbonilfenilborónico (3,63 g), acetato de cobre (II) (3,63 g), trietilamina (6,9 ml) y tamices moleculares de 4A recién activados (12,5 g) en DCM (250 ml), se agitó a temperatura normal y en atmósfera normal durante 2 días. Se filtró la mezcla de reacción por tierra de diatomeas, se lavó con DCM (2 x 50 ml), se retiró el DCM a vacío y se repartió el aceite residual entre acetato de etilo (300 ml) y ácido clorhídrico 1 M (200 ml). Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó secuencialmente con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice con acetato de etilo al 40% en isohexano como eluyente, para dar el compuesto deseado (1,35 g).

RMN de ^1H δ (CDCl₃): 1,3 (d, 3H); 1,4 (t, 3H); 2,45 (s, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5-3,6 (m, 2H); 4,35 (c, 2H); 4,5-4,6 (m, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,0 (d, 2H); 7,1 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 8,05 (d, 2H); 10,5 (s, 1H); m/z 472 (M+H)⁺

3-Hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)benzamida

5

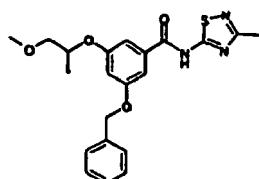


10 Se añadió una disolución de 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-fenilmetiloxi-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)benzamida (9,53 g) y tioanisol (13,9 ml) en ácido trifluoroacético (45 ml), se agitó a temperatura normal durante 16 horas. El ácido trifluoroacético se retiró a vacío y se repartió el aceite residual entre acetato de etilo (100 ml) y disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (300 ml). Se separó la capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice con acetato de etilo al 50% en isohexano como eluyente, para dar el compuesto deseado (4,5 g).

15 RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,2 (d, 3H); 2,5 (s, 3H); 3,3 (s, 3H); 3,4-3,6 (m, 2H); 4,6-4,7 (m, 1H); 6,6 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 9,85 (s, 1H); 13,2 (s, 1H); m/z 324 ($M+H$)⁺

3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-fenilmetiloxi-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)benzamida

25



30

35 A una disolución de ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[-metilfenilmetil]oxi benzoico (15,8 g) en DCM (260 ml) se añadió cloruro de oxalilo (5,24 ml), seguido por DMF (1 gota) y se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 16 horas. Se retiraron el DCM y el cloruro de oxalilo en exceso, a vacío, se disolvió el aceite residual en DCM (50 ml) y se añadió a una disolución de 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol (6,05 g) y trietilamina (14,6 ml) en DCM (150 ml) a 0-5°C y se agitó la mezcla a temperatura normal durante 16 horas. Se retiraron el DCM y la trietilamina en exceso, a vacío y se repartió el aceite residual entre acetato de etilo (250 ml) y ácido clorhídrico 1 M (150 ml). Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre alúmina con acetato de etilo como eluyente, después sobre sílice con acetato de etilo al 30% en isohexano como eluyente, para dar el compuesto deseado (9,6 g).

40 RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,3 (d, 3H); 2,45 (s, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5-3,6 (m, 2H); 4,55-4,6 (m, 1H); 5,05 (s, 2H); 6,8 (s, 1H); 7,1 (m, 2H); 7,25 (m, 5H); 10,7 (s, 1H); m/z 414 ($M+H$)⁺

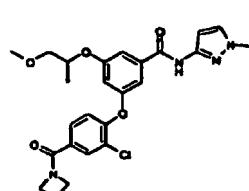
45 La síntesis de ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[-metilfenil]oxi benzoico se describió en el Ejemplo 3 anterior.

50

Ejemplo 18

3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

55



60

65 A una suspensión de ácido 3-cloro-4-[(3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]carbonil]feniloxi benzoico (344 mg), HATU (366 mg) e hidrocloruro de azetidina (88 mg) en DMF (10 ml), se añadió DIPEA (0,50 ml) y se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 24 horas. Se añadió agua (30 ml) y se

ES 2 322 709 T3

extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron con salmuera los extractos orgánicos combinados, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50-100% en hexano, para dar el compuesto deseado (197 mg).

5 RMN de ^1H δ (CDCl₃): 1,3 (d, 3H); 2,4 (m, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,2-4,4 (m, 4H); 4,6 (m, 1H); 6,7 (d, 2H); 7,0 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,5 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,60 (s a, 1H); m/z 499 (M+H)⁺

De una manera similar, también se prepararon los Ejemplos 18 a-c y los Ejemplos 18 d-e de Referencia:

10

Ejemplo/ Ejemplo de Referencia	Estructura	m/z	RMN
18a		483 (M+H) ⁺	RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,3 (d, 3H); 2,4 (m, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,2-4,4 (m, 4H); 4,6 (m, 1H); 6,8 (m, 2H); 7,0 (m, 2H); 7,2 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 8,50 (s, 1H)
18b		533 (M+H) ⁺	RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,3 (d, 3H); 2,4 (m, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,2-4,4 (m, 4H); 4,6 (m, 1H); 6,8 (m, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,75 (d, 1H); 8,0 (s, 1H); 8,50 (s, 1H)
18c		453 (M+H) ⁺ 451 (M-H) ⁻	RMN de ^1H δ (DMSO-d_6): 1,2 (d, 3H); 2,95 (s, 6H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,75 (m, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,6 (s, 1H); 10,85 (s a, 1H)
18d		469 (M+H) ⁺	RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,3 (d, 3H); 3,0 (d, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,45-3,6 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,6 (m, 1H); 6,6 (m, 2H); 6,8 (m, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,7 (b, 1H); 8,2 (d, 1H); 8,4 (b, 1H)
18e		483 (M+H) ⁺	RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,3 (d, 3H); 2,9 (s, 3H); 3,1 (s, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,45-3,6 (m, 2H); 3,8 (s, 6H); 4,6 (m, 1H); 6,6 (m, 2H); 6,8 (m, 2H); 7,1 (s, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 8,5 (b, 1H)

60

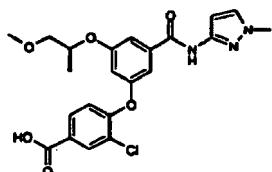
65

ES 2 322 709 T3

Los ácidos requeridos para la preparación de los Ejemplos 18 a-c y los Ejemplos de Referencia 18 d-e se prepararon como se describe a continuación:

5 *Ácido 3-cloro-4-[(3-((1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi))-5-{{[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]carbonil}fenil)oxi]benzoico*

10



15

20 A una disolución de 3-cloro-4-(3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{{[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]carbonil}fenoxi}benzoato de metilo (2,23 g) en THF (58 ml) se añadió una disolución 1 M de hidróxido de litio monohidratado en agua (11,7 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 18 horas y se eliminó el THF a vacío. Se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico 2 M (5,85 ml) y se separó por filtración el precipitado sólido, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el ácido deseado (1,87 g).

25 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,4 (d, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,6 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,7 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,6 (m, 2H); 8,1 (s, 1H); 10,75 (s a, 1H); m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Los ácidos requeridos para la síntesis de los Ejemplos 18 a-c y los Ejemplos de Referencia 18 d-e se prepararon usando un método análogo:

30

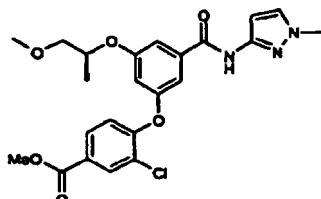
	Estructura	m/z	RMN
35		444 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,4 (d, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,7 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,6 (m, 2H); 7,8 (d, 1H); 10,8 (s, 1H).
40		494 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	RMN de ^1H δ (d6 DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,3 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,7 (m, 1H); 6,5 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 10,85 (s, 1H)
45		426 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ 424 ($\text{M}-\text{H}$) ⁻	RMN de ^1H δ (d6 DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,75 (m, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,0 (d, 2H); 10,85 (s a, 1H)
50		456 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,35 (d, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,45-3,6 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,6 (m, 1H); 6,7 (m, 2H); 6,85 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 9,3 (b, 1H)
55			
60			

65

Los ésteres requeridos para los Ejemplos 18a-c y el Ejemplo de Referencia 18 d se prepararon como se describe a continuación:

5 *3-Cloro-4-(3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]carbonil]fenoxi)benzoato de metilo*

10



15

20 A una disolución de 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida (832 mg; 2,72 mmoles) y 3-cloro-4-fluorobenzoato de metilo (504 mg; 2,72 mmoles) en acetonitrilo (20 ml), se añadió carbonato de potasio (364 mg; 2,72 mmoles) y se calentó la mezcla agitada, a 160°C, en un "Smith Creator Microwave" durante 30 minutos. Se permitió que la mezcla volviera a temperatura y presión normales, se filtró y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice con acetato de etilo al 0-50% en hexano como eluyente, para dar el compuesto deseado (1,11 g). m/z 474 (M+H)⁺

25 Los ésteres requeridos para la síntesis de los Ejemplos 18 a-c y los Ejemplos de Referencia 18 d-e se prepararon usando un método análogo:

30

Estructura [§]	m/z	RMN
	458 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (CDCl ₃): 1,3 (d, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 4,6 (m, 1H); 6,9 (m, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 8,6 (s, 1H)
	508 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (CDCl ₃): 1,3 (d, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,6 (m, 1H); 6,75 (d, 1H); 6,85 (m, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,1 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)
	454 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (d6 DMSO): 1,2 (d, 3H); 1,3 (t, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,3 (c, 2H); 4,8 (m, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,0 (d, 2H); 10,85 (s a, 1H)
	470 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (CDCl ₃): 1,3 (d, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,45-3,6 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,95 (m, 6H); 4,6 (m, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,8 (m, 2H); 7,1 (s, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,8 (d, 1H); 8,4 (b, 1H)

60 [§]El precursor para el Ejemplo 18c se preparó a 150°C en DMF durante 4 horas, usando 1,2 equivalentes del éster de flúor. El precursor para los Ejemplos 18 d-e de Referencia se preparó a 150°C en DMF durante 2 horas.

65

ES 2 322 709 T3

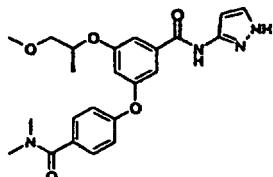
El 4-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo se usó en la preparación del precursor para los Ejemplos de Referencia 18 d-e a partir de ácido 4-fluoro-2-metoxibenzoico según el procedimiento descrito en la patente internacional WO 98/13332.

5 La síntesis de la 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describió en el Ejemplo 3.

Ejemplo de Referencia 19

10 *3-[(4-[(Dimetilamino)carbonil]fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1*H*-pirazol-3-ilbenzamida*

15



20

A una suspensión de ácido 4-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1*H*-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenoxi benzoico (280 mg; 0,55 mmoles), HATU (260 mg; 0,685 mmoles) y dimetilamina (0,345 ml de disolución 2,0 M en THF, 0,685 mmoles) en DMF (1 ml), se añadió DIPEA (0,238 ml; 1,37 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas, a temperatura normal. Despues se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo en acetato de etilo (3x25 ml). Se lavó la capa orgánica con hidrogenocarbonato de sodio saturado y disolución saturada de salmuera y se secó (MgSO_4). Se concentró a vacío el líquido filtrado y se cromatógrafió el residuo (acetato de etilo al 50-100% en isohexano) para dar un sólido blanco (95 mg; 40%).

25

30

RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,95 (s, 6H); 3,3 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,6 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 10,8 (s, 1H). m/z 439 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

También se prepararon de una manera similar, los Ejemplos 19a y -d y los Ejemplos de Referencia 19 b y c:

35

40

45

50

55

60

65

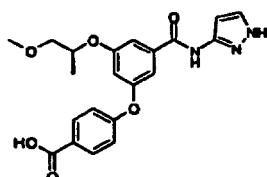
Ejemplo/ Ejemplo de Referencia	Estructura	m/z	RMN
19a		451 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ , 449 ($\text{M}-\text{H}$) ⁺	RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,2 (m, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,0 (m, 2H); 4,3 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,6 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,65 (d, 2H); 10,8 (s, 1H); 12,4 (s a, 1H)
19b		457 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ , 455 ($\text{M}-\text{H}$) ⁺	RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,95 (s, 6H); 3,3 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,6 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,2 (t, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,4 (t, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 10,8 (s, 1H); 12,4 (s a, 1H)
19c		453 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ , 451 ($\text{M}-\text{H}$) ⁺	RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,2 (s, 3H); 2,95 (s, 6H); 3,25 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (d, 2H); 10,7 (s, 1H); 12,1 (s a, 1H)
19d		499 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ , 497 ($\text{M}-\text{H}$) ⁺	RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,2 (s, 3H); 2,25 (m, 2H); 3,25 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,5 (m, 2H); 4,0 (m, 2H); 4,3 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 10,7 (s, 1H); 12,1 (s a, 1H)

ES 2 322 709 T3

El ácido requerido para la preparación de los Ejemplos de Referencia 19 y el Ejemplo 19a se preparó como se describe a continuación:

5 **Ácido 4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1H-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenoxi} benzoico**

10



15

20 A una disolución de 3-({3-[4-(etoxicarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,75 g; 3,25 mmoles) en THF (16 ml) y agua (8 ml) se añadió disolución 1 M de hidróxido de sodio (16 ml; 5,0 equiv) y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente, durante 16 horas. Se eliminó el THF a vacío y se añadió ácido cítrico 1 M hasta pH 3-4. Se separó por filtración el precipitado amarillo pálido y se lavó con agua para dar un sólido amarillo pálido que se secó a vacío (1,18 g, 71%).

25 RMN de ^1H δ (d₆-DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,25 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,4-3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 10,85 (s, 1H); m/z 412 (M+H)⁺.

30 Los ácidos requeridos para la preparación de los Ejemplos de Referencia 19 b-c y el Ejemplo d, se prepararon de una manera similar:

	Estructura	m/z	RMN
35			RMN de ^1H (d ₆ -DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,25 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,6 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 10,8 (s a, 1H)
40			RMN de ^1H (d ₆ -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,2 (s, 3H); 3,25 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,22 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,95 (d, 2H); 10,7 (s, 1H)
45			RMN de ^1H (d ₆ -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,2 (s, 3H); 3,25 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,4 (m, 2H); 4,6 (m, 1H); 6,4 (s, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,7 (dd, 1H); 7,95 (d, 1H); 10,0 (s, 1H)
50			
55			

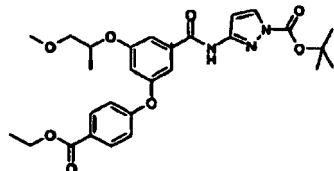
60

65

El éster requerido para la preparación de los Ejemplos de Referencia 19 y el Ejemplo 19a, se preparó como sigue:

3-({3-[4-(Etoxicarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

5



10

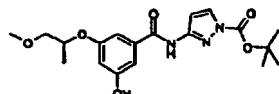
15 Se suspendieron 3-({3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (391 mg, 1 mmol), benzoato del ácido etil-4-borónico (388 mg; 2,0 equiv), acetato de cobre (II) (363 mg; 2,0 equiv) y trietilamina (0,7 ml; 5,0 equiv) en DCM seco sobre tamices moleculares de 4A en polvo recién activados (ca. 1 g), durante 7 horas, en atmósfera normal. Se filtró la mezcla de reacción por tierra de diatomeas, se lavó con DCM (x3). Se concentró a vacío el líquido filtrado, se absorbió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 M, hidrogenocarbonato de sodio saturado, salmuera saturada y se secó (MgSO_4). Se filtró, se concentró a vacío el líquido filtrado y se cromatógrafió (acetato de etilo al 0-50%/isohexano) para dar un aceite pardo (210 mg, 39%)

20 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,3 (d, 3H); 1,4 (t, 3H); 1,6 (s, 9H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,35 (c, 2H); 4,5 (m, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,0 (d, 2H); 7,05 (s, 2H); 7,2 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 8,05 (d, 2H); 9,2 (s, a, 1H); m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25

3-({3-Hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1H-pirazol-1carboxilato de terc-butilo

30



35 Se evacuó una disolución de 3-({3-(benciloxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (23 g; 47,8 mmoles) en THF (140 ml) y etanol (140 ml) y se purgó con nitrógeno (x3). Se añadió paladio sobre carbono al 10% (2,3 g; 10% p/p) y se evacuó la mezcla de reacción y finalmente se purgó con gas hidrógeno. Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura normal, en una bombona de hidrógeno, durante 16 horas. Se filtró Pd/C por tierra de diatomeas y se concentró a vacío el líquido filtrado para dar una espuma blanca (18 g, 97%).

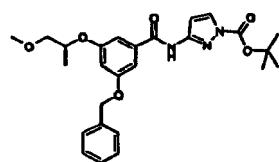
40

40 RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 1,55 (s, 9H); 3,25 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,4-3,5 (m, 2H); 4,7 (m, 1H); 6,5 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 8,2 (d, 1H); 9,65 (s, 1H); 11,2 (s, a, 1H); m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

45

3-({3-(Benciloxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

50



55

55 A una suspensión de ácido 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{{[fenilmetil]oxi}benzoico (20,7 g; 65,6 mmoles), HATU (31,2 g; 82,0 mmoles) y 3-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (15,0 g; 82,0 mmoles) en DMF (30 ml) se añadió DIPEA (28,5 ml, 164 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción, durante 16 horas, a temperatura normal. Despues se añadió agua (250 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo en dietil éter (3x150 ml). Se lavó la capa orgánica con disolución saturada de salmuera y se secó (MgSO_4). Se concentró a vacío el líquido filtrado y cristalizó el residuo dejándolo reposar. Se lavó con isohexano para dar cristales amarillos (23,4 g; 73%).

60

m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

65

La preparación de ácido 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{{[fenilmetil]oxi}benzoico se describe en el Ejemplo 3.

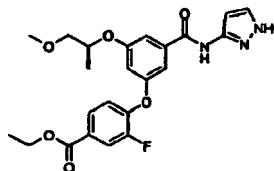
La preparación de 3-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo se describe en el Ejemplo 14.

ES 2 322 709 T3

El éster requerido para la preparación del Ejemplo de Referencia 19b se preparó como sigue:

3-Fluoro-4-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1H-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenoxi]benzoato de etilo

5



10

15 A una suspensión de 3-((3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil)amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (587 mg; 1,5 mmoles), carbonato de cesio (488 mg; 1,5 mmoles) en DMA (3 ml) se añadió 3,4-difluorobenzoato de etilo (279 mg; 1,5 mmoles). Esta mezcla se calentó a 110°C durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío, después se cromatógrafió el residuo sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-70% en hexano, para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo (271 mg, 40%)

20

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,3 (d, 3H); 1,4 (t, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,4 (c, 2H); 4,6 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 9,4 (s, 1H)

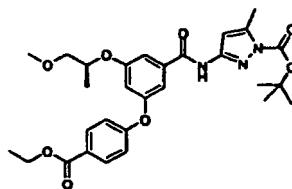
La preparación de 3-((3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil)amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo se describió en el Ejemplo de Referencia 19.

25

El éster requerido para la preparación del Ejemplo de Referencia 19c, se preparó como sigue:

30 3-((3-[4-(Etoxicarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

35



40

Se añadieron tamices moleculares de 4A recién activados (1,5 g) a una disolución de 3-((3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,47 mmoles), ácido (4-eticocarbonilfenil)borónico (718 mg; 3,7 mmoles), acetato de cobre (II) (672 mg; 3,7 mmoles) y trietilamina (1,7 ml; 12,3 mmoles) en DCM (40 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 2 días, después se filtró por tierra de diatomeas y se retiró el DCM a vacío. Se repartió el aceite residual entre acetato de etilo (35 ml) y ácido clorhídrico 1 N (35 ml), se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato de sodio (35 ml), salmuera (35 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó a un residuo que se cromatógrafió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 40-60% en hexano, para dar el compuesto deseado como un aceite naranja (80 mg, 6%).

50

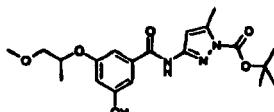
RMN de ^1H (CDCl_3): 1,3 (d, 3H); 1,4 (t, 3H); 1,6 (s, 9H); 2,55 (s, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,4 (c, 2H); 4,6 (m, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 8,05 (d, 2H); 9,4 (s, 1H)

55

Se preparó 3-((3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo de una manera similar a 3-((3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil)amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo, descrita en el Ejemplo de Referencia 19, partiendo de ácido 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[(fenilmetil)oxi]benzoico y 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo.

3-((3-Hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

60



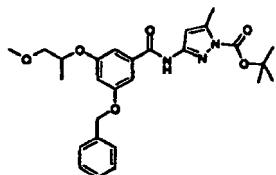
65

RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 1,2 (d, 3H); 1,55 (s, 9H); 3,2-3,3 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,2-3,3 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,4-3,5 (m, 2H); 4,65 (m, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 9,65 (s, 1H); 11,05 (s a, 1H); m/z 406 (M+H)+.

ES 2 322 709 T3

3-({3-(Benciloxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

5



10

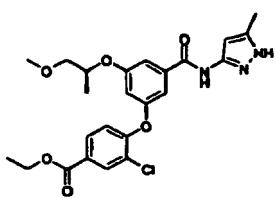
RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 3H); 1,55 (s, 9H); 3,25 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,4-3,5 (m, 2H); 4,7 (m, 1H); 5,15 (s, 2H); 6,7 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,3-7,5 (m, 5H); 11,15 (s a, 1 H); m/z 496 (M+H) $^+$.

15

El éster requerido para la preparación del Ejemplo 19d se preparó como sigue:

3-Cloro-4-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]carbonil]fenoxi)benzoato de etilo

20



25

Se añadió 3-cloro-4-fluorobenzoato de etilo (242 mg; 1,2 mmoles) a una suspensión de 3-({3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (405 mg, 1 mmol) y carbonato de potasio (1 mmol) en butironitrilo (5 ml). Se puso esta mezcla en un microondas y se calentó a 190°C, durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. Se usó la mezcla bruta (420 mg; 86%) en la siguiente etapa sin más purificación.

35

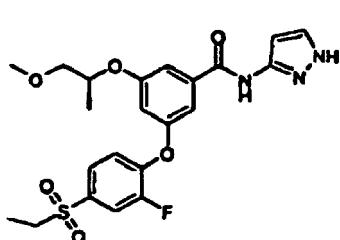
La preparación de 3-({3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo se describió en el Ejemplo de Referencia 19c. La preparación de 3-cloro-4-fluorobenzoato de etilo se describe en la bibliografía (Journal of Fluorine Chemistry, 1991, 53(2); 301-305).

40

Ejemplo de Referencia 20

3-[4-(Etilsulfonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida

45



50

Una suspensión de 3-({3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (391 mg, 1 mmol), carbonato de cesio (325 mg, 1 mmol) y 3,4-difluorofeniletilsulfona (206 mg, 1 mmol) en DMA (3 ml), se calentó a 120°C, durante 4 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo después en acetato de etilo (3x30 ml) y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se concentró a vacío y se cromatógrafió el residuo (acetato de etilo al 50-100%/isohexano), para dar un sólido blanco (120 mg, 25%).

65

RMN de ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,1 (t, 3H); 1,2 (d, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,3 (c, 2H); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,6 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,95 (dd, 1H); 10,8 (s, a 1H). m/z 477 (M+H) $^+$

Los siguientes ejemplos de referencia 20a y 20b y el ejemplo 20c se prepararon de un modo análogo.

Ejemplo/ Ejemplo de Referencia	Estructura	m/z	RMN
20a		463 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,2 (d, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,6 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,0 (dd, 1H); 10,8 (s, a 1H)
20b		492 (M+H) ⁺	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,11 (t, 3H); 1,23 (d, 3H); 3,27 (s, 3H); 3,35 (c asumido, 2H, escondido en H ₂ O); 3,46 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,76 (m, 1H); 6,54 (m, 1H); 6,94 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,32 (t, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,92 (dd, 1H); 7,88 (s, a, 1H)
20c		483 (M+H) ⁺ 481 (M-H) ⁺	RMN de ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,2 (d, 3H); 2,2 (s, 3H); 2,25 (m, 2H); 3,25 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 4,05 (s, a, 2H); 4,35 (s, a, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,2 (t, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,6 (d ap, 1H); 10,7 (s, 1H); 12,1 (s, 1H)

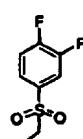
35 La preparación de 3-((3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-methylethoxy]benzoyl)amino)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo usado en la preparación de los Ejemplos de Referencia 20 y 20a, se describió en el Ejemplo 19.

40 La preparación de 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida usada en la preparación del Ejemplo de Referencia 20b, se describió en el Ejemplo 3

45 La preparación de 3-((3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-methylethoxy]benzoyl)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo, usado en la preparación del Ejemplo 20c se describió en el Ejemplo 19.

50 Se preparó 3,4-difluorofeniletilsulfona usada en la preparación del Ejemplo de Referencia 20 y 20b, como se describe a continuación.

3,4-Difluorofeniletilsulfona



55 A una disolución de sulfuro de 3,4-difluorofeniletilo (1,50 g) en DCM (50 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico al 75% (2,97 g) y se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 16 h. Se lavó la mezcla sucesivamente con carbonato de potasio saturado (20 ml) y salmuera (30 ml), después se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se redujo a vacío. Se cromatógrafió el aceite claro resultante sobre sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en iso-hexano) y se aisló el producto que corría más rápido (0,90 g). La 3,4-difluorofeniletilsulfona requerida se usó sin más caracterización.

La 3,4-difluorofenilmetsulfona usada en la preparación del Ejemplo de Referencia 20a, se preparó de un modo similar a partir de sulfuro de 3,4-difluorofenilmetilo

5	Estructura	m/z	RMN
10			RMN de ^1H δ (CDCl_3): 3,05 (s, 3H); 7,2 (c, 1H); 7,7-7,8 (m, 2H)

15 La 1-(3,4-difluorobenzoil)azetidina usada en la preparación del Ejemplo 20c se preparó como se describe a continuación.

1-(3,4-Difluorobenzoil)azetidina



25 Se añadió cloruro de oxalilo (1,05 ml; 12,0 mmoles) a una disolución de ácido 3,4-difluorobenzoico (1,58 g; 10 mmoles) en DCM (50 ml) que contenía DMF (1 gota). Se agitó la reacción a temperatura normal, durante 16 h, después se evaporó a sequedad. Se volvió a disolver el residuo en DCM (25 ml) y se añadió hidrocloruro de azetidina (1,12 g; 12,0 mmoles) seguido por trietilamina (4,18 ml; 30,0 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 2 h, después se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido por salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. Se cristalizó el compuesto del título de una mezcla de acetato de etilo/hexano, para dar un sólido cristalino blanco (1,0 g, 51%). RMN de ^1H δ (CDCl_3): 2,4 (m, 2H); 4,3 (m, 4H); 7,2 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (t, 1H).

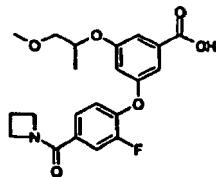
35 Ejemplo 21

3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-Dirazol-3-ilbenzamida



50 55 A una suspensión de ácido 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoico (300 mg; 0,75 mmoles), HATU (356 mg; 0,938 mmoles) y 3-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (172 mg; 0,938 mmoles) en DMF (2 ml), se añadió DIPEA (0,326 ml; 1,88 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción, durante 16 horas, a temperatura normal. Despues se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo en acetato de etilo (3x25 ml). Se lavó la capa orgánica con hidrogenocarbonato de sodio saturado y disolución saturada de salmuera y se secó (MgSO_4). Se concentró el líquido filtrado a vacío, para dar un aceite naranja. Este se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,445 ml; 8,0 equiv). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal, durante 8 horas. Se añadió carbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción y se separaron las fases. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica y se concentró a vacío, para dar una espuma blanca (26 mg, 7%).

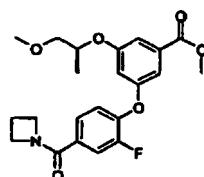
60 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,3 (d, 3H); 2,4 (m, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 4,2 (m, 2H); 4,35 (m, 2H); 4,6 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,8 (s ap, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,5 (d ap, 1H); 7,5 (s ap, 1H); 9,6 (s, a, 1H). m/z 469 ($\text{M}+\text{H})^+$, 467 ($\text{M}-\text{H}$)

Ácido 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoico

10 A una disolución de 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoato de metilo (400 mg, 1 mmol) en THF (6 ml) y agua (1 ml), se añadió disolución 1M de hidróxido de sodio (3 ml; 5,0 equiv) y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente, durante 3 horas. Se eliminó el THF a vacío y se añadió ácido cítrico 1 M hasta pH 3-4. Se añadió acetato de etilo y se separaron las fases. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica y se concentró a vacío, para dar un aceite claro (305 mg, 79%).

15

19 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,3 (d, 3H); 2,4 (m, 2H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,2-4,4 (m, 4H); 4,6 (m, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); m/z 403 (M+H)⁺.

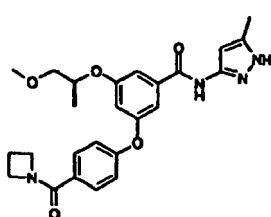
20 *3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoato de metilo*

30 A una disolución de 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo (480 mg, 2 mmoles) en DMA (2 ml), se añadió carbonato de potasio (552 mg, 4 mmoles) y una disolución de 1-(3,4-difluorobenzoyl)azetidina (394 mg, 2 mmoles) en DMA (2 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 110°C y se dejó agitar durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción. Se extrajo en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. Se secó (MgSO_4) la disolución y se concentró a vacío en un aceite (400 mg, 48%). Se usó el residuo sin más purificación o caracterización.

35

39 La preparación de 3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzoato de metilo se describió en el Ejemplo 11. La preparación de 1-(3,4-difluorobenzoyl)azetidina se describió en el Ejemplo 20c.

40 Ejemplo 22

3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida

55 Se evacuó una disolución de 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida (100 mg; 0,2 mmoles) y trietilamina (0,139 ml; 1 mmol) en THF (2,5 ml) y etanol (2,5 ml) y se purgó con nitrógeno (x3). Se añadió paladio sobre carbono al 10% p/p (10 mg), se evacuó la mezcla de reacción y se purgó con gas hidrógeno. Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura normal, en hidrógeno, durante 48 horas. Se eliminaron los residuos sólidos por filtración por tierra de diatomeas y se repartió la mezcla entre acetato de etilo y disolución de ácido clorhídrico 1 M. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica y se concentró a vacío el líquido filtrado. Se cromatógrafió el residuo sobre sílice, eluyendo con metanol al 0-70% en acetato de etilo, para dar el producto (14 mg).

60

59 RMN de ^1H δ ($d_6\text{-DMSO}$): 1,2 (d, 3H); 2,2 (s, 3H); 2,25 (m, 2H); 3,25 (s, 3H oscurecido por pico de agua); 3,5 (m, 2H); 4,00 (m, 2H); 4,3 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,65 (d, 2H); 10,7 (s, 1H); 12,1 (s a, 1H). m/z 465 (M+H)⁺, 463 (M-H)⁺

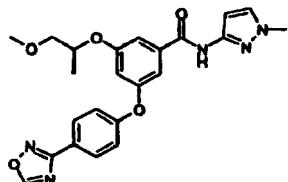
65 La preparación de 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida, se describe en el Ejemplo 19d.

Ejemplo 23

3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]benzamida

5

10



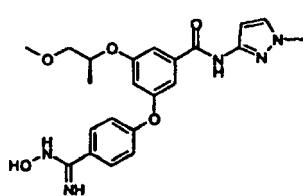
15 Se absorbió 3-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida en ortoformiato de trimetilo (3 ml) y se añadieron 2 gotas de BF_3 eterato. Se calentó la disolución resultante a 55°C, en un microondas CEM explorer durante 80 min. Se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida y se cromatógrafió el aceite resultante sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en iso-hexano, para dar el compuesto deseado como una espuma blanca (295 mg).

20 RMN de ^1H $\delta(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 1,23 (d, 3H); 3,40-3,58 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,71 (m, 1H); 6,54 (s, 1H); 6,86 (s, 1H); 7,18-7,28 (m, 3H); 7,44 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 8,06 (d, 2H); 9,65 (s, 1H); 10,82 (s, 1H); m/z 450 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

3-{4-[(Hidroxiamino)(imino)metil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida

25

30



35 Se añadió hidroxilamina (disolución al 50% p/p, 1 ml) a una disolución de 3-(4-cianofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida (300 mg; 0,74 mmoles) en etanol (3 ml) y se permitió que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente, durante 18 horas. Se eliminaron los componentes volátiles a vacío para dar el compuesto deseado como una espuma incolora (325 mg).

40

 $m/z = 440$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

La preparación de 3-(4-cianofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida, se describió en el Ejemplo 6.

45

Biológico*Pruebas*

50 Los efectos biológicos de los compuestos de fórmula (I) pueden probarse de la siguiente forma

(1) *Actividad enzimática*

55 Se puede medir la actividad enzimática de GLK pancreática, humana recombinante por incubación de GLK, ATP y glucosa. La velocidad de formación de producto (es decir, G-6-P) puede determinarse acoplando la prueba a una G-6-P deshidrogenasa, sistema NADP/NADPH y midiendo el aumento lineal con el tiempo de la densidad óptica a 340 nm (Matschinsky *et al* 1.993). Se puede evaluar la activación de GLK por compuestos usando esta prueba en presencia o ausencia de GLKRP, como se describe en Brocklehurst *et al* (Diabetes 2.004, 53, 535-541).

60

Producción de GLK y GLKRP recombinante

65 Se obtuvo ADNc de GLK y GLKRP humana por PCR de ARNm pancreático y hepático, humano, respectivamente, usando técnicas establecidas descritas en el Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T, 1.989. Los iniciadores para PCR se diseñaron según las secuencias de ADNc de la GLK y GLKRP mostradas en Tanizawa *et al* 1.991 y Bonthron, D.T. *et al* 1.994 (corregidas más tarde en Warner, J. P. 1.995).

Clonación en vectores Bluescript II

El ADNc de la GLK y GLKRP se clonó en *E. coli* usando pBluescript II (Short *et al* 1.998), un sistema vector de clonación recombinante similar al empleado por Yanisch-Perron C *et al* (1.985), que comprende un replicón basado en coIE1 que porta un fragmento de ADN polilígador 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. Se cultivaron 400 ml de cultivos de cepas DH5a o BL21(DE3) en caldo L a un OD 600 de 0,5 y se recogieron por centrifugación a 2.000 g. Se lavaron dos veces las células en hielo-agua desionizada fría, se resuspendieron en 1 ml de glicerol al 10% y se almacenaron en alícuotas a -70°C. Se desalaron las mezclas de ligado usando membranas Millipore V series™ (0,0025 mm de tamaño de poro). Se incubaron 40 ml de células con 1 ml de mezcla de ligado o plásmido de ADN 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 mF. Los transformantes se seleccionaron en L-agar enriquecido con tetraciclina a 10 mg/ml o ampicilina a 100 mg/ml.

Expresión

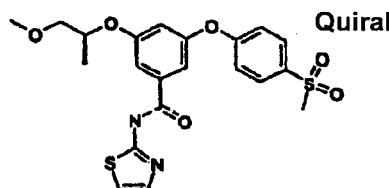
La GLK se expresó a partir del vector pTB375NBSE en células *E. coli* BL21, produciendo una proteína recombinante que contenía una etiqueta 6-His inmediatamente adyacente a la metionina N-terminal. De manera alternativa, otro vector adecuado es pET21(+)-ADN, Novagen, numero de Catálogo 697703. La etiqueta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

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 Sepharosa seguido por la utilización de la etiqueta FLAG para la purificación final en una columna de inmunoafinidad anti-FLAG M2 adquirida en Sigma-Aldrich (cat. n A 1205).

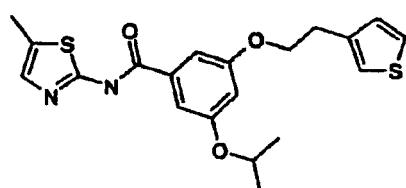
(2) *Prueba de la Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG)*

Se hicieron pruebas de tolerancia oral a la glucosa en ratas fa/fa obesas, Zucker, conscientes (edad 12-13 semanas o mayores), alimentadas con una dieta rica en grasas (45% kcal de grasa), durante al menos dos semanas previamente a la experimentación. Se dejó en ayunas a los animales durante 2 horas antes de usarlos en los experimentos. Se dio por vía oral un compuesto de prueba o un vehículo, 120 minutos antes de la administración oral de una disolución de glucosa en una dosis de 2 g/kg de peso corporal. Se midieron los niveles de glucosa en sangre usando un glucómetro Accuchek de muestras de sangrado de la cola tomadas en tiempos diferentes antes y después de la administración de glucosa (transcurso del tiempo de 60 minutos). Se generó una curva del tiempo de los niveles de glucosa en sangre y se calculó el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), durante 120 minutos (siendo el tiempo de administración de glucosa tiempo cero). Se determinó el porcentaje de inhibición usando la AUC en el grupo vehículo - control como porcentaje de inhibición cero.

45



Ejemplo 11b



Ejemplo II107

Los compuestos de la invención generalmente tienen una actividad activadora para la glucocinasa con un EC₅₀ menor que aproximadamente 500 nM. Por ejemplo, el Ejemplo 11b tiene un EC₅₀ de 30 nM.

El Ejemplo 11b y el Ejemplo II107 en la patente internacional WO 03/015774 tienen valores EC₅₀ muy similares. Sin embargo, el Ejemplo 11b presenta una exposición oral superior y presenta actividad PTOG del 29% a 10 mg/kg pero el Ejemplo II107 en la patente internacional WO 03/015774 no es activo a 10 mg/kg.

65 **Referencias**

1 Printz, R. L., Magnuson, M. A. y Granner, D. K. (1.993) *Annual Review of Nutrition* 13, 463-96

2 **DeFronzo, R. A.** (1.988) *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.** (1.993) *New England Journal of Medicine* 328, 697-702

4 **Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. y Polonsky, K. S.** (1.996) *Annual Review of Physiology* 58, 171-86

5 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.** (1.996) *Journal of Clinical Investigation* 98, 1.755-61

10 6 **Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. y Barbetti, F.** (2.002) *Diabetes* 51, 1.240-6

15 6^a **Gloyn, A. L., Noordam, K., Willemsen, M.A.A.P., Ellard, S., Lam, W.W.K., Campbell, I. W., Midgley, P., Shiota, C., Buettger, C., Magnuson, M.A., Matschinsky, F. M., y Hattersley, A. T.; Diabetes** 52: 2.433-2.440

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.** (1.998) *New England Journal of Medicine* 338, 226-30

20 8 **Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. y Dohm, G. L.** (1.995) *Hormone & Metabolic Research* 27, 19-22

25 9 **Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleco, M. y Connelly, S.** (2.001) *Diabetes* 50, 2.287-95

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.** (2.001) *Diabetes* 50, 622-9

30 11 **Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. y Valera, A.** (1.996) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 7.225-30

12 **Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. y Guinovart, J. J.** (1.999) *Journal of Biological Chemistry* 274, 31833-8

35 13 **Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. y Cherrington, A. D.** (2.001) *Diabetes Care* 24, 1.882-7

14 **Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. y Blazquez, E.** (2.002) *Journal of Neurochemistry* 80, 45-53

40 15 **Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. y Levin, B. E.** (2.000) *Diabetes* 49, 693-700

16 **Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. y Blazquez, E.** (2.000) *Journal of Neurochemistry* 74, 1.848-57

45 17 **Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. y Mobbs, C. V.** (1.999) *Diabetes* 48, 1.763-1.772

18 **Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg, H. y Pipeleers, D. G.** (2.001) *Diabetes* 50, 1-11

50 19 **Levin, B. E.** (2.001) *International Journal of Obesity* 25, supp 5, S68-S72

20 **Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. y Blazquez, E.** (1.996) *Journal of Neurochemistry* 66, 920-7

55 21 **Mobbs, C. V., Kow, L. M. y Yang, X. J.** (2.001) *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism* 281, E649-54

22 **Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. y Routh, V. H.** (1.999) *American Journal of Physiology* 276, R1223-31

23 **Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. y Ashford, M. L.** (1.997) *Nature* 390, 521-5

60 24 **Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. y Ashford, M. L.** (2.000) *Nature Neuroscience* 3, 757-8

25 **Levin, B. E. y Dunn-Meynell, A. A.** (1.997) *Brain Research* 776, 146-53

65 26 **Levin, B. E., Govek, E. K. y Dunn-Meynell, A. A.** (1.998) *Brain Research* 808, 317-9

27 **Levin, B. E., Brown, K. L. y Dunn-Meynell, A. A.** (1.996) *Brain Research* 739, 293-300

ES 2 322 709 T3

- 28 **Rowe, I. C., Boden, P. R. y Ashford, M. L.** (1.996) *Journal of Physiology* 497, 365-77
- 29 **Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. y Shiraishi, T.** (1.985) *Life Sciences* 37, 2.475-82
- 5 30 **Kurata, K., Fujimoto, K. y Sakata, T.** (1.989) *Metabolism: Clinical & Experimental* 38, 46-51
- 31 **Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etoh, H. y Fukagawa, K.** (1.986) *Physiology & Behavior* 37, 615-20
- 32 **Jetton T. L., Liang Y., Pettepher C. C., Zimmerman E. C., Cox F. G., Horvath K., Matschinsky F. M., y**
10 **Magnuson M. A., J. Biol. Chem.**, Feb 1.994; 269: 3.641-3.654.
- 33 **Reimann F. y Gribble F. M., Diabetes** 2.002 51: 2.757-2.763
- 34 **Cheung A. T., Dayanandan B., Lewis J. T., Korbutt G. S., Rajotte R. V., Bryer-Ash M., Boylan M. O.,**
15 **Wolfe M. M., Kieffer T. J., Science**, Vol 290, No 5.498, 1.959-1.962, 8 de Diciembre de 2.000.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

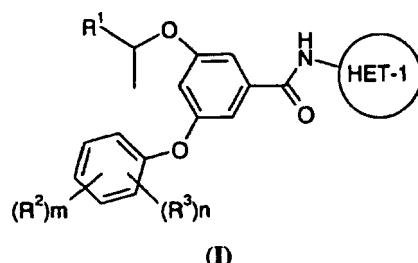
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales o solvatos:

5

10

15



en la que:

20

R^1 es metoximetilo;

25

R^2 se selecciona de: $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ y HET-2;

30

HET-1 es un anillo heteroarílico unido a C, de 5 ó 6 miembros, que contienen un átomo de nitrógeno en la posición 2 y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos de anillo más seleccionados independientemente de O, N y S; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono disponible o en un átomo de nitrógeno del anillo, siempre que no esté cuaternizado de ese modo, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6 ;

35

HET-2 es un anillo heterocíclico unido a C o N, de 4-, 5- o 6-miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo $-CH_2-$ por un $-C(O)-$ y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo heterocíclico a un grupo $S(O)$ o $S(O)_2$, anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 ;

40

R^3 se selecciona de: halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

45

R^4 se selecciona de hidrógeno, alquilo (C1-4) [opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

50

R^5 es hidrógeno o alquilo (C1-4); o

55

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo heterocíclico, como se define por HET-3;

60

R^6 se selecciona independientemente de: alquilo (C1-4), halo, hidroxialquilo (C1-4), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]-S(O)p-alquilo (C1-4), aminoalquilo (C1-4), [alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4), di[alquil (C1-4)]aminoalquilo (C1-4) y HET-4;

65

R^7 se selecciona de: $-OR^5$, alquilo (C1-4), $-C(O)alquilo$ (C1-4), $-C(O)NR^4R^5$, [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y $-S(O)pR^5$;

70

HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos más (además del átomo de N de enlace) seleccionados independientemente de O, N y S, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo $-CH_2-$ por un $-C(O)-$ y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo $S(O)$ o $S(O)_2$; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8 o

75

HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, unido a N, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo más (además del átomo de N de enlace) seleccionado independientemente de O, S y N, en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo $-CH_2-$ por un grupo $-C(O)-$ y en el que se puede oxidar opcionalmente un átomo de azufre en el anillo a un grupo $S(O)$ o $S(O)_2$; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8 o

ES 2 322 709 T3

HET-3 es un anillo heterociclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene opcionalmente 1 un átomo de nitrógeno más (además del átomo de N de enlace), en el que se puede reemplazar opcionalmente un grupo -CH₂- por un -C(O)-; anillo que está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno disponible por 1 sustituyente seleccionado de hidroxi y R³;

5 R⁸ se selecciona de: -OR⁵, alquilo (C1-4), -C(O)alquilo (C1-4), -C(O)NR⁴R⁵, [alquil (C1-4)]amino, di[alquil (C1-4)]amino, HET-3 (en el que dicho anillo no está sustituido), [alcoxi (C1-4)]alquilo (C1-4), hidroxialquilo (C1-4) y -S(O)pR⁵;

10 HET-4 es un anillo heteroarílico no sustituido, unido a C o N, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S;

15 p es (independientemente en cada caso) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m sea 0, entonces n sea 1 ó 2

20 y que el compuesto de Fórmula (I) es distinto de:

3-(4-metanosulfonilfenoxi)-5-(2-metoxi-1-metil-etoxy)-N-tiazol-2-il-benzamida;

N-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-3-(4-metanosulfonilfenoxi)-5-(2-metoxi-1-metiletoxi)-benzamida;

25 N-[4-(1-hidroxi-ethyl)-tiazol-2-il]-3-(4-metanosulfonilfenoxi)-5-(2-metoxi-1-metiletoxi)-benzamida;

N-[3-hidroximetil-1,2,4-tdiazol-5-il]-3-(4-metanosulfonilfenoxi)-5-(2-metoxi-1-metil-etoxy)benzamida o

30 3-(4-metanosulfonilfenoxi)-5-(2-metoxi-1-metil-etoxy)-(pirazol-3-il)benzamida.

2. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos, en el que R¹ tiene la configuración (S).

35 3. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos, en el que m es 1, n es 0 y R² está en la posición para con respecto al enlace éter.

40 4. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o la reivindicación 3 o una de sus sales o solvatos, en el que HET-1 es un anillo de 5 miembros.

45 5. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales o solvatos, en el que R² se selecciona de -C(O)NR⁴R⁵ y -SO₂NR⁴R⁵ y R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo heterociclico como se define por HET-3.

60 6. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales o solvatos, en el que HET-3 es un anillo de 4 a 6 miembros.

65 7. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o la reivindicación 3 o una de sus sales o solvatos, en el que R² se selecciona de -C(O)NR⁴R⁵ y -SO₂NR⁴R⁵ y R⁴ se selecciona de alquilo (C1-4) [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2.

80 8. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o la reivindicación 3 o una de sus sales o solvatos, en el que R² es -SO₂R⁴ y R⁴ se selecciona de alquilo (C1-4) [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de: HET-2, -OR⁵, -SO₂R⁵, cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y -C(O)NR⁵R⁵], cicloalquilo (C3-6) (opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de R⁷) y HET-2.

85 9. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o la reivindicación 3 o una de sus sales o solvatos, en el que R² es HET-2.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales o solvatos, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, para usar como un medicamento.

ES 2 322 709 T3

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada a través de GLK.

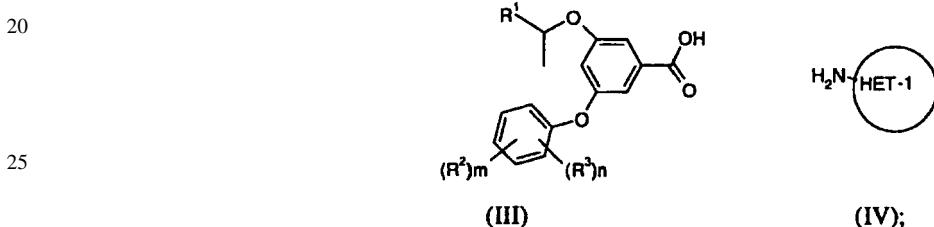
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

14. Uso de un compuesto de la Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o sal o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad en mamíferos mediada por GLK.

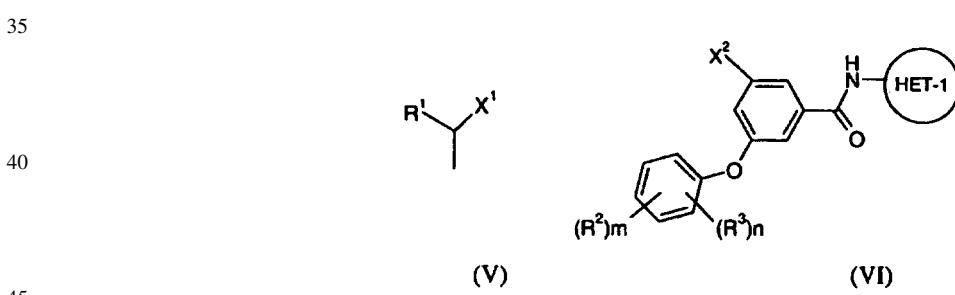
10 15. Un uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad mediada por GLK es diabetes de tipo 2.

16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales o solvatos, que comprende (en el que las variables son como se define en la reivindicación 1 a menos que se indique de otro modo):

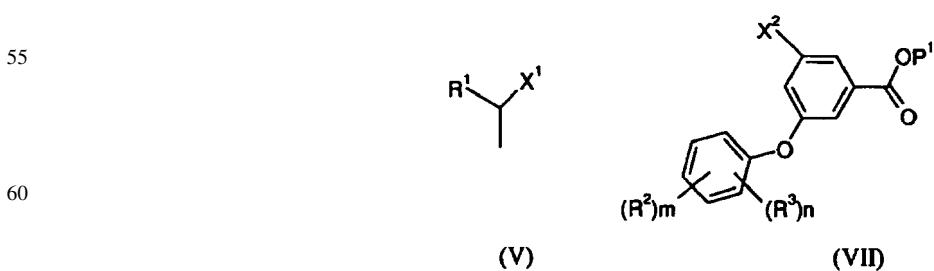
15 (a) reacción de un ácido de Fórmula (III) o derivado activado del mismo con un compuesto de Fórmula (IV)



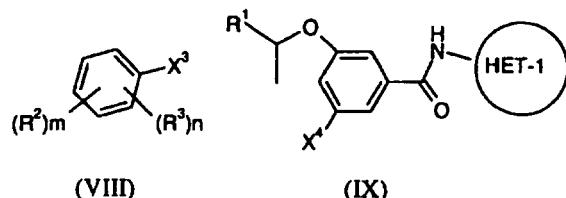
30 o
(b) reacción de un compuesto de Fórmula (V) con un compuesto de Fórmula (VI),



en el que X¹ es un grupo saliente y X² es un grupo hidroxilo o X¹ es un grupo hidroxilo y X² es un grupo saliente;
50 [o por reacción con el éster intermedio de Fórmula (VII), en el que P¹ es un grupo protector seguido por la hidrólisis del éster y la formación de amida]

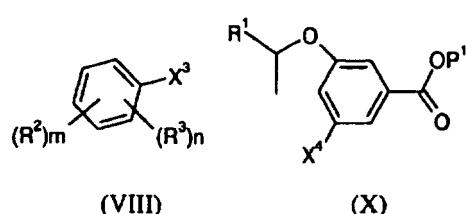


(c) reacción de un compuesto de Fórmula (VIII) con un compuesto de Fórmula (IX)

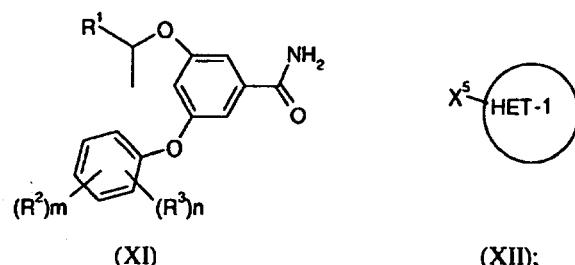


en el que X^3 es un grupo saliente o un reactivo organometálico y X^4 es un grupo hidroxilo o X^3 es un grupo hidroxilo y X^4 es un grupo saliente o un reactivo organometálico;

[o por reacción u (VIII) con el éster intermedio de Fórmula (X), seguido por hidrólisis del éster y formación de amida]



(d) reacción de un compuesto de Fórmula (XI) con un compuesto de Fórmula (XII),



en el que X^5 es un grupo saliente

y después, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
 - ii) retirar todo grupo protector y/o
 - iii) formar una de sus sales o solvatos.

17. Un compuesto de Fórmula (I), que sea:

3-(4-[(2-metoxietil)amino]carbonil)fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(4-{{[(1*H*-imidazol-2-*i*lmetil)amino]carbonil}fenoxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-*i*lbenzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenoxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(3-{{[(2-metoxietil)amino]carbonil}fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

ES 2 322 709 T3

3-(3-{{(1H-imidazol-2-ilmetil)amino}carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

5 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenoxi}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

10 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(morpholin-4-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;

15 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;

20 3-[(4-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

25 3-{2 - cloro - 4-[(dimetilamino) sulfonil] fenoxi}-5-[(1S) - 2 - metoxi-(1 - metiletil) oxi] - N-(1 - metil - 1H - pirazol-3-il)benzamida;

30 3-[(2-cloro-4-{{(1-metiletil)amino}sulfonil}fenil)oxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

35 3-{{2-cloro-4-((2-(metiloxi)etil)amino)sulfonil}fenil}oxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

40 3-[(4-[(dimetilamino)sulfonil]fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

45 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}oxi}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

50 3-{{4-[(1-metiletil)amino}sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

55 3-[(4-[(2-metoxietil)amino}sulfonil]fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

60 3-[(4-cianofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

65 3-{{4-[(1-metiletil)tio}fenil}oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

70 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[3-(metiltio)fenil]oxibenzamida;

75 3-[(4-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

80 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

85 3-[(4-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

90 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

95 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida;

100 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida;

105 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida;

110 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

115 N-(1-etyl-1H-pirazol-3-il)-3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

120 3-(3,5-difluorofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

N-(5-bromopiridin-2-il)-3-(3,5-difluorofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida;
 3-(3,5-difluorofenoxi)-N-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida;
 5 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;
 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;
 10 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-[4-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;
 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(3-metil-1,2,4-тиадиазол-5-il)benzamida;
 15 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-(4-{{[(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}fenoxi}-N-(3-metil-1,2,4-тиадиазол-5-il)benzamida;
 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 20 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 25 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida
 o una de sus sales o solvatos.

30 18. Un compuesto de Fórmula (I), que sea:

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;
 35 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 40 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;
 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida o
 45 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(1,2,4-oxadiазол-3-il)fenoxi]benzamida
 o una de sus sales o solvatos.

50 19. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que sea 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida o una de sus sales o solvatos.

55 20. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que sea 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida o una de sus sales o solvatos.

21. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, que sea 3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(3-metil-1,2,4-тиадиазол-5-il)benzamida o una de sus sales o solvatos.

22. Una combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o las reivindicaciones 17 a 21, con otra u otras sustancias y/o tratamientos.