

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 966 644**

(51) Int. Cl.:

C07C 215/30 (2006.01)
C07C 215/60 (2006.01)
C07C 215/68 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2018** PCT/GB2018/052594
(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2019** WO19053426
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2018** E 18773825 (7)
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023** EP 3681857

(54) Título: **Fluorofenil beta-hidroxietilaminas y su uso en el tratamiento de la hiperglucemia**

(30) Prioridad:

13.09.2017 GB 201714734

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2024

(73) Titular/es:

**ATROGI AB (100.0%)
Tomtebodavägen 6
171 65 Solna, SE**

(72) Inventor/es:

**PELCMAN, BENJAMIN y
BENGSSON, TORE**

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 966 644 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

Fluorofenil beta-hidroxetilaminas y su uso en el tratamiento de la hiperglucemia

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y composiciones, y su uso en el tratamiento de la hiperglucemia y trastornos caracterizados por hiperglucemia, tales como diabetes tipo 2. En particular, la invención se refiere a nuevos compuestos, composiciones y su uso en métodos para el tratamiento de afecciones tales como diabetes tipo 2 mediante la activación del receptor adrenérgico β_2 . Es importante destacar que se cree que estos compuestos tienen un perfil de efectos secundarios beneficiosos, ya que no ejercen su efecto mediante una liberación significativa de AMPc.

15 Antecedentes de la invención

La lista o discusión de un documento aparentemente publicado anteriormente en esta memoria descriptiva no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

20 La hiperglucemia o nivel alto de azúcar en sangre es una condición en la que una cantidad excesiva de glucosa circula en el plasma sanguíneo. Si no se trata, la hiperglucemia puede ser un problema grave y potencialmente convertirse en afecciones potencialmente mortales, como la cetoacidosis. Por ejemplo, la hiperglucemia crónica puede causar daño al corazón y está fuertemente asociada con ataques cardíacos y muerte en sujetos sin enfermedad coronaria ni antecedentes de insuficiencia cardíaca. Existen varias causas de hiperglucemia, incluida la diabetes y la resistencia grave a la insulina.

25 La resistencia grave a la insulina (SIR) es una afección en la que el paciente experimenta niveles muy bajos (o, en casos extremos, no significativos) de respuesta a la insulina. Hay varios síndromes caracterizados por SIR, incluido el síndrome de Rabson-Mendenhall, el síndrome de Donohue (leprechaunismo), los síndromes de resistencia a la insulina tipo A y tipo B, el síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), pseudoacromegalía y lipodistrofia. La mayoría de estas afecciones tienen causas genéticas, como mutaciones en el gen del receptor de insulina. Se ha informado que la prevalencia del síndrome de Donohue, el síndrome de Rabson-Mendenhall y el síndrome de resistencia a la insulina tipo A varía de aproximadamente 50 casos reportados a 1 en 100.000. Sin embargo, dado que algunas enfermedades son graves y extremadamente raras, es probable que muchos pacientes no sean diagnosticados antes de morir, especialmente en las zonas menos desarrolladas del mundo. Por lo tanto, es difícil evaluar el número exacto de pacientes con estos síndromes.

30 El estándar actual para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con SIR es una dieta controlada, complementada con fármacos que afectan la sensibilidad del receptor de insulina, como metformina o suplementos de insulina. Sin embargo, especialmente en los trastornos causados por mutaciones en el gen del receptor de insulina, este tratamiento no es suficientemente eficaz y finalmente resulta infructuoso.

35 La diabetes comprende dos enfermedades distintas, tipo 1 (o diabetes dependiente de la insulina) y tipo 2 (diabetes independiente de la insulina), las cuales implican el mal funcionamiento de la homeostasis de la glucosa. La diabetes tipo 2 afecta a más de 400 millones de personas en el mundo y la cifra está aumentando rápidamente. Las complicaciones de la diabetes tipo 2 incluyen problemas cardiovasculares graves, insuficiencia renal, neuropatía periférica, ceguera y, en las últimas etapas de la enfermedad, incluso pérdida de extremidades y, en última instancia, la muerte. La diabetes tipo 2 se caracteriza por resistencia a la insulina en el músculo esquelético y el tejido adiposo, y actualmente no existe una cura definitiva. La mayoría de los tratamientos utilizados hoy en día se centran en remediar la señalización disfuncional de la insulina o inhibir la producción de glucosa del hígado, pero muchos de esos tratamientos tienen varios inconvenientes y efectos secundarios. Por lo tanto, existe un gran interés en identificar nuevas formas independientes de insulina para tratar la diabetes tipo 2.

40 En la diabetes tipo 2, la vía de señalización de la insulina está debilitada en los tejidos periféricos tales como el tejido adiposo y el músculo esquelético. Los métodos para tratar la diabetes tipo 2 suelen incluir cambios en el estilo de vida, así como inyecciones de insulina o medicamentos orales para regular la homeostasis de la glucosa. Las personas con diabetes tipo 2 en las últimas etapas de la enfermedad desarrollan una "insuficiencia de las células beta", es decir, la incapacidad del páncreas para liberar insulina en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre. En las últimas etapas de la enfermedad, los pacientes suelen necesitar inyecciones de insulina en combinación con medicamentos orales para controlar la diabetes. Además, los fármacos más comunes tienen efectos secundarios que incluyen la subregulación o desensibilización de la vía de la insulina y/o la promoción de la incorporación de lípidos en el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético. Por lo tanto, existe un gran interés en identificar nuevas formas de tratar enfermedades metabólicas, incluida la diabetes tipo 2, que no incluyan estos efectos secundarios.

- Después de una comida, los niveles elevados de glucosa en sangre estimulan la liberación de insulina del páncreas. La insulina media la normalización de los niveles de glucosa en sangre. Los efectos importantes de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa incluyen la facilitación de la absorción de glucosa en el músculo esquelético y los adipocitos, y un aumento del almacenamiento de glucógeno en el hígado. El músculo esquelético y los adipocitos son responsables de la captación y utilización de glucosa mediada por la insulina en el estado de alimentación, lo que los convierte en sitios muy importantes para el metabolismo de la glucosa.
- La vía de señalización posterior al receptor de la insulina ha sido difícil de comprender en detalle. En resumen, el control de la absorción de glucosa por la insulina implica la activación del receptor de insulina (IR), el sustrato del receptor de insulina (IRS), la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) y, por lo tanto, la estimulación del fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3), el objetivo de la rapamicina en los mamíferos (también llamado objetivo mecanicista de la rapamicina, mTOR), Akt/PKB (Akt) y TBC1D4 (AS160), lo que porta a la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) a la membrana plasmática. La activación de Akt se considera necesaria para la translocación de GLUT4.
- Cabe señalar que los músculos esqueléticos constituyen una parte importante del peso corporal de los mamíferos y tienen un papel vital en la regulación del metabolismo sistémico de la glucosa, siendo responsables de hasta el 85% de la eliminación de glucosa en todo el cuerpo. La absorción de glucosa en los músculos esqueléticos está regulada por varias señales intra y extracelulares. La insulina es el mediador mejor estudiado, pero también existen otros. Por ejemplo, la quinasa activada por AMP (AMPK) funciona como un sensor de energía en la célula, lo que puede aumentar la absorción de glucosa y la oxidación de ácidos grasos. Debido a la gran influencia que tienen los músculos esqueléticos en la homeostasis de la glucosa, es posible que existan mecanismos adicionales. A la luz de la mayor prevalencia de diabetes tipo 2, es de gran interés encontrar y caracterizar nuevos mecanismos independientes de insulina para aumentar la absorción de glucosa en las células musculares.
- Los niveles de glucosa en sangre pueden estar regulados tanto por la insulina como por las catecolaminas, pero se liberan en el cuerpo en respuesta a diferentes estímulos. Mientras que la insulina se libera en respuesta al aumento de los niveles de azúcar en sangre (por ejemplo, después de una comida), la epinefrina y la norepinefrina se liberan en respuesta a diversos estímulos internos y externos, como el ejercicio, las emociones y el estrés, y también para mantener la homeostasis de los tejidos. La insulina es una hormona anabólica que estimula muchos procesos implicados en el crecimiento, incluida la absorción de glucosa, la formación de glucógeno y triglicéridos, mientras que las catecolaminas son principalmente catabólicas.
- Aunque la insulina y las catecolaminas normalmente tienen efectos opuestos, se ha demostrado que tienen acciones similares sobre la absorción de glucosa en el músculo esquelético (Nevzorova et al., Br. J. Pharmacol, 137, 9, (2002)). En particular, se ha informado que las catecolaminas estimulan la absorción de glucosa a través de receptores adrenérgicos (Nevzorova et al., Br. J. Pharmacol, 147, 446, (2006); Hutchinson, Bengtsson Endocrinology 146, 901, (2005)) para suministrar células musculares con un sustrato rico en energía. Por lo tanto, es probable que en los mamíferos, incluidos los humanos, los sistemas adrenérgico e insulínico puedan funcionar de forma independiente para regular las necesidades energéticas del músculo esquelético en diferentes situaciones. Dado que la insulina también estimula muchos procesos anabólicos, incluidos algunos que promueven efectos no deseados, como la estimulación de la incorporación de lípidos en los tejidos, lo que porta, por ejemplo, a la obesidad, sería beneficioso poder estimular la absorción de glucosa por otros medios; por ejemplo, mediante estimulación de los receptores adrenérgicos (ARs).
- Todos los AR son receptores acoplados a proteína G (GPCRs) ubicados en la membrana celular y caracterizados por un extremo terminal N extracelular, seguido por siete hélices α transmembrana (TM-1 a TM-7) conectadas por tres bucles intracelulares (IL-1 a IL-3) y tres extracelulares (EL-1 a EL-3), y finalmente un extremo terminal C intracelular. Hay tres clases diferentes de AR, con distintos patrones de expresión y perfiles farmacológicos: AR α1, α2 y β. Los AR α1 comprenden los subtipos α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}, mientras que los AR α₂ se dividen en α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}. Los AR β también se dividen en los subtipos β₁, β₂ y β₃, de los cuales el AR β₂ es la isoforma principal en las células del músculo esquelético. Los AR son receptores acoplados a proteína G (GPCR) que envían señales a través de mensajeros secundarios clásicos como el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y la fosfolipasa C (PLC).
- Muchos efectos que ocurren posteriormente a los AR en los músculos esqueléticos se han atribuido a la señalización del mensajero secundario clásico, tales como el aumento de los niveles de AMPc, la actividad de PLC y los niveles de calcio. La estimulación que involucra a los mensajeros secundarios clásicos tiene muchos efectos en diferentes tejidos. Por ejemplo, aumenta la frecuencia cardíaca, el flujo sanguíneo, el flujo de aire en los pulmones y la liberación de glucosa del hígado, todo lo cual puede ser perjudicial o considerarse efectos secundarios no deseados si la estimulación de los AR se debe considerar como un tratamiento para la diabetes tipo 2. Los efectos adversos de los agonistas de AR clásicos son, por ejemplo, taquicardia, palpitaciones, temblores, sudoración, agitación y aumento de los niveles de glucosa en sangre (producción de glucosa del hígado). Por lo tanto, sería beneficioso poder activar los AR sin activar estos mensajeros secundarios clásicos, tales como el AMPc, para aumentar la absorción de glucosa en los tejidos periféricos sin estimular los efectos secundarios no deseados.
- La absorción de glucosa se estimula principalmente a través de transportadores facilitadores de glucosa (GLUT) que median la absorción de glucosa en la mayoría de las células. Los GLUT son proteínas transportadoras que median el

transporte de glucosa y/o fructosa a través de la membrana plasmática a favor del gradiente de concentración. Hay catorce miembros conocidos de la familia GLUT, denominados GLUT1-14, divididos en tres clases (Clase I, Clase II y Clase III) dependiendo de su especificidad de sustrato y expresión tisular. GLUT1 y GLUT4 son las isoformas más estudiadas y, junto con GLUT2 y GLUT3, pertenecen a la Clase I, que transporta principalmente glucosa (a diferencia de la Clase II, que también transporta fructosa). GLUT1 se expresa de forma ubicua y es responsable del transporte de glucosa basal. GLUT4 sólo se expresa en tejidos periféricos como el músculo esquelético, el músculo cardíaco y los tejidos adiposos. También se ha informado que GLUT4 se expresa, por ejemplo, en el cerebro, el riñón y el hígado. GLUT4 es la principal isoforma implicada en la absorción de glucosa estimulada por la insulina. El mecanismo por el cual la señalización de la insulina aumenta la absorción de glucosa es principalmente a través de la translocación de GLUT4 desde el almacenamiento intracelular a la membrana plasmática. Se sabe que la translocación de GLUT4 es inducida por la estimulación del receptor adrenérgico β_2 .

Por lo tanto, un posible tratamiento de una afección que implica una desregulación de la homeostasis de la glucosa o la absorción de glucosa en un mamífero, tal como la diabetes tipo 2, implicaría la activación del receptor adrenérgico β_2 que conduce a la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática y la promoción de la absorción de glucosa en el músculo esquelético conduce a la normalización de la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo. Además, sería ventajoso si el tratamiento no implicara señalización a través de AMPc, ya que esto conduciría a un perfil de efectos secundarios favorable.

20 Se ha descubierto que el vasodilatador 4-(2-(butilamino)-1-hidroxietil)fenol, que se ha utilizado en el tratamiento de trastornos vasculares periféricos, aumenta inicialmente el azúcar en sangre y ha estado contraindicado en diabetes y prediabetes (véase Unger, H., Zeitschrift für die Gesamte Innere Medizin und Ihre Grenzgebiete, 16, 742 (1961)).

25 Chariot et al., Eur. J. Pharmacol., 1988, 17-25 describe los efectos de CRL 40827 y salbutamol sobre la secreción pancreática exocrina en ratas. El documento US 3954871 describe aminoalcoholes sustituidos en 1-(4-alquiltiofenil)-2. El documento US 4119710 describe compuestos útiles como miméticos de receptores β_2 y bloqueadores de receptores β_1 . El documento US 2005/250944 describe síntesis de sinefrina y sus derivados. Shou-Fu L. et al., J. Med. Chem., 2000, 1611-1619 describe la síntesis de (R)- y (S)-2- y 6-fluoronorepinefrina y (R)- y (S)-2- y 6-fluoroepinefrina: Effect of Stereochemistry on Fluorine-Induced Adrenergic Selectivities. Selectividades. Qunqun Y. et al., Chem. Cat. Chem., 2015, 1801-1805 describe la hidrogenación por transferencia asimétrica de hidratación en cascada en un solo recipiente como una estrategia práctica para construir bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos quirales.

Descripción de la invención

35 Las realizaciones de la invención son las descritas en las reivindicaciones.

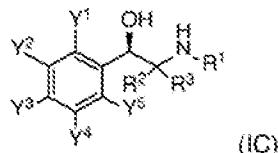
Ahora hemos descubierto sorprendentemente que ciertas β -hidroxietilaminas sustituidas con flúor que actúan como agonistas en el receptor adrenérgico β_2 aumentan la absorción de glucosa en el músculo esquelético.

40 Además, hemos descubierto que este efecto no está mediado por una liberación significativa de AMPc, de modo que se pueden reducir muchos de los efectos secundarios comúnmente descritos observados con los agonistas adrenérgicos β_2 tradicionales (por ejemplo, taquicardia, palpitaciones, temblores, sudoración, agitación y similares).

45 El uso de tales compuestos en medicina representa una estrategia prometedora para el tratamiento de afecciones caracterizadas por niveles elevados de azúcar en sangre (es decir, hiperglucemias), como la diabetes tipo 2.

Composición farmacéutica de la invención.

50 En un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IC



55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más adyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, en los que:

Y^1 , Y^4 y Y^5 representan cada uno H;

uno de Y^2 y Y^3 representa F y el otro representa H;

60 R^1 representa alquilo C₄₋₅; y

R² y R³ representan ambos H,

en el que los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono, ser de cadena ramificada y/o cílicos o parcialmente cílicos, y

5 en el que el compuesto está presente en un exceso enantiomérico (e.e.) de al menos el 90 %.

Los compuestos de fórmula IC (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables) pueden denominarse en el presente documento "compuestos de la invención" o "compuestos del primer aspecto de la invención".

10 Para evitar dudas, el experto entenderá que las referencias en el presente documento a compuestos de aspectos particulares de la invención (tales como el primer aspecto de la invención, por ejemplo, compuestos de fórmula IC) incluirán referencias a todas las realizaciones y características particulares del mismo, cuyas realizaciones y características particulares pueden tomarse en combinación para formar realizaciones adicionales.

15 A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Dichas sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo mediante reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto de la invención con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiado, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, usando técnicas estándar (por ejemplo, al vacío, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también se pueden preparar intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de sal con otro contraión, por ejemplo usando una resina de intercambio iónico adecuada.

25 Las sales de adición de ácido particulares que pueden mencionarse incluyen sales de carboxilato (por ejemplo, sales de formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glucuronato, glutamato, glicolato, α-hidroxibutirato, lactato, tartrato, fenilacetato, mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, o-acetoxi-benzoato, salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, hipurato, italato o tereftalato), sales de haluro (por ejemplo, sales de cloruro, bromuro o yoduro), sales de sulfonato (por ejemplo, sales de bencenosulfonato, metil-, bromo- o cloro-bencenosulfonato, xilenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, hidroxi-ethanosulfonato, 1- o 2-naftalenosulfonato o 1,5-naftalenodisulfonato) o sales de sulfato, piroulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato o nitrato, y similares.

30 Las sales de adición de bases particulares que pueden mencionarse incluyen sales formadas con metales alcalinos (tales como sales de Na y K), metales alcalinotérreos (tales como sales de Mg y Ca), bases orgánicas (tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina y lisina) y bases inorgánicas (tales como amoniaco e hidróxido de aluminio). Más particularmente, las sales de adición de bases que pueden mencionarse incluyen sales de Mg, Ca y, más particularmente, K y Na.

35 Para evitar dudas, los compuestos del primer aspecto de la invención pueden existir como sólidos y, por lo tanto, el alcance de la invención incluye todas las formas amorfas, cristalinas y parcialmente cristalinas de los mismos, y también pueden existir como aceites. Cuando los compuestos del primer aspecto de la invención existen en formas cristalinas y parcialmente cristalinas, dichas formas pueden incluir solvatos, que están incluidos en el alcance de la invención. Los compuestos del primer aspecto de la invención también pueden existir en solución.

40 Los compuestos del primer aspecto de la invención pueden contener dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como isómeros geométricos E (entgegen) y Z (zusammen) alrededor de cada doble enlace individual. Todos estos isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la invención.

45 Los compuestos del primer aspecto de la invención también pueden presentar tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y sus mezclas están incluidas dentro del alcance de la invención.

50 Los compuestos del primer aspecto de la invención también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden exhibir isomerismo óptico y/o diastereoisomerismo. Los diastereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros (es decir, enantiómeros) se pueden aislar mediante separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos utilizando métodos convencionales, por ejemplo, técnicas de cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden obtenerse a partir de materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no causen racemización o epimerización (es decir, un método de 'combinación quiral'), mediante la reacción del material de partida apropiado con un 'auxiliar quiral' que posteriormente puede ser eliminado en una etapa adecuada, mediante derivatización (es decir, una resolución, incluida una resolución dinámica); por ejemplo, con un ácido homoquiral seguido de separación de los derivados diastereoisómeros por

medios convencionales tales como cromatografía, o por reacción con un reactivo quiral apropiado o catalizador quiral, todo ello en condiciones conocidas por el experto. Todos los estereoisómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la invención.

5 Como se usa en el presente documento, las referencias a halo y/o grupos halógeno se referirán cada una independientemente a flúor, cloro, bromo y yodo (por ejemplo, flúor (F) y cloro (Cl)).

A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo C_{1-z} (donde z es el límite superior del intervalo) definidos en el presente documento pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de tres) de átomos de carbono, ser de cadena ramificada y/o cíclicos (formando así un grupo cicloalquilo C_{3-z}). Cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, dichos grupos también pueden ser parcialmente cíclicos. Los grupos alquilo parcialmente cíclicos que pueden mencionarse incluyen ciclopropilmetilo y ciclohexiletilo. Cuando hay un número suficiente de átomos de carbono, dichos grupos también pueden ser multicíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) o espirocíclicos.

15 Para evitar dudas, tal como se utilizan en el presente documento, las referencias a heteroátomos tomarán su significado normal tal como lo entiende un experto en la técnica. Los heteroátomos particulares que pueden mencionarse incluyen fósforo, selenio, telurio, silicio, boro, oxígeno, nitrógeno y azufre (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno y azufre).

20 Para evitar dudas, las referencias a grupos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) (por ejemplo, cuando se emplean en el contexto de grupos cicloalquilo) se referirán a sistemas de anillos en los que se requerirían al menos dos escisiones para convertir dichos anillos en una cadena recta, correspondiendo el número mínimo de dichas escisiones al número de anillos definidos (por ejemplo, el término bicíclico puede indicar que se necesitarían un mínimo de dos escisiones para convertir los anillos en una cadena lineal). Para evitar dudas, el término bicíclico (por ejemplo, cuando se emplea en el contexto de grupos alquilo) puede referirse a grupos en los que el segundo anillo de un sistema de dos anillos se forma entre dos átomos adyacentes del primer anillo, y también puede referirse a grupos en los que dos átomos no adyacentes están unidos por un grupo alquíleno, a cuyos grupos posteriores se les puede denominar puenteados.

25 La presente invención también abarca compuestos de la presente invención marcados isotópicamente que son idénticos a los mencionados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza (o el más abundante que se encuentra en la naturaleza).

30 35 Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica en el presente documento se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención. Por lo tanto, los compuestos de la invención también incluyen compuestos deuterados, es decir, en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por el isótopo de hidrógeno deuterio.

40 45 Para evitar dudas, en los casos en los que la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de la invención puede ser la misma, las identidades reales de los respectivos sustituyentes no son de ninguna manera interdependientes.

50 55 El experto apreciará que los compuestos de la invención que son el objeto de esta invención incluyen aquellos que son estables. Es decir, los compuestos de la invención incluyen aquellos que son suficientemente robustos para sobrevivir al aislamiento, por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción, hasta un grado útil de pureza.

Todas las realizaciones de la invención y las características particulares mencionadas en el presente documento se pueden tomar de forma aislada o en combinación con cualquier otra realización y/o característica particular mencionada en el presente documento (por lo tanto, se describen realizaciones más particulares y características particulares como se divulga en el presente documento) sin apartarse de la divulgación de la invención.

R¹ representa alquilo C₄₋₅. Por ejemplo, R¹ puede representar alquilo C₄ (por ejemplo, alquilo C₄ lineal) o alquilo C₅ (por ejemplo, alquilo C₅ ramificado).

En determinadas realizaciones, el carbono unido al grupo -NH- esencial no está ramificado, por ejemplo, representado por una fracción -CH₂-.

60 65 En realizaciones alternativas, el carbono unido al grupo -NH- esencial está ramificado, por ejemplo, representado por una fracción -CH(CH₃)-.

Los grupos R¹ particulares que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que el grupo alquilo es lineal (por ejemplo, n-butilo).

Ciertos grupos R¹ adicionales que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que el grupo alquilo es lineal (por ejemplo, n-butilo), ramificado (por ejemplo, t-butilo, neopentilo) o cíclico/partialmente cíclico (por ejemplo, metil ciclobutilo) o metil ciclopropilo).

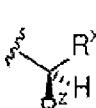
- 5 En determinadas realizaciones, R¹ representa n-butilo, tert-butilo o 2-pentilo.
 En determinadas realizaciones, R¹ representa 2-pentilo.
- 10 En realizaciones adicionales que pueden mencionarse, R¹ representa n-butilo, tert-butilo, 2-pentilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclopropilo o neopentilo.
 En realizaciones particulares, R¹ no representa tert-butilo.
- 15 Para evitar dudas, en ciertas realizaciones R¹ representa tert-butilo.
 En realizaciones particulares, R¹ representa un grupo de estructura (es decir, subestructura)



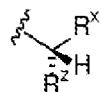
- 20 en la que:
 R^x, R^y y R^z representan cada uno independientemente H o alquilo C₁.
 o alternativamente R^x y R^z se unen entre sí para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 4 miembros.
- 25 Como se usa en el presente documento, el experto entenderá que los enlaces que terminan con representan los puntos de unión (por ejemplo, al átomo de N esencial en compuestos de fórmula IC, incluidas todas sus realizaciones).
- 30 Para evitar dudas, el experto entenderá que, cuando R¹ está representado por la subestructura que porta los grupos R^x, R^y y R^z, la suma total de carbonos presentados en los grupos R^x, R^y y R^z, junto con el carbono al que están unidos, no pueden exceder los presentes en los grupos R¹ correspondientes, como se define en el presente documento (incluidas todas sus realizaciones).
- 35 En realizaciones alternativas, cuando R^x y R^z no son H, pueden ser diferentes (por ejemplo, R^x puede ser propilo y R^z metilo, es decir, R¹ puede ser 2-pentilo).
 En tales casos, el experto reconocerá que el carbono para el cual R^x y R^z es un estereocentro y, por lo tanto, R¹ se puede representar como



- 40 El experto entenderá que se puede hacer referencia a dicho estereocentro como en la configuración (R) o (S), dependiendo de si a R^x o R^z se le asigna una prioridad más alta (de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog, tal como lo entienden los expertos en la técnica).
- 45 En particular, en tales realizaciones, R¹ es un grupo de estructura



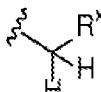
- 50 En particular, en tales realizaciones:
 R^z representa metilo; y/o (por ejemplo, y)
 R^x representa n-propilo.
- 55 En tales realizaciones alternativas, R¹ es un grupo de estructura



En particular, tales realizaciones alternativas:

- 5 R^z representa metilo; y/o (por ejemplo, y)
R^x representa n-propilo.

En realizaciones alternativas adicionales, R¹ puede representar



10

en el que R^x representa H o n-propilo (es decir, R¹ puede ser n-butilo).

- 15 El experto entenderá que los prefijos "n-", "sec-" y "tert-" cuando se aplican a grupos alquilo indican los términos "normal", "secundario" y "terciario". El término "normal" indica un grupo alquilo lineal donde el punto de unión del grupo al resto de una molécula es a través de un átomo de carbono al final de la cadena de carbono y, por lo tanto, ese átomo de carbono está unido a otro átomo de carbono. El término "secundario" indica que el punto de unión del resto de la molécula al grupo alquilo es a través de un átomo de carbono adyacente al extremo de la cadena de carbono y, por lo tanto, ese carbono está unido a otros dos átomos de carbono. El término "terciario" indica que el punto de unión del grupo alquilo al resto de una molécula es a través de un átomo de carbono que está unido a otros tres átomos de carbono.

Cada R² y R³ representa independientemente H.

- 25 En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, el átomo de F está ubicado en la posición 3 o 4 (por ejemplo, la posición 3).

En una realización particular:

- 30 R¹ representa tert-butilo;
R² y R³ representan H; y
el átomo de F está ubicado en la posición 3 del anillo de benceno esencial.

- 35 El experto entenderá que los grupos R¹, R² y R³ particulares que pueden mencionarse incluyen los presentes en los ejemplos proporcionados en el presente documento.

Por ejemplo, en una realización particular del primer aspecto de la invención:

- 40 R¹ representa n-butilo o ciclopropilmetilo;
R² y R³ representan H; y
el átomo de F está en la posición 4 del grupo fenilo al que está unido.

En un ejemplo alternativo de una realización particular del primer aspecto de la invención:

- 45 R¹ representa n-butilo o ciclopropilmetilo;
R² y R³ representan H; y
el átomo de F está en la posición 3 del grupo fenilo al que está unido.

En un ejemplo adicional de una realización particular del primer aspecto de la invención:

- 50 R¹ representa t-butilo;
R² y R³ representan H; y
el átomo de F está en la posición 3 del grupo fenilo al que está unido.

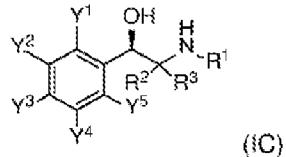
- 55 Como se describe en el presente documento, los compuestos del primer aspecto de la invención también contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden exhibir isomerismo óptico y/o diastereoisomerismo. Además, se ha descubierto que ciertos de tales isómeros ópticos y/o diastereoisómeros pueden mostrar una mayor utilidad en el tratamiento de la hiperglucemia o trastornos caracterizados por hiperglucemia (tales como diabetes tipo 2), como se describe en el presente documento.

60

En los compuestos de la invención, el carbono sustituido con el grupo -OH esencial está en la configuración (R), tal como lo entienden los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención son de fórmula IC

5



en la que Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, R¹, R² y R³ son como se describe en el presente documento (es decir, como se describe en el primer aspecto de la invención, que incluye todas las realizaciones y características particulares, y combinaciones de las mismas), en el que:

Y¹, Y⁴ y Y⁵ representan cada uno H;
uno de Y² y Y³ representa F y el otro representa H;
R¹ representa alquilo C₄₋₅; y
15 R² y R³ representan ambos H.

Como se describe en el presente documento, los compuestos particulares del primer aspecto de la invención que pueden mencionarse incluyen los compuestos de los ejemplos proporcionados en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos de fórmula IC que pueden mencionarse incluyen:

20 (R)-2-(Butilamino)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ol
(R)-2-(Butilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol
(R)-2-(tert-butilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol
25 (R)-1-(4-fluorofenil)-2-(((R)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol
(R)-1-(4-fluorofenil)-2-(((S)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol
(R)-1-(3-fluorofenil)-2-(((R)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol; y
(R)-1-(3-fluorofenil)-2-(((S)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Los compuestos más particulares de fórmula IC incluyen:

(R)-2-(Butilamino)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ol
(R)-2-(Butilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol
35 (R)-2-(tert-butilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ciertos compuestos particulares de fórmula IC incluyen:

40 (R)-1-(4-fluorofenil)-2-(((R)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol
(R)-1-(4-fluorofenil)-2-(((S)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol
(R)-1-(3-fluorofenil)-2-(((R)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol
(R)-1-(3-fluorofenil)-2-(((S)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Otros compuestos de fórmula IC que pueden mencionarse incluyen:

(R)-1-(3-fluorofenil)-2-((1-metilciclobutil)amino)etan-1-ol
(R)-1-(3-fluorofenil)-2-((1-metilciclopropil)amino)etan-1-ol
50 (R)-1-(3-fluorofenil)-2-(neopentilamino)etan-1-ol
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones que pueden mencionarse, el compuesto de la invención no es un compuesto seleccionado de la lista que consiste en:

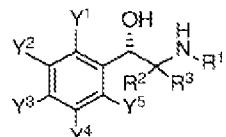
55 (R)-2-(tert-butilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol; y
(R)-1-(4-fluorofenil)-2-((pentan-2-il)amino)etan-1-ol.

En realizaciones adicionales que pueden mencionarse, el compuesto de la invención no es un compuesto seleccionado de la lista que consiste en:

60

(R)-2-(tert-butilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol; y
(R)-1-(4-fluorofenil)-2-((pentan-2-il)amino)etan-1-ol,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 El experto entenderá que las referencias a un estereoisómero específico de un compuesto de fórmula IC (donde el carbono sustituido por el grupo -OH esencial está en la configuración (R)) se referirá al estereoisómero específico que está presente en la ausencia sustancial del estereoisómero opuesto correspondiente (por ejemplo, en el caso de compuestos de fórmula IC, donde el carbono sustituido por el grupo -OH esencial está en la configuración (S)).
- 10 Por ejemplo, las referencias a un compuesto de fórmula IC que está presente en ausencia sustancial del estereoisómero opuesto correspondiente (es decir, en la configuración (S)) se referirán a la ausencia sustancial del compuesto correspondiente como se representa a continuación.



- 15 Como se usa en el presente documento, las referencias a la ausencia sustancial de los otros estereoisómeros (por ejemplo, el estereoisómero opuesto correspondiente) se referirán al estereoisómero deseado (por ejemplo, en el caso de compuestos de fórmula IC, donde el carbono sustituido por el grupo -OH esencial está en la configuración (R)) estando presente con una pureza de al menos el 90% (por ejemplo, al menos el 95%) con respecto a los otros estereoisómeros (por ejemplo, en el caso de compuestos de fórmula IC, donde el carbono sustituido por el grupo -OH esencial está en la configuración (S)). Alternativamente, en tales casos, se puede indicar que los compuestos están presentes en ausencia sustancial del compuesto en la otra configuración (es decir, configuración (S)), lo que puede indicar que el compuesto en la configuración relevante está presente en un exceso enantiomérico (ee) o exceso diastereomérico (de), según corresponda, de al menos el 90% (tal como al menos el 95%, al menos el 98% o, particularmente, al menos el 99%, por ejemplo al menos el 99.9%).

- Para evitar dudas, los compuestos que se dice que tienen una estereoquímica específica en una posición definida (por ejemplo, en el caso de compuestos de fórmula IC, el carbono sustituido por el grupo -OH esencial que está en la configuración (R)) puede tener también estereoquímica en una o más posiciones y, por lo tanto, pueden existir como mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros en relación con la estereoquímica en esas posiciones.

Usos médicos

- Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

- Como se indica en el presente documento, los compuestos de la invención y, por lo tanto, las composiciones y kits que los comprenden, son útiles como productos farmacéuticos.

- 40 Por lo tanto, de acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto del primer aspecto de la invención, como se definió anteriormente en el presente documento (es decir, un compuesto como se define en el primer aspecto de la invención, que incluye todas las realizaciones y características particulares de la misma), para uso como producto farmacéutico (o para uso en medicina).

- 45 Para evitar dudas, las referencias a compuestos como se definieron en el primer aspecto de la invención incluirán referencias a compuestos de fórmula IC (incluyendo todas sus realizaciones) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 50 Como se indica en el presente documento, los compuestos de la invención pueden ser de uso particular en el tratamiento de la hiperglucemia o un trastorno caracterizado por la hiperglucemia.

- Por lo tanto, en un tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto del primer aspecto de la invención, como se definió anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento de la hiperglucemia o un trastorno caracterizado por la hiperglucemia.

- 55 Para evitar dudas, los expertos en la técnica entenderán que el término "hiperglucemia", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una afección en la que una cantidad excesiva de glucosa circula en el plasma sanguíneo del sujeto que la experimenta. En particular, puede referirse a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que tiene niveles de glucosa en sangre superiores a aproximadamente 10.0 mmol/L (tal como superiores a aproximadamente 11.1 mmol/L, por ejemplo superiores a aproximadamente 15 mmol/L), aunque también puede referirse a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que tiene niveles de glucosa en sangre superiores a

aproximadamente 7 mmol/L durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo, durante más de 24 horas, tal como durante más de 48 horas).

- 5 El experto entenderá que las referencias al tratamiento de una afección particular (o, de manera similar, al tratamiento de esa afección) toman sus significados normales en el campo de la medicina. En particular, los términos pueden referirse a lograr una reducción en la gravedad de uno o más síntomas clínicos asociados con la afección. Por ejemplo, en el caso de la diabetes tipo 2, el término puede referirse a lograr una reducción de los niveles de glucosa en sangre. En realizaciones particulares, en el caso de tratar hiperglucemia o afecciones caracterizadas por hiperglucemia, el término puede referirse a lograr una reducción de los niveles de glucosa en sangre (por ejemplo, hasta o por debajo de aproximadamente 10.0 mmol/ml (por ejemplo, hasta niveles en el intervalo de aproximadamente 4.0 mmol/L a aproximadamente 10.0 mmol/L), tal como hasta o por debajo de aproximadamente 7.5 mmol/ml (por ejemplo, hasta niveles en el intervalo de aproximadamente 4.0 mmol/L a aproximadamente 7.5 mmol/L) o hasta o por debajo de aproximadamente 6 mmol/ml (por ejemplo, a niveles en el intervalo de aproximadamente 4.0 mmol/L a aproximadamente 6.0 mmol/L)).
- 10 15 Como se usa en el presente documento, las referencias a pacientes se referirán a un sujeto vivo que está siendo tratado, incluidos pacientes mamíferos (por ejemplo, humanos). Por lo tanto, en realizaciones particulares del primer aspecto de la invención, el tratamiento es en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).
- 20 25 30 Como se usa en el presente documento, el término cantidad terapéuticamente eficaz se referirá a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico al paciente tratado. El efecto puede ser objetivo (es decir, mensurable mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación y/o siente un efecto). Para evitar dudas, los compuestos del primer aspecto de la invención son útiles porque poseen actividad farmacológica y/o se metabolizan en el cuerpo después de la administración oral o parenteral para formar compuestos que poseen actividad farmacológica. En particular, como se describe en el presente documento, los compuestos del primer aspecto de la invención son útiles en el tratamiento de la hiperglucemia o trastornos caracterizados por hiperglucemia (tales como diabetes tipo 2), términos que serán fácilmente comprendidos por un experto en la técnica (como se describe en el presente documento).
- 35 40 45 En una realización particular, el tratamiento es de un trastorno (que también puede denominarse afección o enfermedad) caracterizado por hiperglucemia. En realizaciones particulares, los compuestos de la invención (es decir, compuestos de fórmula IC, incluyendo todas las realizaciones de los mismos) son para uso en el tratamiento de diabetes tipo 2 (o útiles en la fabricación de un medicamento para dicho tratamiento, o útiles en un método para dicho tratamiento, como se describe en el presente documento). En realizaciones particulares del primer aspecto de la invención, el trastorno es diabetes tipo 2, tal como diabetes tipo 2 de un subtipo seleccionado de la lista que consiste en diabetes al inicio de la madurez en jóvenes (MODY), diabetes propensa a cetosis en adultos, diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) y diabetes gestacional.
- 50 55 60 En realizaciones particulares adicionales, el tratamiento de la diabetes tipo 2 es en un paciente no obeso. Para evitar dudas, el experto entenderá que los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 se consideran obesos. En realizaciones particulares, el tratamiento puede ser de hiperglucemia en un paciente que tiene riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, condición que puede definirse como prediabetes. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la prevención de la diabetes tipo 2 (por ejemplo, en un paciente que tiene prediabetes). Como se usa en el presente documento, el término prevención (y, de manera similar, que previene) incluye referencias a la profilaxis de la enfermedad o trastorno (y viceversa). Como tal, las referencias a la prevención también pueden ser referencias a la profilaxis y viceversa. En particular, el término puede referirse a lograr una reducción en la probabilidad de que el paciente (o sujeto sano) desarrolle la afección (por ejemplo, al menos una reducción del 10 %, tal como al menos una reducción del 20 %, 30 % o 40 %, por ejemplo, al menos una reducción del 50%). En realizaciones más particulares, la diabetes tipo 2 se caracteriza porque el paciente muestra resistencia severa a la insulina (SIR). En realizaciones adicionales, el tratamiento puede ser de hiperglucemia en un paciente que tiene diabetes tipo 1. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 1. El experto entenderá que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes que tienen una producción alterada de insulina, tal como en pacientes que tienen fibrosis quística. Por lo

tanto, en realizaciones adicionales, el trastorno caracterizado por hiperglucemia es diabetes relacionada con la fibrosis quística.

5 En realizaciones particulares que pueden mencionarse, el trastorno caracterizado por hiperglucemia es (o se caracteriza por) resistencia grave a la insulina (SIR), que los expertos en la técnica pueden entender como referencia a trastornos en los que normalmente el sujeto tiene una producción de insulina normal, o, en algunos casos, aumentada, pero una sensibilidad significativamente reducida a la insulina. En casos particulares, dichos pacientes pueden no ser obesos (por ejemplo, tener un peso saludable). Por lo tanto, en realizaciones particulares, dichos tratamientos se realizan en pacientes que no están definidos como obesos (por ejemplo, en pacientes que están definidos como de peso saludable).

10 Por ejemplo, se puede identificar SIR en un paciente basándose en que dicho paciente tiene insulina en ayunas >150 pmol/L y/o un pico de insulina en la prueba de tolerancia a la glucosa de >1,500 pmol/L, particularmente en individuos con un IMC < 30 kg/m² (paciente que de otro modo podría tener una tolerancia normal a la glucosa).

15 Más particularmente, SIR puede caracterizarse porque el paciente no tiene una respuesta significativa a la presencia de insulina, lo que puede resultar de un defecto (por ejemplo, un defecto genético) en la función del receptor de insulina.

20 Los trastornos particulares que pueden caracterizarse por SIR incluyen: síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de Donohue (leprechaunismo), síndromes de resistencia a la insulina de tipo A y tipo B, los síndromes HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), pseudoacromegalía y lipodistrofia.

25 Los trastornos más particulares que pueden caracterizarse por SIR incluyen el síndrome de Donohue y el síndrome de resistencia a la insulina de tipo A y, aún más particularmente, el síndrome de Rabson-Mendenhall.

30 El experto entenderá que el tratamiento con compuestos del primer aspecto de la invención puede comprender además (es decir, combinarse con) tratamiento(s) adicionales (es decir, adicionales/otros) para la misma afección. En particular, el tratamiento con compuestos de la invención se puede combinar con otros medios para el tratamiento de la diabetes tipo 2, tal como el tratamiento con uno o más agentes terapéuticos diferentes que sean útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2 como conocen los expertos en la materia, tales como terapias que comprenden requerir que el paciente se someta a un cambio de dieta y/o realizar regímenes de ejercicio, y/o procedimientos quirúrgicos diseñados para promover la pérdida de peso (tales como cirugía de banda gástrica).

35 En particular, el tratamiento con compuestos de la invención se puede realizar en combinación con (por ejemplo, en un paciente que también está siendo tratado con) uno o más (por ejemplo, un) compuestos adicionales (es decir, agentes terapéuticos) que:

- 40 (i) son capaces de reducir los niveles de azúcar en sangre; y/o
- (ii) son sensibilizadores de insulina; y/o
- (iii) mejoran la liberación de insulina,

todo lo cual se describe en el presente documento a continuación.

45 En realizaciones alternativas, los compuestos del primer aspecto de la invención (es decir, compuestos de la invención) pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

50 La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se define por la acumulación excesiva de grasa en forma de triglicéridos (esteatosis) en el hígado (designada como una acumulación de más del 5 % de hepatocitos histológicamente). Es el trastorno hepático más común en los países desarrollados (por ejemplo, afecta alrededor del 30% de los adultos estadounidenses) y la mayoría de los pacientes son asintomáticos. Si no se trata, la afección puede empeorar progresivamente y, en última instancia, provocar cirrosis hepática. NAFLD es particularmente prevalente en pacientes obesos, y se cree que alrededor del 80% padece la enfermedad.

55 Un subgrupo de pacientes con NAFLD (por ejemplo, entre el 2 y el 5 % de los adultos estadounidenses) presentan lesión e inflamación de las células hepáticas además de una acumulación excesiva de grasa. Esta afección, denominada esteatohepatitis no alcohólica (NASH), es prácticamente indistinguible histológicamente de la esteatohepatitis alcohólica. Si bien la esteatosis simple observada en la NAFLD no se correlaciona directamente con una mayor morbilidad o mortalidad a corto plazo, la progresión de esta afección a NASH aumenta dramáticamente los riesgos de cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. De hecho, ahora se considera que NASH es una de las principales causas de cirrosis (incluida la cirrosis criptogénica) en el mundo desarrollado.

65 La causa exacta de NASH aún no se ha dilucidado, y es casi seguro que no es la misma en todos los pacientes. Está más estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina, la obesidad y el síndrome metabólico (que incluye enfermedades relacionadas con la diabetes mellitus tipo 2, la resistencia a la insulina, la obesidad central (troncal), la hiperlipidemia, el colesterol bajo de lipoproteínas de alta densidad (HDL), la hipertrigliceridemia y la hipertensión). Sin

embargo, no todos los pacientes con estas afecciones tienen NASH y no todos los pacientes con NASH padecen una de estas afecciones. Sin embargo, dado que NASH es una afección potencialmente mortal que provoca cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular, existe una clara necesidad de un tratamiento eficaz.

5 En realizaciones particulares, los compuestos de la invención (es decir, compuestos de fórmula IC, incluidas todas las realizaciones de los mismos) son para uso en el tratamiento de una enfermedad del hígado graso no alcohólico (o útiles en la fabricación de un medicamento para dicho tratamiento, o útil en un método para dicho tratamiento, como se describe en el presente documento).

10 El proceso por el cual la grasa de triglicéridos se acumula en las células del hígado se llama esteatosis (es decir, esteatosis hepática). El experto entenderá que el término "esteatosis" abarca la retención anormal de grasa (es decir, lípidos) dentro de una célula. Por lo tanto, en realizaciones particulares del primer aspecto de la invención, el tratamiento o prevención es de una enfermedad del hígado graso que se caracteriza por esteatosis.

15 Durante la esteatosis, el exceso de lípidos se acumula en vesículas que desplazan el citoplasma de la célula. Con el tiempo, las vesículas pueden crecer lo suficiente como para distorsionar el núcleo, y la afección se conoce como esteatosis macrovesicular. De lo contrario, la afección puede denominarse esteatosis microvesicular. La esteatosis es en gran medida inofensiva en los casos leves; sin embargo, grandes acumulaciones de grasa en el hígado pueden causar importantes problemas de salud. Los factores de riesgo asociados con la esteatosis incluyen diabetes mellitus, 20 desnutrición proteica, hipertensión, obesidad, anoxia, apnea del sueño y presencia de toxinas dentro de la célula.

Como se describe en el presente documento, la enfermedad del hígado graso se asocia más comúnmente con el alcohol o un síndrome metabólico (por ejemplo, diabetes, hipertensión, obesidad o dislipidemia). Por lo tanto, dependiendo de la causa subyacente, la enfermedad del hígado graso puede diagnosticarse como enfermedad del hígado graso relacionada con el alcohol o enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

25 Las enfermedades o afecciones particulares que están asociadas con la enfermedad del hígado graso que no están relacionadas con el alcohol incluyen afecciones metabólicas tales como diabetes, hipertensión, obesidad, dislipidemia, 30 abetalipoproteinemia, enfermedades por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Weber-Christian, hígado graso agudo del embarazo, y lipodistrofia. Otros factores no relacionados con el alcohol relacionados con las enfermedades del hígado graso incluyen la desnutrición, la nutrición parenteral total, la pérdida severa de peso, el síndrome de realimentación, el bypass yeyunoileal, el bypass gástrico, el síndrome de ovario poliquístico y la diverticulosis.

35 Se ha descubierto que los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento o prevención de NAFLD, que puede denominarse una enfermedad del hígado graso que no está relacionada con el alcohol. Se puede diagnosticar una enfermedad del hígado graso que "no está relacionada con el alcohol" en la que el consumo de alcohol del paciente no se considera un factor causal principal. Un umbral típico para diagnosticar una enfermedad del hígado graso como "no relacionada con el alcohol" es un consumo diario de menos de 20 g para mujeres y menos de 40 30 g para hombres.

45 Si no se tratan, los sujetos que padecen enfermedad del hígado graso pueden comenzar a experimentar inflamación del hígado (hepatitis). Se ha postulado que una de las posibles causas de esta inflamación puede ser el daño peroxidativo de los lípidos a las membranas de las células del hígado. La inflamación del hígado graso puede provocar una serie de afecciones graves y, por lo tanto, es deseable tratar o prevenir la enfermedad del hígado graso antes de que se produzca la inflamación. Por lo tanto, en realizaciones particulares del primer aspecto de la invención, el tratamiento o prevención es de una NAFLD que está asociada con inflamación.

50 La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es la forma más agresiva de NAFLD y es una afección en la que la acumulación excesiva de grasa (esteatosis) se acompaña de inflamación del hígado. Si está avanzada, NASH puede provocar el desarrollo de tejido cicatrizial en el hígado (fibrosis) y, eventualmente, cirrosis. Como se describió anteriormente, se ha descubierto que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de NAFLD, particularmente cuando se acompaña de inflamación del hígado. De ello se deduce que los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de NASH. Por lo tanto, en una realización adicional del primer aspecto de la invención, el tratamiento o prevención es la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

60 El experto entenderá que el tratamiento con compuestos del primer aspecto de la invención puede comprender además (es decir, combinarse con) tratamiento(s) adicionales (es decir, adicionales/otros) para la misma afección. En particular, el tratamiento con compuestos de la invención se puede combinar con otros medios para el tratamiento de una enfermedad del hígado graso, como se describe en el presente documento, tal como el tratamiento con uno o más agentes terapéuticos diferentes que sean útiles en el tratamiento de una enfermedad del hígado graso como lo conocen los expertos en la técnica; por ejemplo, terapias que comprenden requerir que el paciente se someta a un cambio de dieta y/o realizar regímenes de ejercicio, y/o procedimientos quirúrgicos diseñados para promover la pérdida de peso (tal como cirugía de banda gástrica).

En particular, el tratamiento con compuestos de la invención se puede realizar en combinación con (por ejemplo, en un paciente que también está siendo tratado con) uno o más (por ejemplo, uno) compuestos adicionales (es decir, agentes terapéuticos) que son capaces de reducir el nivel de grasa (por ejemplo, triglicéridos) en el hígado.

5 Las referencias al tratamiento de una enfermedad del hígado graso pueden referirse a lograr una reducción terapéuticamente significativa de la grasa (por ejemplo, niveles de triglicéridos) en las células del hígado (tal como una reducción de al menos el 5 % en peso, por ejemplo una reducción de al menos el 10 % , o al menos el 20% o incluso el 25%).

10 Composiciones farmacéuticas

Como se describe en el presente documento, los compuestos del primer aspecto de la invención (es decir, compuestos de la invención) son útiles como productos farmacéuticos. Dichos compuestos pueden administrarse solos o pueden administrarse mediante composiciones/formulaciones farmacéuticas conocidas.

15 En el primer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IC como se define en el presente documento, en la que el compuesto está presente en un exceso enantiomérico (ee) de al menos 90 %, y opcionalmente uno o más adyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 El experto entenderá que las referencias en el presente documento a compuestos del primer aspecto de la invención que son para usos particulares (y, de manera similar, a usos y métodos de uso relacionados con compuestos de la invención) también pueden aplicarse a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención como se describe en el presente documento.

25 En un quinto aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la hiperglucemia o un trastorno caracterizado por hiperglucemia (como se define en el presente documento, tal como diabetes tipo 2) que comprende un compuesto como se define en el primer aspecto de la invención, en el que el compuesto está presente en un exceso enantiomérico (ee) de al menos el 90 %, y opcionalmente uno o más adyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

30 En un quinto aspecto alternativo de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad del hígado graso no alcohólico, como se define en el presente documento.

35 El experto entenderá que los compuestos del primer aspecto de la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente (es decir, en un sitio particular).

40 El experto entenderá que los compuestos y composiciones como se describen en los aspectos primero a quinto de la invención normalmente se administrarán por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, intranasal, tópica, por cualquier otra vía parenteral o vía de inhalación, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas como se describen en el presente documento incluirán composiciones en forma de tabletas, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral o intramuscular y similares. Alternativamente, particularmente cuando dichos compuestos de la invención actúan localmente, se pueden formular composiciones farmacéuticas para administración tópica.

45 Por lo tanto, en realizaciones particulares del primer y quinto aspectos de la invención, la formulación farmacéutica se proporciona en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, que incluye tabletas o cápsulas, formas líquidas para tomar por vía oral o mediante inyección, supositorios, cremas, geles, espumas, inhalantes (por ejemplo, para aplicación intranasal) o formas adecuadas para administración tópica. Para evitar dudas, en tales realizaciones, los compuestos de la invención pueden estar presentes como un sólido (por ejemplo, una dispersión sólida), líquido (por ejemplo, en solución) o en otras formas, tales como en forma de micelas.

55 Por ejemplo, en la preparación de formulaciones farmacéuticas para administración oral, el compuesto se puede mezclar con ingredientes sólidos en polvo tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina u otro ingrediente adecuado, así como con agentes desintegrantes y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio y ceras de polietilenglicol. Luego, la mezcla puede procesarse en gránulos o comprimirse en tabletas.

60 Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar con cápsulas que contienen uno o más compuestos activos (por ejemplo, compuestos del primer y, por lo tanto, segundo y tercer aspectos de la invención, y opcionalmente agentes terapéuticos adicionales), junto con, por ejemplo, aceite vegetal, grasa u otro vehículo adecuado para cápsulas de gelatina blanda. De manera similar, las cápsulas de gelatina dura pueden contener dicho compuesto(s) en combinación con ingredientes sólidos en polvo tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

- Se pueden preparar unidades de dosificación para administración rectal (i) en forma de supositorios que contienen el compuesto(s) mezclado con una base grasa neutra; (ii) en forma de cápsula rectal de gelatina que contiene el principio activo en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para cápsulas rectales de gelatina; (iii) en forma de un micro enema ya preparado; o (iv) en forma de una formulación de micro enema seca para reconstituir en un disolvente adecuado justo antes de la administración.
- Las preparaciones líquidas para administración oral se pueden preparar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones o suspensiones, que contienen el compuesto(s) y el resto de la formulación que consiste en azúcar o alcoholes de azúcar, y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Si se desea, dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y carboximetilcelulosa u otro agente espesante. También se pueden preparar preparaciones líquidas para administración oral en forma de polvo seco para reconstituir con un disolvente adecuado antes de su uso.
- Las soluciones para administración parenteral se pueden preparar como una solución del compuesto(s) en un disolvente farmacéuticamente aceptable. Estas soluciones también pueden contener ingredientes estabilizantes y/o ingredientes tampón y se dispensan en dosis unitarias en forma de ampollas o viales. También se pueden preparar soluciones para administración parenteral como una preparación seca para reconstituir extemporáneamente con un disolvente adecuado antes de su uso.
- El experto entenderá que los compuestos de la invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar (por ejemplo, como formulaciones como se describe anteriormente en el presente documento) en dosis variables, determinando fácilmente las dosis adecuadas un experto en la materia. Las dosis orales, pulmonares y tópicas (y dosis subcutáneas, aunque estas dosis pueden ser relativamente más bajas) pueden oscilar entre aproximadamente 0.01 µg/kg de peso corporal por día (µg/kg/día) y aproximadamente 200 µg/kg/día, preferiblemente aproximadamente 0.01 y aproximadamente 10 µg/kg/día, y más preferiblemente aproximadamente 0.1 y aproximadamente 5.0 µg/kg/día. Por ejemplo, cuando se administra por vía oral, el tratamiento con tales compuestos puede comprender la administración de formulaciones que contienen típicamente entre aproximadamente 0.01 µg y aproximadamente 2000 mg, por ejemplo entre aproximadamente 0.1 µg y aproximadamente 500 mg, o entre 1 µg y aproximadamente 100 mg (por ejemplo, aproximadamente 20 µg y aproximadamente 80 mg), del ingrediente(s) activo. Cuando se administran por vía intravenosa, las dosis más preferidas oscilarán entre aproximadamente 0.001 y aproximadamente 10 µg/kg/hora durante la infusión a velocidad constante. Ventajosamente, el tratamiento puede comprender la administración de dichos compuestos y composiciones en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día (por ejemplo, dos veces al día con referencia a las dosis descritas en el presente documento, tales como una dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg dos veces al día, o 10 µg, 20 µg, 30 µg o 40 µg dos veces al día).
- En cualquier caso, el experto (por ejemplo, el médico) podrá determinar la dosis real que será más adecuada para un paciente individual, que probablemente variará con la vía de administración, el tipo y la gravedad de la afección que se va a tratar, así como la especie, edad, peso, sexo, función renal, función hepática y respuesta del paciente particular a tratar. Las dosis mencionadas anteriormente son ejemplos del caso promedio; por supuesto, puede haber casos individuales en los que se ameriten intervalos de dosificación más altos o más bajos, y tales están dentro del alcance de esta invención.
- Como se describió en el presente documento anteriormente, el experto entenderá que el tratamiento con compuestos del primer aspecto de la invención puede comprender además (es decir, combinarse con) tratamiento(s) adicionales (es decir, adicionales/otros) para la misma afección. En particular, el tratamiento con compuestos de la invención se puede combinar con otros medios para el tratamiento de la hiperglucemia o un trastorno caracterizado por la hiperglucemia (como se define en el presente documento, tal como la diabetes tipo 2), tal como el tratamiento con uno o más agentes terapéuticos diferentes que son útil en el tratamiento de la hiperglucemia o un trastorno caracterizado por hiperglucemia (como se define en el presente documento, tal como diabetes tipo 2).
- En realizaciones particulares del primer y quinto aspectos de la invención, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales (es decir, otros).
- En realizaciones más particulares, uno o más agentes terapéuticos adicionales es un agente para el tratamiento de la diabetes tipo 2 como lo conocen los expertos en la técnica, tal como metformina, sulfonilureas (por ejemplo, carbutamida, acetohexamida, clorpropamida, tolbutamida, glipizida), (glucotrol), gliclazida, glibenclamida, gliburida (Micronasa), glibornurida, gliquidona, glisoxepida, gliclopiramida, glimepirida (Amaryl), glimpiprime, JB253 o JB558), tiazolidindionas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona (Avandia), lobeglitazona (Duvie) y troglitazona (Rezulin)), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, anagliptina, teneligliptina, alogliptina, trelagliptina, gemigliptina, dutogliptina y omarigliptina), inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, etabonato de sergliflozina, etabonato de remogliflozina y ertugliflozina) y análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1).

El experto entenderá que las combinaciones de agentes terapéuticos también pueden describirse como un producto combinado y/o proporcionarse como un kit de piezas.

En un séptimo aspecto de la invención, se proporciona un kit de piezas que comprende:

(a) una composición farmacéutica como se define en el primer o quinto aspecto de la invención; y
 (b) uno o más agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de la hiperglucemia o un trastorno caracterizado por hiperglucemia, opcionalmente en mezcla con uno o más adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables,

cuyos componentes (a) y (b) son cada uno proporcionado en una forma que sea adecuada para la administración junto con el otro.

En realizaciones particulares (por ejemplo, de los aspectos sexto y séptimo de la invención), el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico que es útil para el tratamiento de la hiperglucemia o un trastorno caracterizado por hiperglucemia (por ejemplo, diabetes tipo 2), como lo conocen los expertos en la técnica (como los descritos en el presente documento).

Por ejemplo, en realizaciones particulares de los aspectos primero a séptimo de la invención, el agente terapéutico adicional es un agente que:

- (i) es capaz de reducir los niveles de azúcar en sangre; y/o
- (ii) es un sensibilizador de insulina; y/o
- (iii) es capaz de mejorar la liberación de insulina,

cuyos agentes serán fácilmente identificados por los expertos en la técnica e incluyen, en particular, agentes terapéuticos que están disponibles comercialmente (por ejemplo, agentes que están sujetos a una autorización de comercialización en uno o más territorios, tal como una autorización de comercialización europea o estadounidense).

El experto entenderá que las referencias a agentes terapéuticos capaces de reducir los niveles de glucosa en sangre pueden referirse a compuestos capaces de reducir los niveles de sangre en al menos un 10% (tal como al menos un 20%, al menos un 30% o al menos un 40%, por ejemplo al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 % o al menos 80 %, por ejemplo al menos 90 %) en comparación con los niveles de glucosa en sangre antes del tratamiento con el compuesto relevante.

En realizaciones alternativas de los aspectos sexto y séptimo de la invención, el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento o prevención de una enfermedad del hígado graso no alcohólico (tal como NASH), cuyos agentes serán fácilmente identificados por aquellos expertos en la técnica e incluyen, en particular, agentes terapéuticos que están disponibles comercialmente (por ejemplo, agentes sujetos a una autorización de comercialización en uno o más territorios, tal como una autorización de comercialización europea o estadounidense).

En un octavo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula IC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el primer aspecto de la invención para uso en medicina, en la que el compuesto está presente en un exceso enantiomérico (ee) de al menos el 90%.

Preparación de compuestos/composiciones.

Las composiciones/formulaciones farmacéuticas y kits como se describen en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar y/o aceptada.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un proceso para la preparación de una composición/formulación farmacéutica, como se definió anteriormente en el presente documento, cuyo proceso comprende asociar un compuesto de la invención, como se definió anteriormente en el presente documento, con uno o más adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En aspectos adicionales de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un producto combinado o kit de piezas como se definió anteriormente en el presente documento, cuyo proceso comprende asociar un compuesto de la invención, como se definió anteriormente en el presente documento, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo con el otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de la hiperglucemia o un trastorno caracterizado por hiperglucemia (por ejemplo, diabetes tipo 2), y al menos un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, las referencias a la asociación significarán que los dos componentes se vuelven adecuados para la administración conjuntamente entre sí.

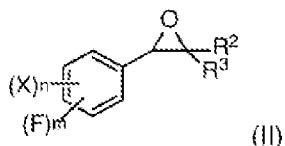
Por lo tanto, en relación con el proceso para la preparación de un kit de piezas como se definió anteriormente en el presente documento, al "asociar" los dos componentes entre sí, incluimos que los dos componentes del kit de piezas pueden ser:

- 5 (i) proporcionados como formulaciones separadas (es decir, independientemente unas de otras), que posteriormente se reúnen para su uso junto con otras en terapia combinada; o
(ii) empaquetados y presentados juntos como componentes separados de un "paquete combinado" para uso conjunto entre sí en terapia combinada.

10 Los compuestos como se definieron en el primer aspecto de la invención (es decir, compuestos de la invención) se pueden preparar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica, tales como las descritas en los ejemplos proporcionados a continuación.

15 Por ejemplo, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (que puede utilizarse en la preparación de, por ejemplo, un compuesto como se define en el segundo aspecto de la invención), cuyo proceso comprende:

(i) reacción de un compuesto de fórmula II

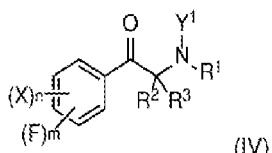


en la que R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula III.



en la que R^1 es como se definió anteriormente en el presente documento, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado conocido por los expertos en la técnica:

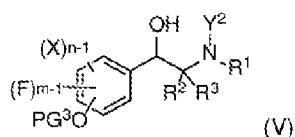
(ii) reacción de un compuesto de fórmula IV



en la que R¹, R² y R³ son como se definieron anteriormente en el presente documento y Y¹ representa H o PG¹ en la que PG¹ es un grupo protector adecuado como lo conocen los expertos en la técnica (por ejemplo, -C(O)OtBu o -SO₂CH₃) con un agente reductor adecuado conocido por los expertos en la técnica (tal como NaBH₄ o LiAlH₄, o un agente reductor quiral adecuado), o mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado (tal como un catalizador o aditivo quiral);

(iiib) para compuestos de fórmula IC, reacción de un compuesto de fórmula IV como se define en el presente documento anteriormente pero en la que Y¹ representa PG¹ en la que PG¹ es un grupo protector adecuado como lo conocen los expertos en la técnica (p. ej. -C(O)OtBu) en presencia de un catalizador adecuado (tal como un complejo entre (1S, 2S)-(+)-N-(4-toluenosulfonil)-1,2-difeniletilendiamina y [Ru(cimeno)Cl₂]₂) en presencia de hidrógeno o un donador de hidrógeno adecuado (tal como ácido fórmico) y opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, Et₃N) y en presencia de un disolvente adecuado (tal como CH₂Cl₂):

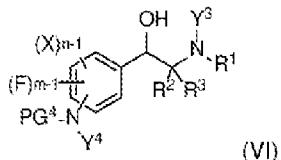
(iii) para compuestos en los que al menos una X está presente y representa -OH, desprotección de un compuesto de fórmula V



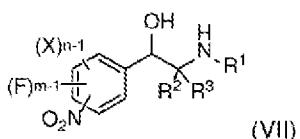
en la que R¹, R² y R³ son como se definieron anteriormente en el presente documento, Y² representa H o PG², en donde PG² representa un grupo protector adecuado como lo conocen los expertos en la técnica, y PG³ representa un grupo protector adecuado como lo conocen los expertos en la técnica (por ejemplo, bencilo o alquilo, tal como metilo)

en condiciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo: en el caso de bencilo, en el presencia de hidrógeno y un catalizador adecuado o un ácido adecuado; en el caso de alquilo, tal como metilo, en presencia de BBr_3 , HBr o sulfuros de alquilo);

- 5 (iv) para compuestos en los que al menos una X está presente y representa NH_2 o NHC(O)CH_3 , desprotección de un compuesto de fórmula VI



- 10 10 en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente en el presente documento, Y^3 representa H o PG^5 , en la que PG^5 representa un grupo protector adecuado como lo conocen los expertos en la técnica, Y^4 representa H, C(O)CH_3 o PG^6 , en la que PG^6 representa un grupo protector adecuado como se conoce por los expertos en la técnica, y PG^4 representa un grupo protector adecuado como lo conocen los expertos en la técnica (por ejemplo, grupos protectores carbamato (tales como tert-butiloxicarbonilo (Boc), fluorenilmethoxycarbonilo (Fmoc) y carboxibencilo (Cbz) y grupos protectores amida (tales como acetilo y benzoilo)) en condiciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, en el caso de Boc, en presencia de un ácido adecuado (por ejemplo, ácido trifluoroacético o HCl). PG^4 , PG^5 (si está presente) y PG^6 (si está presente) pueden representar cada uno el mismo grupo protector y, por lo tanto, puede desprotegerse bajo un único conjunto de condiciones;
- 15 20 (v) para compuestos en los que al menos una X está presente y representa NH_2 , reducción de un compuesto de fórmula VII



- 25 25 en la que X, R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente en el presente documento, en condiciones conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, mediante hidrogenación, tal como hidrogenación usando gas hidrógeno y un catalizador adecuado como lo conocen los expertos en la técnica, (por ejemplo, Pd-C , PtO_2 , Níquel Raney), Fe o Zn en medio ácido (por ejemplo, AcOH), borohidruros junto con un catalizador adecuado (por ejemplo, NaBH_4 y Níquel Raney), o agentes tales como SnCl_2 , TiCl_3 , SmI_2 y similares. Los expertos en la técnica entenderán que ciertos grupos funcionales, tales como los grupos -OH esenciales y/o los grupos - NHR^1 , pueden necesitar ser protegidos (y desprotegidos) uno o más veces durante la reacción, cuyas protecciones (y desprotecciones) pueden realizarse usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

- 30 35 Los compuestos de fórmulas II, III, IV, V, VI y VII están disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía o pueden obtenerse por analogía con los procesos descritos en el presente documento o mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con las técnicas estándar, a partir de materiales de partida disponibles (por ejemplo, benzaldehídos, estirenos o bromuros de fenacilo (o cloruro de fenacilo, y similares) apropiadamente sustituidos usando reactivos y condiciones de reacción apropiados. A este respecto, el experto puede referirse, entre otros, a "Comprehensive Organic Synthesis" de B. M. Trost e I. Fleming, Pergamon Press, 1991. Otras referencias que pueden emplearse incluyen "Science of Synthesis", volúmenes 9-17 (Hetarenos y sistemas de anillos relacionados), Georg Thieme Verlag, 2006.

- 40 45 Los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 , como se definieron anteriormente en el presente documento, pueden modificarse una o más veces, después o durante los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula IC mediante métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de tales métodos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, deshidrogenaciones, alquilaciones, desalquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones y nitraciones. Los grupos precursores se pueden cambiar a un grupo diferente, o a los grupos definidos en la fórmula I, en cualquier momento durante la secuencia de reacción. El experto también puede hacer referencia a "Comprehensive Organic Functional Group Transformations" de A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn y C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 y/o "Comprehensive Organic Transformations" de R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999.

- 50 55 Dichos compuestos pueden aislarse de sus mezclas de reacción y, si es necesario, purificarse usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Por lo tanto, los procesos para la preparación de compuestos de la invención como se describen en el presente documento pueden incluir, como etapa final, aislamiento y opcionalmente purificación del compuesto de la invención (por ejemplo, aislamiento y opcionalmente purificación del compuesto de fórmula IC).

El experto entenderá que se pueden proporcionar compuestos de fórmula IC que tienen estereoquímica específica haciendo reaccionar materiales de partida adecuados que tienen la estereoquímica requerida en procesos como se describe en el presente documento.

- 5 Por ejemplo, se pueden proporcionar compuestos de fórmula IC haciendo reaccionar compuestos que tienen la estereoquímica requerida en procesos como se describe en la etapa (i) o la etapa (iii) en los procesos descritos en el presente documento anteriormente.
- 10 Además, el experto entenderá que los materiales de partida adecuados que tienen la estereoquímica requerida (tales como compuestos adecuados de fórmula II y V en los que el carbono sustituido con el oxígeno esencial es la configuración (R), como se requiere para la preparación de compuestos de fórmula IC) se puede preparar por analogía con el proceso descrito en la etapa (iib) anterior en el presente documento.
- 15 Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente y en lo sucesivo, es posible que sea necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una reacción en los esquemas mencionados anteriormente.
- 20 Los grupos protectores se pueden aplicar y eliminar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica y como se describe a continuación. Por ejemplo, los compuestos/intermedios protegidos descritos en el presente documento se pueden convertir químicamente en compuestos desprotegidos usando técnicas de desprotección estándar. El tipo de química implicada dictará la necesidad y el tipo de grupos protectores, así como la secuencia para realizar la síntesis. El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a edición, T.W. Greene y P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).
- 25 Los compuestos como se describen en el presente documento (en particular, los compuestos como se definieron en el primer y, por lo tanto, segundo y tercer aspecto de la invención) pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces, ser menos tóxicos, tener una acción más prolongada, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, absorberse más fácilmente y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor eliminación), y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre los compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para uso en las indicaciones antes indicadas o de otro modo. En particular, tales compuestos pueden tener la ventaja de que son más eficaces y/o exhiben propiedades ventajosas *in vivo*.
- 30 Sin desear estar ligado a ninguna teoría, se cree que los compuestos como se describen en el presente documento son potentes agonistas del receptor adrenérgico β_2 , lo que permite una mayor absorción de glucosa en las células del músculo esquelético.
- 35 Además, se cree que los compuestos como se describen en el presente documento son agonistas del receptor adrenérgico β_2 sin (o con sólo un efecto mínimo en) inducir la producción de AMPc. Se cree que esto permite una mayor absorción de glucosa en las células del músculo esquelético con niveles más bajos de efectos secundarios que los que resultarían de otros tratamientos. Además, se cree que la combinación de compuestos como se describe en el presente documento con agentes terapéuticos que son capaces de disminuir los niveles de glucosa en sangre proporciona una terapia de combinación eficaz.
- 40 Ademá, los compuestos de la invención pueden ser particularmente resistentes al metabolismo (por ejemplo, metabolismo de primer paso), es decir, el proceso mediante el cual los agentes farmacéuticos se biotransforman para ayudar a la excreción.
- 45

50 Ejemplos

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

- 55 Los productos químicos y reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron tal como se recibieron, a menos que se indique lo contrario. Todas las reacciones que involucraron reactivos sensibles a la humedad se realizaron en horno o cristalería secada al fuego bajo una presión positiva de nitrógeno o argón.

Abreviaturas

- 60 Los expertos en la técnica conocerán las abreviaturas utilizadas en el presente documento. En particular, se pueden utilizar en el presente documento las siguientes abreviaturas.

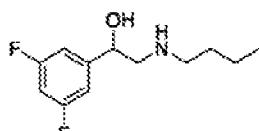
AcOH	ácido acético
ac	acuoso
atm	atmósfera
Boc ₂ O	dicarbonato de di-tert-butilo

	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
5	eq	equivalente
	EtOAc	acetato de etilo
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	iPrOH	isopropanol
	MeCN	acetonitrilo
10	MeOH	metanol
	Pd-C	paladio sobre carbono
	ta	temperatura ambiente
	sat	saturado
	TFA	ácido trifluoroacético
15	THF	tetrahidrofurano

Compuestos de ejemplo

20 En el caso de que exista una discrepancia entre la nomenclatura y la estructura de los compuestos como se representa gráficamente, es esta última la que preside (a menos que se contradiga con cualquier detalle experimental que pueda darse y/o a menos que quede claro por el contexto).

Ejemplo 1: 2-(Butilamino)-1-(3,5-difluorofenil)etan-1-ol (Ejemplo de referencia)



25

(a) 2-(3,5-Difluorofenil)oxirano



30

Se añadió gota a gota una solución de yoduro de trimetilsulfonio (413 mg, 2.02 mmol) en DMSO (6 ml) a una suspensión enfriada con hielo de NaH (2.1 mmol, preparada a partir de 84 mg de NaH al 60 % en aceite mineral mediante lavado con Et₂O) en THF (6 ml). La mezcla enfriada con hielo se agitó durante 30 min y se añadió lentamente una solución de 3,5-difluorobenzaldehído (250 mg, 1.76 mmol) en THF (2.45 ml). La mezcla se agitó durante 20 min,

35 se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación a ta durante 2 h. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con Et₂O. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el compuesto del subtítulo (257 mg, 1.65 mmol, 94 %) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

40 (b) 2-(Butilamino)-1-(3,5-difluorofenil)etan-1-ol

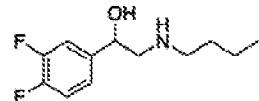
Se agitó a reflujo durante 6 h una mezcla de 2-(3,5-difluorofenil)oxirano (100 mg, 0.64 mmol), n-butilamina (158 µL, 1.60 mmol) y MeOH (1 ml). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (98 mg, 0.43 mmol, 67%).

45

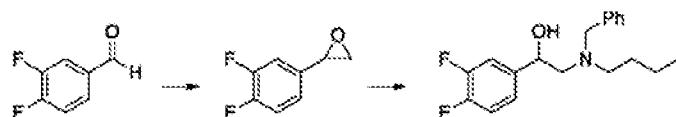
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6.97 - 6.84 (m, 2H), 6.69 (tt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.55 (m, 3H), 1.52 - 1.27 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 2: 2-(Butilamino)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (Ejemplo de referencia)

50



(a) 2-(bencil(butil)amino)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol



El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapas (a) y (b) a partir de 3,4-difluorobenzaldehído y N-bencilbutilamina.

5

(b) 2-(Butilamino)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol

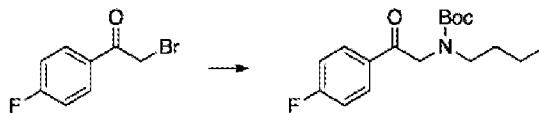
Una mezcla de 2-(bencil(butil)amino)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (70 mg, 0.22 mmol), Pd-C al 10 % (23.3 mg, 0.022 mmol) y AcOH (2 ml) se hidrogenó a 6.5 atm a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró a través de Celite y se concentró. Se añadió NaHCO₃ (acuoso, saturado) al residuo, que se extrajo con Et₂O. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía para obtener el compuesto del título (30 mg, 0.13 mmol, 60%).

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 4.67(dd, J = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 2.86 - 2.69 (br s, 2H, superposición), 2.74 - 2.58 (m, 3H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.35 (h, J = 7.2 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

15 Ejemplo 3: (R)-2-(Butilamino)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ol

20

(a) butil(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de tert-butilo



25

Se añadió una solución de bromuro de 4-fluorofenacilo (300 mg, 1.38 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) durante 10 min a una mezcla de n-butilamina (205 μL, 2.07 mmol), DIPEA (239 μL, 1.38 mmol) y CH₂Cl₂ (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se añadió Boc₂O (3.4 ml, 15 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (270 mg, 0.87 mmol, 63%).

30

(b) (R)-butil(2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo



35

(S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanodiamina(cloro)(p-cimeno)rutenio (II) (16.4 mg, 0.026 mmol) (preparado como se describe en Kawamoto, A.M. y Wills, M., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1916 (2001)) se añadió a una mezcla de butil(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de tert-butilo (200 mg, 0.65 mmol) en ácido fórmico/Et₃N (5:2, 2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 64 h y se añadieron H₂O (15 ml) y CH₂Cl₂ (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (164 mg, 0.53 mmol, 82%).

40

(c) (R)-2-(Butilamino)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ol

45



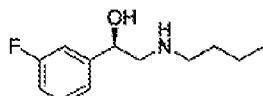
Se añadió una solución de NaOH (421 mg, 10.5 mmol) en agua (1.5 ml) a una solución de (R)-butil(2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (164 mg, 0.53 mmol) en EtOH (1.5 ml). La mezcla se calentó a 120 °C en un vial

sellado durante 16 h. Despues de enfriar, se ajustó el pH a 6 con HCl (1 M, acuoso) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía para obtener el compuesto del título (64 mg, 0.30 mmol, 58%).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 5.40 (dd, $J = 10.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 12.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 12.5, 10.5$ Hz, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

Ejemplo 4: (R)-2-(Butilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol

10



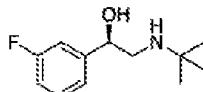
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 a partir de bromuro de 3-fluorofenacilo.

15

- RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 7.00 - 6.82 (br s, 3H), 4.93 (dd, $J = 9.9, 3.1$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 12.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

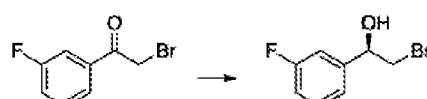
20

Ejemplo 5: (R)-2-(tert-butilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol



(a) (R)-2-bromo-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol

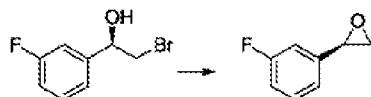
25



Se añadió gota a gota borano (1 M en THF, 0.68 ml, 0.68 mmol) a una mezcla de (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1 M en tolueno, 0.85 ml, 0.85 mmol) y THF (0.8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se añadió gota a gota (0.09 ml/min) una solución de bromuro de 3-fluorofenacilo (185 mg, 0.85 mmol) en THF (1.9 ml). Despues de 6 h a temperatura ambiente, se añadió MeOH (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y se concentró. La purificación por cromatografía produjo el compuesto del subtítulo (150 mg, 0.68 mmol, 80%).

35

(b) (R)-2-(3-fluorofenil)oxirano



40

Se añadió K_2CO_3 (137 mg, 0.99 mol) a una mezcla de (R)-2-bromo-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol (145 mg, 0.66 mmol) en MeOH (6.8 ml) a ta. La mezcla se agitó durante 30 min, se filtró y se concentró. El residuo se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se concentraron para obtener el compuesto del subtítulo (70 mg, 0.51 mmol, 77 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(c) (R)-2-(tert-butilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol

45



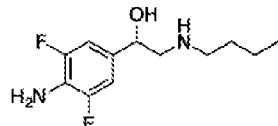
50

Se agitó a reflujo una mezcla de (R)-2-(3-fluorofenil)oxirano (30 mg, 0.22 mmol), tert-butilamina (66 mg, 0.90 mmol) y MeOH (0.2 ml) durante 16 h, se enfrió y se concentró y se disolvió en Et_2O . Se añadió Et_2O /pentano (1:3) y la solución se mantuvo a -20 °C durante la noche. El sólido formado se recogió para obtener el compuesto del título (25 mg, 0.12 mmol, 54%).

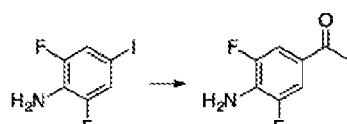
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 4.57 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 12.0, 8.4$ Hz, 1H), 1.10 (s, 9H).

Ejemplo 6: 1-(4-Amino-3,5-difluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ol (Ejemplo de referencia)

5



(a) 1-(4-Amino-3,5-difluorofenil)etan-1-ona

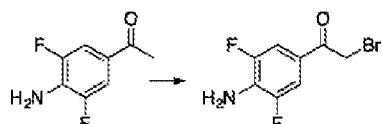


10

Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (102 mg, 0.39 mmol) a una mezcla de 3,6-difluoro-4-yodoanilina (2.00 g, 7.84 mmol), ZnO (830 mg, 10.2 mol), bromuro de tetrabutilamonio (3.79 g, 11.8 mmol), Et_3N (0.37 ml, 2.67 mmol) y DMSO (20 ml) a ta. La mezcla se agitó a 100 °C en atmósfera ambiente durante 16 h. Se añadió otra porción de Et_3N (0.37 ml, 2.67 mmol) y se continuó calentando durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con Et_2O y se lavó con H_2O . Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (270 mg, 1.58 mmol, 20%).

20

(b) 1-(4-Amino-3,5-difluorofenil)-2-bromoetan-1-ona

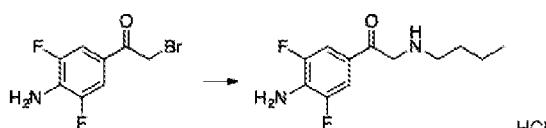


25

Se añadió una mezcla de bromo (0.16 ml, 3.15 mmol) y CHCl_3 (10 ml) durante 30 min a una mezcla de 1-(4-amino-3,5-difluorofenil)etan-1-ona (270 mg, 1.58 mmol) y CHCl_3 (15 ml) a refluro. Después de 15 min a refluro, la mezcla se dejó enfriar y se concentró. El residuo se disolvió en THF (6 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente una solución de fosfito de dietilo (0.22 ml, 1.74 mmol) y Et_3N (0.24 ml, 1.74 mmol) en THF (9 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara lentamente la temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y se concentró. Se añadió hielo/agua al residuo y la mezcla se extrajo con EtOAc . Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (250 mg, 1.00 mmol, 63%).

30

(c) Clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-difluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ona

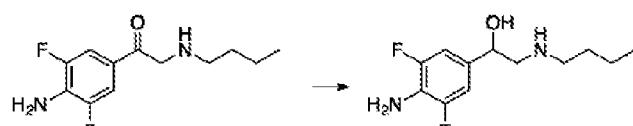


35

Se añadió DIPEA (83 μL , 0.48 mmol) seguido de n-butilamina (47 μL , 0.48 mmol) a una solución de 1-(4-amino-3,5-difluorofenil)-2-bromoetan-1-ona (100 mg, 0.40 mmol) en CHCl_3 (1 ml) a ta. La mezcla se calentó a 75 °C durante 1 h y se dejó enfriar a 40-50 °C cuando se añadió HCl (1 M en Et_2O , 560 μL , 0.56 mmol). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió para obtener el compuesto del subtítulo (44 mg, 0.16 mmol, 40%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

(d) 1-(4-Amino-3,5-difluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ol

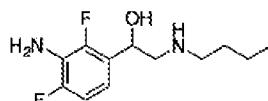


45

Se añadió NaOH (1 M, ~0.15 ml) a una mezcla de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-difluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ona (40 mg, 0.14 mmol), MeOH (0.2 ml) y H₂O (0.3 ml) para ajustar el pH a 9. Se añadió gota a gota una solución de NaBH₄ (10.9 mg, 0.29 mmol) en H₂O y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para eliminar el MeOH. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en Et₂O (1 ml). Se añadió pentano (5 ml) y el sólido se recogió para obtener el compuesto del subtítulo (20 mg, 0.082 mmol, 57 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6.89 - 6.80 (m, 2H), 4.54 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.60 (br s, 2H), 2.84 (dd, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 3H), 2.73 - 2.03 (br s, 2H, superposición), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 7: 1-(3-Amino-2,4-difluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ol (Ejemplo de referencia)



(a) N-(2,6-Difluoro-3-metilfenil)acetamida



Se calentó una mezcla de 2,6-difluoro-3-metilanilina (4 g, 27.9 mmol) y anhídrido acético (5.3 ml) a 60 °C durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía produjo el compuesto del subtítulo (5.1 g, 27.5 mmol, 99%).

(b) Ácido 3-acetamido-2,4-difluorobenzoico



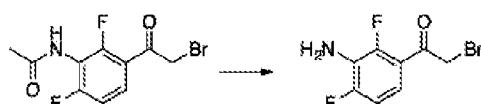
Se añadió con precaución KMnO₄ (10.7 g, 67.7 mmol) a una mezcla de N-(2,6-difluoro-3-metilfenil)acetamida (2.5 g, 13.5 mmol), piridina (20 ml) y H₂O (70 ml) a 70 °C. La mezcla se calentó a refluro durante 10 h, se filtró en caliente a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con H₂O caliente. Los filtrados se enfriaron hasta temperatura ambiente, se concentraron y se acidificaron cuidadosamente con HCl (acuoso, 6 M). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se filtró. Los sólidos se lavaron con H₂O fría, se secaron y se purificaron mediante cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (2.1 g, 9.76 mmol, 72%).

(c) N-(3-(2-Bromoacetil)-2,6-difluorofenil)acetamida



Se agitó a tasa durante 2 h una mezcla de ácido 3-acetamido-2,4-difluorobenzoico (1.1 g, 5.11 mmol), SOCl₂ (8 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), se concentró y se secó al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (60 ml) y se añadió trimetilsilil diazometano (5.1 ml, 10.2 mmol) gota a gota a 0 °C. Se dejó que la mezcla llegara a temperatura ambiente durante 4 h y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota HBr (33 % en AcOH, 2.8 ml). La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente durante 2.5 h, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ (acuoso, sat.) y NH₄Cl (acuoso, sat.) y se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un rendimiento cuantitativo del compuesto del subtítulo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(d) 1-(3-Amino-2,4-difluorofenil)-2-bromoetan-1-ona



Se añadió HBr (acuoso, 48 %, 0.05 ml) a N-(3-(2-bromoacetil)-2,6-difluorofenil)acetamida (70 mg, 0.24 mmol) a ta. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esa temperatura durante 40 min, se enfrió y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con H₂O, NaHCO₃ (acuoso, saturado), salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La concentración produjo el compuesto del subtítulo (50 mg, 0.20 mmol, 83%).

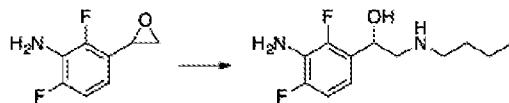
5

(e) 2,6-Difluoro-3-(oxiran-2-il)anilina



- 10 Se añadió NaBH₄ (3.78 mg, 0.10 mmol) a una mezcla de 1-(3-amino-2,4-difluorofenil)-2-bromoetan-1-ona (50 mg, 0.20 mmol) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron MeOH (1 ml) y K₂CO₃ (41.5 mg, 0.30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron a través de alúmina neutra. La concentración produjo el compuesto del subtítulo (20 mg, 0.12 mmol, 58%).
- 15

(f) 1-(3-Amino-2,4-difluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ol



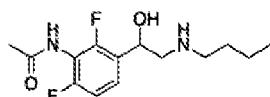
20

Se agitó una mezcla de 2,6-difluoro-3-(oxiran-2-il)anilina (30 mg, 0.18 mmol), n-butilamina (12.8 mg, 0.18 mmol) y EtOH (0.9 ml) a 50 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (22 mg, 0.09 mmol, 51%).

25

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6.90 - 6.72 (m, 2H), 4.97 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.94 (dd, J = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 3H), 1.52 - 1.30 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 8: N-(3-(2-(Butilamino)-1-hidroxietil)-2,6-difluorofenil)acetamida (Ejemplo de referencia)



30

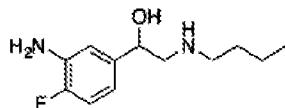
El compuesto del título se preparó a partir de N-(3-(2-bromoacetil)-2,6-difluorofenil)-acetamida (véase el Ejemplo 7, Etapa (c)) de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 7, Etapas (e) y (f).

35

RMN de ¹H (400 MHz, THF-d₈): δ 8.69 (br s, 1H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 8.4, 4.8, 3.6 Hz 1H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.48 - 1.29 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 9: 1-(4-Amino-3,5-difluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ol (Ejemplo de referencia)

40



(a) 3-Amino-2-fluoroacetofenona



45

Se añadió polvo de Fe (595 mg, 10.6 mmol) seguido de NH₄Cl (570 mg, 10.6 mmol) en H₂O (1.2 ml) a una solución de 2-fluoro-3-nitroacetofenona a 55 °C. La mezcla se calentó a refluo durante 2.5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se añadió NaHCO₃ (acuoso, saturado) al filtrado, que luego se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se extrajo con

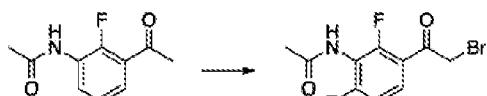
hexano y el extracto se concentró. El residuo se extrajo con hexano/Et₂O (10:1) y el extracto se concentró para obtener el compuesto del subtítulo (350 mg, 2.28 mmol, 84%).

5 (b) N-(3-Acetyl-2-fluorofenil)acetamida



10 El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7, Etapa (a) a partir de 3-amino-2-fluoroacetofenona.

15 (c) N-(3-(2-Bromoacetyl)-2,6-difluorofenil)acetamida



20 15 Se añadió CuBr (652 mg, 2.92 mmol) a una solución de N-(3-acetyl-2-fluorofenil)-acetamida (380 mg, 1.95 mmol) en EtOAc (4.8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 h, se dejó enfriar y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de alúmina neutra y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (135 mg, 0.49 mmol, 25%).

25 20 (d) 1-(4-Amino-3,5-difluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ol

El compuesto del título se preparó a partir de N-(3-(2-bromoacetyl)-2,6-difluorofenil)-acetamida de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 7, Etapas (d), (e) y (f).

25 25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.67 - 6.64 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.86 (dd, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 3H), 1.51 - 1.30 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30 30 Ejemplos 10 y 11: (R)-1-(4-fluorofenil)-2-((R)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol y (R)-1-(4-fluorofenil)-2-((S)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol



35 35 (a) (2-(4-fluorofenil)-2-oxoethyl)(pentan-2-il)carbamato de tert-butilo



40 40 Se añadió una solución de bromuro de 4-fluorofenacilo (500 mg, 2.31 mmol) en CH₂Cl₂ (6.6 ml) durante 10 min a una solución de 2-aminopentano (301 mg, 3.46 mmol) y DIPEA (298 mg, 2.31 mmol) en CH₂Cl₂ (1.6 ml) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución de Boc₂O (1.26 g, 5.76 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se lavó con H₂O, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y la purificación por cromatografía produjo el compuesto del subtítulo (520 mg, 1.61 mmol, 70%).

45 45 (b) (R)-1-(4-fluorofenil)-2-((R)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol y (R)-1-(4-fluorofenil)-2-((S)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol

50 50 Los compuestos del título se obtuvieron usando el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa (b) seguido de separación cromatográfica e hidrólisis de los intermedios protegidos con Boc individuales de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, etapa (c).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.61 (dd, $J = 9.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 1.47 - 1.28 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

y

- 5 7.42 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.40 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 5H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

Ejemplos 12 y 13: (R)-1-(3-fluorofenil)-2-(((R) -pentan-2-il)amino)etan-1-ol y (R)-1-(3-fluorofenil)-2-(((S) -pentan-2-il)amino)etan-1-ol

10



Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con los Ejemplos 10 y 11 a partir de bromuro de 3-fluorofenacilo.

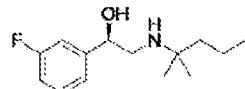
- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 4.66 (dd, $J = 8.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 3H), 1.47 - 1.26 (m, 4H), 1.07 (dd, $J = 6.4, 1.2$ Hz, 3H), 0.93 - 0.89 (m, 3H).

y

- 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 5.40 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 5H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

20

Ejemplo 14: (R)-1-(3-fluorofenil)-2-((2-metilpentan-2-il)amino)etan-1-ol (Ejemplo de referencia)

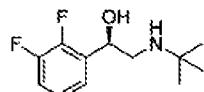


- 25 Una mezcla de (R)-2-(3-fluorofenil)oxirano (40 mg, 0.29 mmol), clorhidrato de 2-metilpentan-2-amina (80 mg, 0.58 mmol), DIPEA (0.1 ml, 0.58 mmol) y MeOH (0.3 ml) se agitó a reflujo durante 16 h, se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía y cristalización a partir de $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexano}$ (1:4) para obtener el compuesto del título (10 mg, 0.042 mmol, 14%).

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 4.85 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.07 (br s, 1H), 2.99 (dd, $J = 11.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.2, 9.4$ Hz, 1H), 1.48 - 1.27 (m, 4H), 1.18 (d, $J = 3.6$ Hz, 6H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 15: (R)-2-(tert-butylamino)-1-(2,3-difluorofenil)etan-1-ol (Ejemplo de referencia)

35



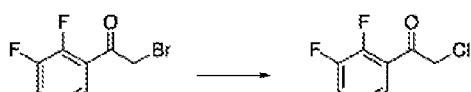
(a) 2-Bromo-1-(2,3-difluorofenil)etan-1-ona



40

- Se añadió en porciones tribromuro de trimetilfenilamonio (1.59 g, 4.22 mmol) a una solución agitada de 2,3-difluoroacetofenona (0.60 g, 3.84 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con CH_2Cl_2 y se vertió en agua. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (0.80 g, 3.40 mmol, 89%).

(b) 2-Cloro-1-(2,3-difluorofenil)etan-1-ona



50

Se añadió NaCl (ac., saturado, 4 ml) a una solución de 2-bromo-1-(2,3-difluorofenil)etan-1-ona (600 mg, 2.55 mmol) en THF (10 ml) a ta. La mezcla se calentó en un tubo sellado a 70 °C durante 16 h y se dejó enfriar. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y salmuera y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (350 mg, 1.84 mmol, 72%).

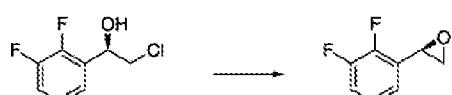
5 (c) (R)-2-Cloro-1-(2,3-difluorofenil)etan-1-ol



10 RhClCp*[(1S,2S)-p-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂]/HCl.Et₃N (20.4 mg, 26 pmol), preparado a partir del dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)rodio (III), (1S,2S)-(+)-N-(4-tolueno-sulfonil)-1,2-difeniletilendiamina y Et₃N como se describe en el documento WO 2008/054155, se añadió a una mezcla de 2-cloro-1-(2,3-difluorofenil)etan-1-ona (500 mg, 2.62 mmol) en THF (10 ml). Se añadió ácido fórmico/Et₃N (5:2, 1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con H₂O, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (420 mg, 2.18 mmol, 83 %, ee = 88 %).

15

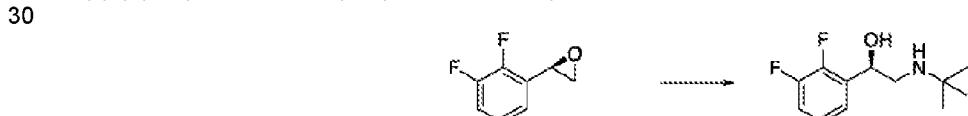
(d) (R)-2-(2,3-Difluorofenil)oxirano;



20 Se añadió gota a gota NaOH (acuoso, 1 M, 5.9 ml, 5.9 mmol) a una solución de (R)-2-cloro-1-(2,3-difluorofenil)etan-1-ol (380 mg, 1.97 mmol) en iPrOH (4 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó con Et₂O y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con Et₂O y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron cuidadosamente. El producto es volátil y el material era una mezcla ~1:1 del compuesto del subtítulo e iPrOH, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

(e) (R)-2-(tert-butilamino)-1-(2,3-difluorofenil)etan-1-ol;

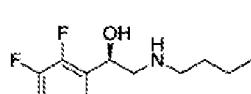


30 Se agitó una mezcla de (R)-2-(2,3-difluorofenil)oxirano (200 mg, 1.28 mmol, que contenía iPrOH) y tert-butilamina (0.30 ml, 2.8 mmol) a 70 °C durante 16 h, enfriado y concentrado. El residuo se trató con Et₂O/pentano (3+10 ml) a -20 °C y los sólidos se recogieron y se lavaron con Et₂O/pentano frío para obtener el compuesto del título (135 mg, 0.59 mmol, 46 %, ee = 88 %).

35

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 12.0, 3.7, 1.1 Hz, 1H), 3.0 - 2.0 (br s 2H), 2.55 (ddd, J = 12.1, 8.4, 0.7 Hz, 1H), 1.11 (s, 9H).

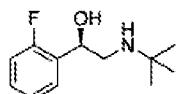
40 Ejemplo 16: (R)-2-(Butilamino)-1-(2,3-difluorofenil)etan-1-ol (Ejemplo de referencia);



45 Se calentó una mezcla de (R)-2-(2,3-difluorofenil)oxirano (200 mg, 1.28 mmol, que contenía iPrOH) y n-butilamina (2.5 ml, 25.6 mmol) bajo irradiación con microondas a 100 °C durante 1 h. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto del título (220 mg, 0.96 mmol, 75 %).

50 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 5.01 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.90 - 2.40 (br s, 2H), 2.74 - 2.57 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 17: (R)-2-(tert-butilamino)-1-(2-fluorofenil)etan-1-ol (Ejemplo de referencia);

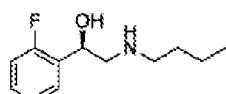


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15, Etapa (f), a partir de (R)-2-(2-fluorofenil)oxirano y tert-butilamina.

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (m, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.97 - 7.05 (ddd, $J = 10.5, 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 8.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.00 (ddd, $J = 11.9, 3.8, 0.9$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 11.7, 8.5$ Hz, 1H), 1.85 - 2.57 (bs, 2H), 1.12 (s, 9H).

Ejemplo 18: (R)-2-(Butilamino)-1-(2-fluorofenil)etan-1-ol (Ejemplo de referencia);

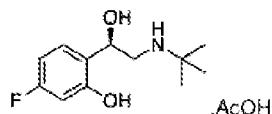
10



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16 a partir de (R)-2-(2-fluorofenil)oxirano y n-butilamina.

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.00 (ddd, $J = 10.6, 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 8.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.99 (ddd, $J = 12.2, 3.6, 1.1$ Hz, 1H), 2.80 - 2.54 (m, 3H), 2.52 - 2.09 (bs, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

- 20 Ejemplo 19: Acetato de (R)-2-(2-(tert-butilamino)-1-hidroxietil)-5-fluorofenol (Ejemplo de referencia);



(a) 1-(2-(Bencilioxi)-4-fluorofenil)etan-1-ona;

25



- 30 Una mezcla de 4-fluoro-2-hidroxiacetofenona (319 mg, 2.07 mmol), bromuro de bencilo (0.29 ml, 2.48 mmol), K_2CO_3 (572 mg, 4.14 mmol) y acetona (12 ml) se agitó a ta durante 24 h y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (501 mg, 2.05 mmol, 99%).

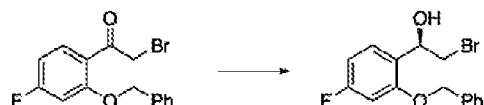
(b) 1-(2-(Bencilioxi)-4-fluorofenil)-2-bromoetan-1-ona;

35



- 40 Se añadió bromo (0.12 ml, 2.30 mmol) en porciones a una mezcla de 1-(2-(bencilioxi)-4-fluorofenil)etan-1-ona (562 mg, 2.30 mmol) en Et_2O (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió otra porción de bromo (0.06 ml, 1.15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se concentró y se añadió THF (5 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió una mezcla de fosfito de dietilo (0.30 ml, 2.30 mmol) y Et_3N (0.32 ml, 2.30 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió hielo a la mezcla, que se dejó en agitación durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (700 mg, 2.17 mmol, 94%).

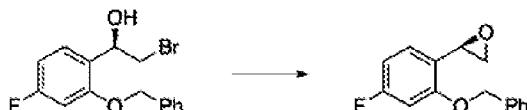
(c) (R)-1-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)-2-bromoetan-1-ol;



El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 1-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)-2-bromoetan-1-ona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, Etapa (a).

5

(d) (R)-2-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)oxirano;



10 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (R)-1-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)-2-bromoetan-1-ol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, Etapa (b).

(e) (R)-1-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)-2-(tert-butilamino)etan-1-ol;

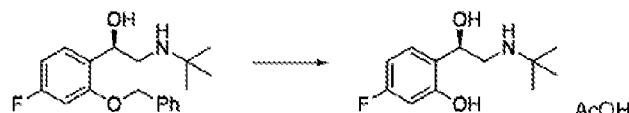


15

Se agitó una mezcla de (R)-2-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)oxirano (190 mg, 0.78 mmol), n-butilamina (0.180 ml, 1.71 mmol) y MeOH (0.6 ml) a 70°C durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (135 mg, 0.42 mmol, 55%).

20

(f) acetato de (R)-2-(2-(tert-butilamino)-1-hidroxietil)-5-fluorofenol;



25

Una mezcla de (R)-1-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)-2-(tert-butilamino)etan-1-ol (157 mg, 0.49 mmol), Pd-C (10 %, 52.6 mg, 0.05 mmol) y AcOH (4 ml) se hidrogenó a 6 bar durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía. El material se disolvió en AcOH (1%) en MeOH y se añadió Et₂O. La mezcla se mantuvo a -20 °C durante 2 días y los sólidos se recogieron y se lavaron con Et₂O para obtener el compuesto del título (60 mg, 0.21 mmol, 42 %).

30 RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7.40 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.65 (m, 2H), 5.21 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 12.7, 9.4 Hz, 1H), 1.94 (s, OH), 1.41 (s, 9H).

Ejemplo 20: Acetato de (R)-2-(2-(butilamino)-1-hidroxietil)-5-fluorofenol (Ejemplo de referencia);

35

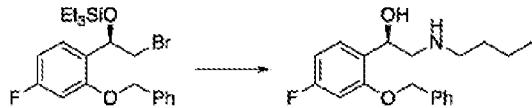
(a) (R)-(1-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)-2-bromoetoxi)triethylsilano;



40

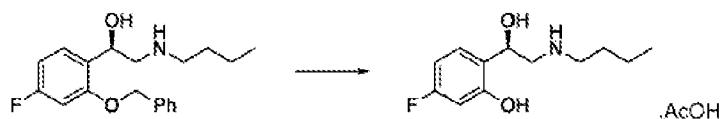
Se añadió clorotriethylsilano (0.12 ml, 0.73 mmol) en una porción a una mezcla de (R)-1-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)-2-bromoetan-1-ol (215 mg, 0.66 mmol) (véase el Ejemplo 19, Etapa (c)), imidazol (58.5 mg (0.86 mmol) y DMF (5 ml) a 5 °C. Se dejó que la temperatura alcanzara los 15 °C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla se diluyó con éter de petróleo, se lavó tres veces con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del subtítulo (270 mg, 0.61 mmol, 93%).

(b) (R)-N-(2-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)-2-((triethylsilyl)oxi)etil)butan-1-amina;



- 5 Una mezcla de (R)-(1-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)-2-bromoetoxi)triethylsilano (270 mg, 0.61 mmol), n-butilamina (0.30 ml, 3.07 mmol) y dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. Se añadió otra porción de n-butilamina (0.30 ml, 3.07 mmol) y la mezcla se calentó a 105 °C durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar y se añadieron H₂O y Et₂O. La capa orgánica se recogió y se lavó tres veces con NH₄Cl (acuoso, sat.), NaHCO₃ (acuoso, sat.) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (3 ml) y se añadió gota a gota fluoruro de tributilamonio (1 M en THF, 0.74 ml, 0.74 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 20 min, se dejó enfriar y se añadieron H₂O y Et₂O. La capa orgánica se recogió y se lavó con H₂O (acuosa, saturada) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (94 mg, 0.30 mmol, 48%).
- 10

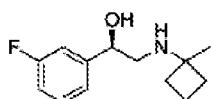
15 (c) acetato de (R)-2-(2-(butilamino)-1-hidroxietil)-5-fluorofenol;



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19, Etapa (f).

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7.40 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 5.26 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 12.9, 8.7 Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.71 (tt, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 1.41 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

- 25 Ejemplo 21: (R)-1-(3-fluorofenil)-2-((1-metilciclobutil)amino)etan-1-ol;



- 30 Una mezcla de (R)-2-(2-fluorofenil)oxirano (130 mg, 0.94 mmol), clorhidrato de (1-metilciclobutil)amina (298 mg, 2.45 mmol), DIPEA (0.33 ml, 1.88 mmol) e iPrOH (0.5 ml) se agitó a 70 °C durante 3 h, se enfrió y se vertió en NaHCO₃ (ac., sat.). La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron (Na₂CO₃) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (60 mg, 0.27 mmol, 29%).

- 35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (td, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 12.1, 8.7 Hz, 1H), 2.5-2.0 (br s, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 4H), 1.28 (s, 3H).

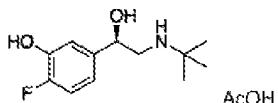
Ejemplo 22: (R)-1-(3-fluorofenil)-2-((1-metilciclopropil)amino)etan-1-ol;



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 21 a partir de (R)-2-(2-fluorofenil)-oxirano y clorhidrato de (1-metilciclopropil)amina.

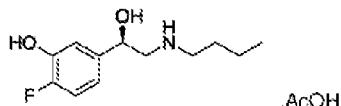
- 45 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 77.35 - 7.27 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.95 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 12.1, 8.7 Hz, 1H), 2.6-2.0 (br s, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.70 - 0.53 (m, 2H), 0.48 - 0.33 (m, 2H).

Ejemplo 23: Acetato de (R)-5-(2-(tert-butilamino)-1-hidroxietil)-2-fluorofenol (Ejemplo de referencia);



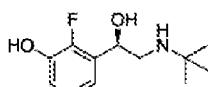
5 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 4.92 (dd, $J = 3.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.33 - 3.14 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Ejemplo 24: Acetato de (R)-5-(2-(butilamino)-1-hidroxietil)-2-fluorofenol (Ejemplo de referencia);



10 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 7.25 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 4.98 (dd, $J = 4.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.37 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.47 - 1.31 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

Ejemplo 25: (R)-3-(2-(tert-butilamino)-1-hidroxietil)-2-fluorofenol (Ejemplo de referencia);



(a) 1-(3-(Benciloxi)-2-fluorofenil)etan-1-ona;



20 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 4-fluoro-2-hidroxiacetofenona y bromuro de bencilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa (a).

25 (b) 1-(3-(Benciloxi)-2-fluorofenil)-2-bromoetan-1-ona;



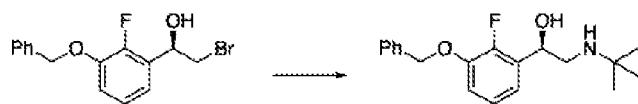
30 Se añadió gota a gota una mezcla de bromo (0.13 ml, 2.45 mmol) y Et_2O (2 ml) a una mezcla de 1-(3-(benciloxi)-2-fluorofenil)etan-1-ona (599 mg, 2.45 mmol) y Et_2O (18 ml) a ta. Después de 10 minutos, la mezcla se lavó con NaHSO_4 (acuoso, saturado) y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (600 mg, 1.86 mmol, 76%).

35 (c) (R)-1-(3-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-bromoetan-1-ol;



40 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 1-(3-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-bromoetan-1-ona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, Etapa (a).

45 (d) (R)-1-(3-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-(tert-butilamino)etan-1-ol;



45 Se añadió NaOH (18.45 mg, 0.46 mmol) a una mezcla de (R)-1-(3-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-bromoetan-1-ol (150 mg, 0.46 mmol), tert-butilamina (0.49 ml, 4.61 mmol) y MeOH (0.2 ml) a ta. La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h, se

enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (120 mg, 0.38 mmol, 82%).

(e) (R)-3-(2-(tert-butilamino)-1-hidroxietil)-2-fluorofenol;

5

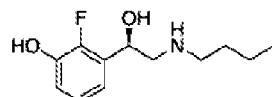


Se añadió gota a gota Et₃SiH (0.60 ml, 3.78 mmol) a una mezcla de (R)-1-(3-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-(tert-butilamino)etan-1-ol (120 mg, 0.38 mmol), Pd-C (10 %, 80.5 mg, 0.08 mmol) y MeOH (1 ml) a ta. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía. El material se trituró con Et₂O para obtener el compuesto del título (56 mg, 0.25 mmol, 65%).

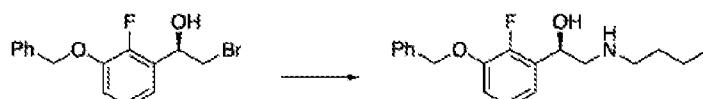
10 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 12.0, 3.3, 0.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 12.0, 9.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H).

15

Ejemplo 26: (R)-3-(2-(Butilamino)-1-hidroxietil)-2-fluorofenol (Ejemplo de referencia);

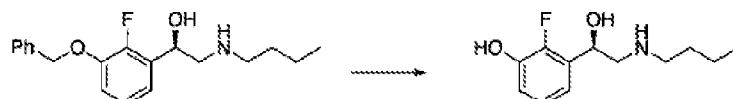


20 (a) (R)-1-(3-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ol;



25 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (R)-1-(3-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-bromoetan-1-ol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25, Etapa (d).

(b) (R)-3-(2-(Butilamino)-1-hidroxietil)-2-fluorofenol;



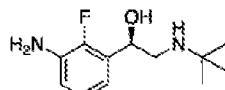
30

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-(3-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25, Etapa (e).

35

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.43 (br s, 3H), 2.92 (dd, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 12.1, 8.8 Hz, 1H), 2.72 - 7.59 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 27: (R)-1-(3-Amino-2-fluorofenil)-2-(tert-butilamino)etan-1-ol (Ejemplo de referencia);



40

(a) Ácido 2-fluoro-3-isobutiramidoibenzoico;



45

Se calentó una mezcla de ácido 3-amino-2-fluorobenzoico (2.00 g; 12.9 mmol), anhídrido isobutírico (4.3 ml, 25.8 mmol) y CH₂Cl₂ a 50 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía produjo el compuesto del subtítulo (1.24 g, 5.51 mmol, 43%).

(b) N-(3-(2-bromoacetyl)-2-fluorofenil)isobutiramida;



- 5 Se calentó una mezcla de ácido 2-fluoro-3-isobutiramidoobenzoico (300 mg, 1.33 mmol), SOCl_2 (1.9 ml) y dioxano (3 ml) a 50 °C durante 12 h, se concentró y se secó al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (15 ml) y se añadió trimetilsilil diazometano (1.33 ml, 2.66 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota HBr (33 % en AcOH, 0.91 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NaHCO_3 (acuoso, saturado) hasta que el pH fue ~7. La purificación del residuo por cromatografía produjo el compuesto del subtítulo (0.22 mg, 0.73 mmol, 55%).

(c) (R)-N-(3-(2-bromo-1-hidroxietil)-2-fluorofenil)isobutiramida;



- 15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de N-(3-(2-bromoacetyl)-2-fluorofenil)-isobutiramida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, Etapa (a).

(d) (R)-N-(3-(2-(tert-butilamino)-1-hidroxietil)-2-fluorofenil)isobutiramida;



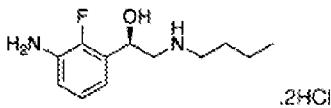
- 25 Una mezcla de (R)-N-(3-(2-bromo-1-hidroxietil)-2-fluorofenil)isobutiramida (240 mg, 0.79 mmol), tert-butilamina (0.83 ml, 7.89 mmol), NaOH (31.6 mg, 0.79 mmol) e iPrOH (0.60 ml, 7.89 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (180 mg, 0.61 mmol, 77%).

(e) Diclorhidrato de (R)-1-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ol

- 30 Una mezcla de (R)-N-(3-(2-(tert-butilamino)-1-hidroxietil)-2-fluorofenil)isobutiramida (55 mg, 0.19 mmol) y HCl (1 M, acuoso, 1 ml) se calentó a 85 °C durante 3 h, se concentró y se secó para obtener el compuesto del título (50 mg, 0.17 mmol, 90%). ee = 94 %.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 6.94 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 14.7, 9.4, 7.2, 1.8 Hz, 2H), 5.05 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.17 (s, 9H).

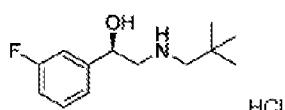
Ejemplo 28: Dihidrocloruro de (R)-1-(3-amino-2-fluorofenil)-2-(butilamino)etan-1-ol (Ejemplo de referencia);



- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 27, usando n-butilamina y MeOH en la Etapa (d).

- 45 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 7.62 (td, J = 7.4, 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.4, 3.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 13.2, 3.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 1.72 (tt, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 1.42 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

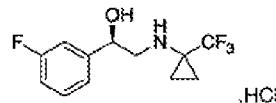
Ejemplo 29: Clorhidrato de (R)-1-(3-fluorofenil)-2-(neopentilamino)etan-1-ol;



Se calentó una mezcla de (R)-2-(3-fluorofenil)oxirano (60 mg, 0.43 mmol) y neopentilamina (379 mg, 4.34 mmol) a 75 °C durante la noche y se concentró. El residuo se disolvió en Et₂O (5 ml) y se añadió HCl (2 M en Et₂O, 0.17 ml, 0.35 mmol). Los sólidos se recogieron y se secaron para obtener el compuesto del título (92 mg, 0.35 mmol, 81%).

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 10.0, 3.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 13.2, 3.8 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 13.2, 10.0 Hz, 1H), 3.05, 3.00 (ABq, J_{AB}=12.5 Hz, 2H), 1.08 (s, 9H).

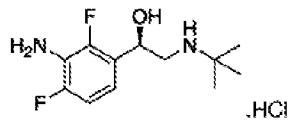
Ejemplo 30: Clorhidrato de (R)-1-(3-fluorofenil)-2-((1-(trifluorometil)ciclopropil)amino)etan-1-ol (Ejemplo de referencia);



Se calentó una mezcla de (R)-2-(3-fluorofenil)oxirano (60 mg, 0.43 mmol) y 1-trifluorometil-1-ciclopropilamina (54 mg, 0.43 mmol) a 75 °C durante la noche. Se añadió otra porción de 1-trifluorometil-1-ciclopropilamina (54 mg, 0.43 mmol) y DMF (0.33 ml) y se continuó calentando. Se añadió H₂O (77 μL, 4.3 mmol) y 1-trifluorometil-1-ciclopropilamina (54 mg, 0.43 mmol) y se continuó calentando durante 3 días añadiendo porciones de 1-trifluorometil-1-ciclopropilamina (54 mg, 0.43 mmol) cada día. [La cantidad total de 1-trifluorometil-1-ciclopropilamina fue (326 mg, 2.60 mmol)]. La mezcla se concentró y se disolvió en Et₂O (2 ml). Se añadió HCl (2 M en Et₂O, 0.21 ml, 0.43 mmol) y los sólidos se recogieron y se secaron para obtener el compuesto del título (20 mg, 67 pmol, 15%).

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 12.7, 3.4 Hz, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H, superposición con CD₃OD), 1.65 - 1.44 (m, 4H).

Ejemplo 31: Clorhidrato de (R)-1-(3-amino-2,4-difluorofenil)-2-(tert-butilamino)etan-1-ol (Ejemplo de referencia);



(a) N-(2,6-difluoro-3-metilfenil)acetamida;



El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 2,6-difluoro-3-metilanilina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, Etapa (a).

(b) Ácido 3-acetamido-2,4-difluorobenzoico;



El compuesto del subtítulo se preparó a partir de N-(2,6-difluoro-3-metilfenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7, Etapa (b).

(c) N-(3-(2-cloroacetil)-2,6-difluorofenil)acetamida;



- 40 45 Se calentó una mezcla de ácido 3-acetamido-2,4-difluorobenzoico (250 mg, 1.16 mmol) y SOCl₂ (2.6 ml) a 60 °C durante 4 h y se dejó enfriar. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró. El procedimiento de añadir tolueno seguido de concentración se repitió tres veces. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se añadió gota a gota trimetilsilil diazometano (1.16 ml, 2.32 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla llegara a temperatura ambiente durante 18 h y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota HCl (4 M en dioxano, 1.45 ml, 5.81 mmol). La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente durante

1 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ (acuoso, saturado), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del subtítulo (198 mg, 0.80 mmol, 69%).

(d) (R)-N-(3-(2-cloro-1-hidroxietil)-2,6-difluorofenil)acetamida;

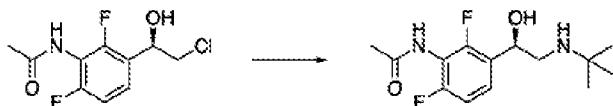
5



RhClCp*[(1S,2S)-p-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂]/HCl.Et₃N (5.02 mg, 0.0065 mmol), preparado a partir del dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)rodio (III), (1S,2S)-(+)-N-(4-toluenosulfonil)-1,2-difeniletilendiamina y Et₃N como se describe en el documento WO 2008/054155, se añadió a una mezcla de N-(3-(2-cloroacetil)-2,6-difluorofenil)acetamida (160 mg, 0.65 mmol) en DMF (2.7 ml). Se añadió ácido fórmico/Et₃N (5:2, 0.90 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de CH₂Cl₂/hexano para obtener el compuesto del subtítulo (101 mg, 0.41 mmol, 63 %, ee = 97 %).

15

(e) (R)-N-(3-(2-(tert-butilamino)-1-hidroxietil)-2,6-difluorofenil)acetamida



20 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (R)-N-(3-(2-chloro-1-hidroxietil)-2,6-difluorofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25, Etapa (d).

(f) Clorhidrato de (R)-1-(3-amino-2,4-difluorofenil)-2-(tert-butilamino)etan-1-ol



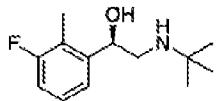
25

Se añadió NaOH (acuoso, 10 %, 0.52 ml) a (R)-N-(3-(2-(tert-butilamino)-1-hidroxietil)-2,6-difluorofenil)acetamida (52 mg, 0.18 mmol) en EtOH (0.52 ml) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 20 h. El EtOH se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en Et₂O. Se añadió HCl (2 M en Et₂O, 0.13 ml, 0.27 mmol). Los sólidos se recogieron y se secaron para obtener el compuesto del título (32 mg, 0.11 mmol, 63%).

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7.11 - 7.01 (m, 2H), 5.29 - 5.15 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

35

Ejemplo 32: (R)-2-(tert-butilamino)-1-(3-fluoro-2-metilfenil)etan-1-ol (Ejemplo de referencia)



40 Se añadieron N,N'-bis[(11bS)-3,5-dihidro-3,5-dimetil-4-oxido-4H-dinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]diazafosfepin-4-il]-N,N'-dimetil-1,5-pantanodiamina (15 mg, 18 pmol) y SiCl₄ recién destilado (45.6 μL, 0.40 mmol) a 3-fluoro-2-metilbenzaldehído (50 mg, 0.36 mmol) en CH₂Cl₂ (0.34 ml) a -78 °C. Se añadió una solución de tert-butilisocianuro (49.1 μL, 0.43 mmol) en CH₂Cl₂ (0.34 ml) durante 4 h a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió BH₃NH₃ (22.3 mg, 0.72 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (2.5 ml). La mezcla se añadió con cautela [desprendimiento de gas] a Na₂CO₃ (acuoso, 10 %, 5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró a través de Celite. Los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂ (5 ml) y la fase acuosa se recogió y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (53 mg, 0.24 mmol, 65%).

50

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 4.79 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H).

Ejemplos biológicos

Se cultivaron mioblastos L6 en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 4.5 g/l de glucosa suplementada con suero bovino fetal al 10 %, L-glutamina 2 mM, 50 U/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomicina y HEPES 10 mM. Las células se sembraron en placas a razón de 1×10^5 células por ml en placas de 24 pocillos. Despues de alcanzar el 90 % de confluencia, las células se cultivaron en un medio que contenía FBS al 2 % durante 7 días, donde las células se diferenciaron en miotubos.

Ejemplo biológico 1: absorción de glucosa

Se privaron de suero a miotubos L6 diferenciados durante la noche en un medio que contenía BSA libre de ácidos grasos al 0.5 % y se estimularon con agonista, concentración final 1×10^{-5} . Despues de 1 h 40 min, las células se lavaron con medio tibio sin glucosa o PBS y se añadió otra porción de agonista al medio sin glucosa. Despues de 20 minutos, las células se expusieron a ^3H -2-desoxiglucosa 50 nM durante otros 10 minutos antes de lavarse en medio libre de glucosa enfriado con hielo o PBS y se lisaron en NaOH 0.2 M durante 1 h a 60 °C. El lisado celular se mezcló con tampón de centelleo (Emulsifier Safe, Perkin Elmer) y se detectó radioactividad en un contador β (Tri-Carb 2800TR, Perkin Elmer). La actividad de cada compuesto se compara con la del isoproterenol. Si un compuesto muestra una actividad de más del 75 % de la de la isoprenalina, la actividad se denota con +++; si está entre 75 y 50 % se denota con ++; si está entre 50 y 25 % se denota con +; si es inferior a 25 % se denota con -.

Ejemplo biológico 2: medición de niveles de AMPc intracelular

Las células diferenciadas se privaron de suero durante la noche y se estimularon con agonista, concentración final 1×10^{-5} , durante 15 min en tampón de estimulación (HBSS suplementado con BSA al 1 %, HEPES 5 mM e IBMX 1 mM, pH 7.4). Luego se aspiró el medio y para finalizar la reacción se agregaron 100 µL de EtOH al 95 % a cada pocillo de una placa de 24 pocillos y las células se mantuvieron a -20 °C durante la noche. Se dejó evaporar el EtOH y se añadieron a cada pocillo 500 µL de tampón de lisis (BSA al 1 %, HEPES 5 mM y Tween-20 al 0.3 %, pH 7.4) antes de colocarlos en -80 °C durante 30 min, luego se mantuvo a -20 °C. Los niveles de AMPc intracelular se detectaron usando un kit de detección alfa de AMPc (6760635D de Perkin Elmer). La actividad de cada compuesto se compara con la del isoproterenol. Si un compuesto muestra una actividad superior al 75 % de la de la isoprenalina, la actividad se denota con +++; si está entre el 75 y el 50 % se denota con ++; si está entre 50 y 25 % se denota con +; si es inferior al 25 % se denota con -.

Usando los ensayos descritos en los Ejemplos Biológicos 1 y 2 se obtuvieron los siguientes resultados. Sólo los ejemplos del compuesto no. 3-5, 10-13, 21, 22 y 29 son parte de la invención. Los demás deben considerarse como ejemplos de referencia.

Ejemplo de compuesto no.	Ejemplo biológico 1	Ejemplo biológico 2
1	++	-
2	++	-
3	+	-
4	+++	-
5	+++	-
6	+++	+++
7	+++	-
8	+	-
9	++	-
10	++	-
11	+	-
12	+++	-
13	++	-
14	+++	-
15	+++	-
16	+++	-
17	++	-
18	+++	-
19	++	-
20	+++	-
21	+++	+
22	+++	-
23	+++	++
24	+++	-
25	++	++

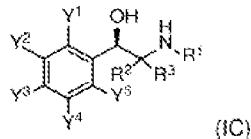
ES 2 966 644 T3

(continuación)

Ejemplo de compuesto no.	Ejemplo biológico 1	Ejemplo biológico 2
26	+++	+
27	+++	+
28	++	-
29	+	-
30	++	-
31	+++	-
32	+++	-

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IC



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más adyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 10 Y¹, Y⁴ y Y⁵ representan cada uno H;
uno de Y² y Y³ representa F y el otro representa H;
R¹ representa alquilo C₄₋₅; y
R² y R³ representan ambos H,
en el que los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono,
15 ser de cadena ramificada y/o cílicos o parcialmente cílicos, y
en el que el compuesto está presente en un exceso enantiomérico (e.e.) de al menos el 90 %.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula IC se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 (R)-2-(butilamino)-1-(4-fluorofenil)etan-1-ol;
(R)-2-(butilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol;
(R)-2-(tert-butilamino)-1-(3-fluorofenil)etan-1-ol;
25 (R)-1-(4-fluorofenil)-2-(((R)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol;
(R)-1-(4-fluorofenil)-2-(((S)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol;
(R)-1-(3-fluorofenil)-2-(((R)-pentan-2-il)amino)etan-1-ol; y
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 3. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de la hiperglucemia o un trastorno caracterizado por la hiperglucemia.

4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que:

- 35 el tratamiento es de diabetes tipo 2, caracterizado opcionalmente por que el paciente presenta resistencia severa a la insulina (SIR); o
la hiperglucemia o trastorno caracterizado por hiperglucemia es, o se caracteriza porque, el paciente muestra resistencia grave a la insulina, opcionalmente en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de Donohue (leprechaunismo), síndromes de resistencia a la insulina tipo A y tipo B, síndromes HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), pseudoacromegalía y lipodistrofia.

40 5. Un kit de piezas que comprende:

- 45 (a) una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, y
(b) uno o más agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de la hiperglucemia o un trastorno caracterizado por hiperglucemia, opcionalmente en mezcla con uno o más adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables,
- 50 cuyos componentes (a) y (b) son cada uno proporcionados en una forma que sea adecuada para la administración junto con el otro.

55 6. Un compuesto de fórmula IC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2 para uso en medicina.

55