



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 341**

51 Int. Cl.:
A61K 31/425 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04028297 .2**
86 Fecha de presentación : **15.08.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1568367**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Compuestos que ejercen una acción sobre la glucoquinasa.**

30 Prioridad: **17.08.2001 SE 0102764**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

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

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

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 285 341 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que ejercen una acción sobre la glucoquinasa.

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

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

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

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

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

ES 2 285 341 T3

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

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

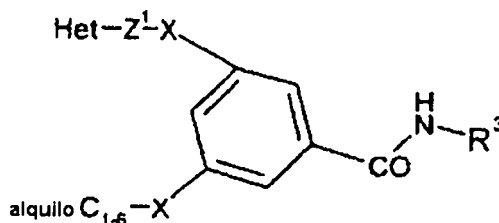
El documento WO 01/12621 describe la preparación de isoxazolilpirimidinas y compuestos afines como inhibidores de las quinasa N-terminales cJUN, y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

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

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

El documento WO03/000267 da a conocer derivados de (carboxipiridil)benzamida como activadores de GLK.

Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IIf), o una sal o solvato del mismo;



Fórmula (IIf)

en la que:

Het es un heterociclilo monocíclico, y los grupos Het y alquilo C₁₋₆ están opcionalmente, de forma independiente, sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de R⁴, y el grupo alquilo C₁₋₆ contiene opcionalmente un doble enlace;

cada X es un enlazador seleccionado independientemente de:

-O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)SO₂-Z-, -SO₂N(R⁶)-Z-, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R⁶)CO-Z-, -CON(R⁶)-Z-, -C(O)N-(R⁶)S(O)₂-Z-, -S(O)₂N(R⁶)C(O)-Z-, -C(O)-Z-, -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z-, -O-Z-N(R⁶)-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-;

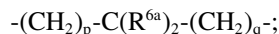
cada Z es independientemente un enlace directo, alquilenilo C₂₋₆ o un grupo de la fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, -CH_{3-a}F_a, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -COOH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, OH o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

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

ES 2 285 341 T3

cada Z^1 es, independientemente, un enlace directo, alquilenilo C_{2-6} o un grupo de la fórmula



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

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

10 R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} o -alquil C_{2-4} -O-alquilo C_{1-4} ; cada R^7 se selecciona independientemente de:

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

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

cada a es independientemente 1, 2 ó 3;

30 p es un número entero entre 0 y 3;

q es un número entero entre 0 y 3;

y $p+q < 4$;

35 con la condición de que

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

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

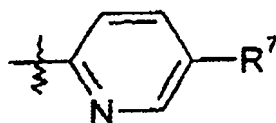
(iii) solamente un grupo X puede ser -NHC(O)- o -C(O)NH-;

(iv) cuando X se seleccione independientemente de -C(O)NH-, -NHC(O)-, -O-, -S(O₂)NH-, o un enlace directo, en el que un grupo X es -NHC(O)- o -C(O)NH-, Het-Z¹ se selecciona de 4,5-dihidro-5-oxo-pirazolilo, tienilo o piridilo, y Het-Z¹ está opcionalmente sustituido con R^4 , entonces R^3 no puede ser tiazol no sustituido, 4,5-dihidro-5-oxo-pirazolilo sustituido con triclorofenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno sustituido con etoxicarbonilo o piridilo mono- o di-sustituido opcionalmente, de forma independiente, con metilo, etoxi o propilcarbonilamino;

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

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

60



65

en la que



5

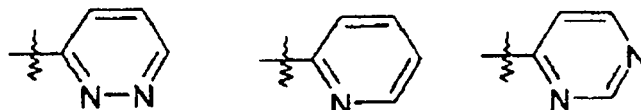
representa el punto de unión al grupo amida en la Fórmula (I).

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

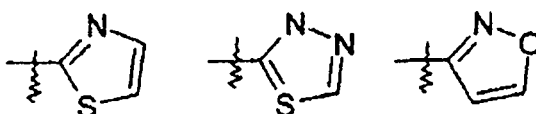
10

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

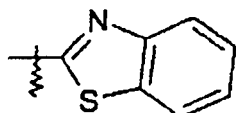
15



20



25



30

en los que



35

representa el punto de unión al grupo amida.

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

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

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

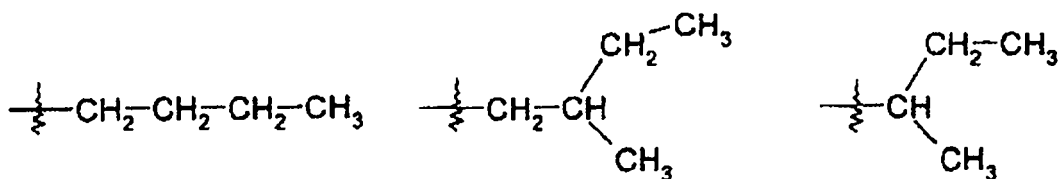
50

La expresión “-CH_{3-a}F_a”, en la que a es un número entero entre 1 y 3, se refiere a un grupo metilo en el cual 1, 2 o los 3 hidrógenos están sustituidos por un átomo de flúor. Ejemplos incluyen: trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo. Una notación análoga se usa con referencia al grupo -(CH₂)₁₋₄CH_{3-a}F_a, ejemplos del cual incluyen: 2,2-difluoroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

55

En esta memoria descriptiva, el término “alquilo” incluye tanto grupos alquilo lineales como grupos de cadena ramificada. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₄” incluye propilo, isopropilo y t-butilo. Para evitar dudas, una cadena de alquilo puede estar unida al resto de la molécula en el extremo de la cadena alquilo, o en el centro de una cadena alquilo, es decir, la definición de “alquilo” incluye las estructuras siguientes:

60



65

en las que



5

representa el punto de unión al resto de la molécula.

10

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

15

20

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

25

Ejemplos y valores adecuados del término “heterociclilo” son tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidoni-
lo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxazol-inonilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2,4-dioxoimidazol-idinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-
triazolinilo), 2-oxazol-idinonilo, 5,6-dihidrouracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]hep-
tilo, 4-tiazolidonilo, morfolino, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzotienilo,
isoxazolilo, tetrahidropirani-
lo, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisoindolilo, piperazinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomor-
folino, tetrahidro-pirani-
lo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tia-
diazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, pirani-
lo, indolilo, pirimidilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo,
piridilo, 4-piridonilo, quinolilo y 1-isoquinolonilo.

30

35

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

40

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

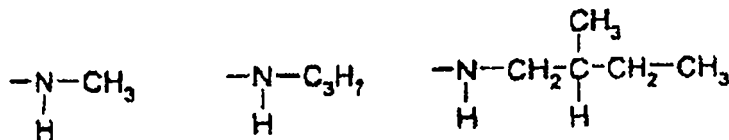
45

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

50

Ejemplos de *alquilo* C_{1-6} incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, *terc*-butilo y 2-etil-butilo; ejemplos de *alquilo* $\text{C}_{1-6}-\text{OH}$ incluyen hidroximetileno e hidroxietileno; ejemplos de *alquil* $\text{C}_{1-6}-\text{halo}$ incluyen clorometileno, fluorometileno, cloroetileno y fluoroetileno; ejemplos de *alqueno* C_{2-6} incluyen: etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, o 2-metil-2-butenilo; ejemplos de *alquino* C_{2-6} incluyen: etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, o 2-metil-2-butinilo; ejemplos de *-O-alquilo* C_{1-4} incluyen metoxi, etoxi, propoxi y *terc*-butoxi; ejemplos de $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alquilo}$ C_{1-6} incluyen metoxi-carbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butiloxicarbonilo; ejemplos de $-\text{NH}-\text{alquilo}$ C_{1-4} incluyen:

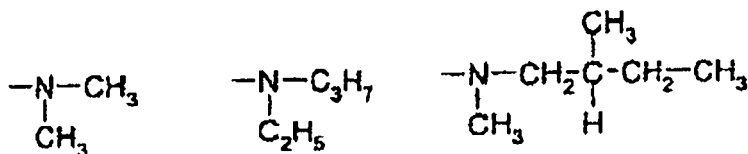
55



60

y ejemplos de $-\text{N}-\text{di}-(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$:

65



ES 2 285 341 T3

Para evitar dudas, en la definición del grupo enlazador "X", el lado de la derecha del grupo está unido al anillo fenilo, y el lado de la izquierda está unido a "Z¹" o al grupo alquilo". La misma orientación se aplica al grupo enlazador "X¹"; de este modo, el lado de la derecha de "X¹" está unido a Het o al grupo alquilo, y el lado de la izquierda está unido a "R⁵".

5

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

10

15 Compuestos preferidos de Fórmula (Iif) son aquellos en los cuales se aplican una cualquiera o más de las condiciones siguientes:

(4) cada X se selecciona independientemente de:

20

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

25

preferiblemente, cada X se selecciona de:

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

30

más preferiblemente, cada X se selecciona de:

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

35

lo más preferible, cada X se selecciona de:

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

40

cada Z se selecciona independientemente de:

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

45

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

50

lo más preferible, cada Het-Z¹ se selecciona de:

morfolino-Z¹-, piperidinilo-Z¹-, piperazinilo-Z¹-, pirrolidinilo-Z¹-, tetrahydro-2H-pirano-Z¹-, isoxazolilo-Z¹-, oxazolilo-Z¹-, piridilo-Z¹-, tiazolilo-Z¹ - o tienilo-Z¹-;

55

cada Z¹ se selecciona independientemente de:

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

60

65

(5) Z, dentro de la definición de X, es un enlace directo, y Z¹ es un grupo de la fórmula

-(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-;

ES 2 285 341 T3

(6) cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, CH_{3-a}F_a (idealmente CF₃), OCH_{3-a}F_a (idealmente OCF₃), CN, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, COOH, C(O)O-alquilo C₁₋₆, (CH₂)₀₋₃COOH, O(CH₂)₀₋₃COOH, CO-fenilo, CONH₂, CONH-fenilo, SO₂NH₂, SO₂-alquilo C₁₋₆, OH, o fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁵, en el que R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o C(O)O-alquilo C₁₋₆;

preferiblemente, cada R⁴ se selecciona de halo, CN, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆ o COOH;

(7) cada R⁵ se selecciona de:

alquilo C₁₋₆, fenilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₇;

preferiblemente, cada R⁵ se selecciona de:

alquilo C₁₋₆, tetrahydrofurano, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tienilo, 1,3-benzodioxol, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

lo más preferible, cada R⁵ se selecciona de:

CH₃, C₂H₅, prop-2-ilo, tetrahydrofurano, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo o ciclopentilo;

(8) cada X¹ se selecciona independientemente de:

un enlace directo, -Z-, -O-C(O)-Z-, -C(O)-O-Z-, -C(O)-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-, -C(O)-N(R⁶)-Z-, -S(O₂)-Z-, -N(R⁶)SO₂-Z- o -SO₂N(R⁶)-Z-;

preferiblemente, cada X¹ se selecciona independientemente de:

un enlace directo, -Z-, -O-C(O)-Z-, -C(O)-Z-, N(R⁶)-C(O)-Z- o -S(O₂)-Z-;

lo más preferible, cada X¹ se selecciona independientemente de:

un enlace directo, -CH₂-, -O-C(O)-, -C(O)-, -N(CH₃)-C(O)-CH₂- o -S(O₂)₂-;

(9) sustituyentes opcionales en R⁵ se seleccionan independientemente de:

OH, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆ o halo;

preferiblemente, los sustituyentes opcionales en R⁵ se seleccionan independientemente de:

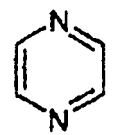
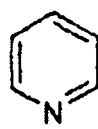
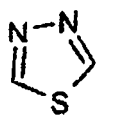
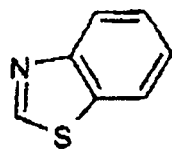
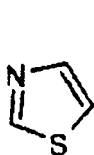
OH, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆ o halo;

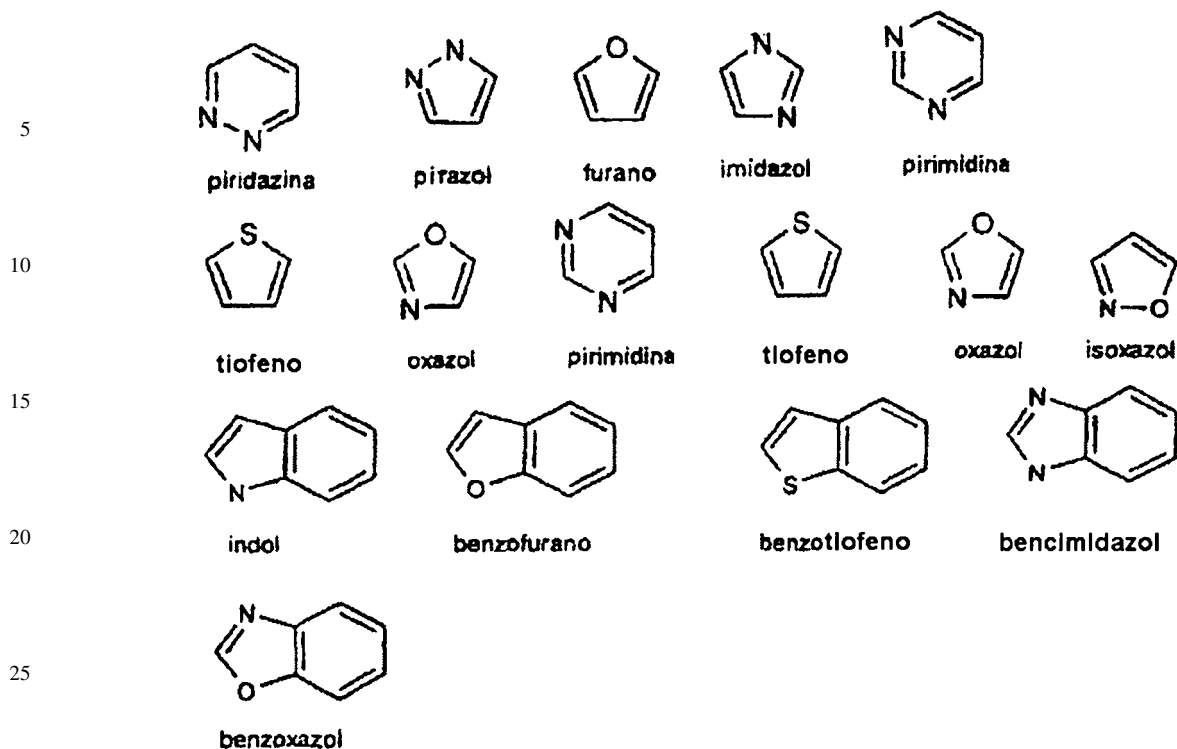
lo más preferible, los sustituyentes opcionales en R⁵ se seleccionan independientemente de:

OH, CH₃, t-butilo, OCH₃, cloro o fluoro;

(10) R³ es un heterociclilo (preferiblemente un grupo heterociclilo nitrogenado), opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁷;

preferiblemente, R³ es un heterociclilo seleccionado de los siguientes:





30 más preferiblemente, R³ se selecciona de:

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

35 Más preferiblemente, R³ se selecciona de:

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

40 Lo más preferible, R³ se selecciona de:

piridina, tiazol o tiadiazol.

45 En una realización adicional de la invención, R³ se selecciona de:

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

50 (11) R³ no está sustituido, o está sustituido con un solo grupo R⁷.

55 (12) Cada R⁷ se selecciona independientemente de:

OH, CN, NH₂, SO₃H, tioxo, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, O-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-halo, (CH₂)₀₋₃COOH, (CH₂)₀₋₃C(O)OR⁸, (CH₂)₀₋₃NH(CH₂)₀₋₃R⁸, (CH₂)₀₋₃NHC(O)(CH₂)₀₋₃R⁸, (CH₂)₀₋₃C(O)NH(CH₂)₀₋₃R⁸, -(CH₂)₀₋₃S(O)₀₋₂R⁸, -(CH₂)₀₋₃N(R⁶)SO₂R⁸, (CH₂)₀₋₃C(O)N(R⁶)S(O)₂R⁸ o (CH₂)₀₋₃heterociclilo;

60 Preferiblemente, R⁷ se selecciona de:

65 OH, CN, NH₂, SO₃H, tioxo, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-OH, O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-halo, (CH₂)₀₋₁COOH, (CH₂)₀₋₁C(O)OR⁸, (CH₂)₀₋₁NH(CH₂)₀₋₂R⁸, (CH₂)₀₋₁NHC(O)(CH₂)₀₋₂R⁸, (CH₂)₀₋₁C(O)NH(CH₂)₀₋₂R⁸, -(CH₂)₀₋₂S(O)₀₋₂R⁸, -(CH₂)₀₋₁N(R⁶)SO₂R⁸, (CH₂)₀₋₁C(O)N(R⁶)S(O)₂R⁸ o (CH₂)₀₋₁heterociclilo (preferiblemente, el heterociclilo se selecciona de furanilo, morfolino, 5-oxo-oxadiazolilo o tetrazolilo);

ES 2 285 341 T3

más preferiblemente, R^7 se selecciona de:

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

5

más preferiblemente, R^7 se selecciona de:

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

10

(13) R^8 se selecciona de:

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

15

preferiblemente, R^8 se selecciona de:

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

20

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

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

25

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

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

30

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

OH, cloro, fluoro y CH_3 .

35

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

40

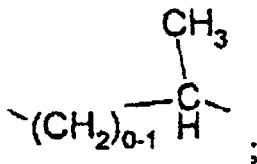
X se selecciona independientemente de: -O-Z-, $SO_2N(R^6)-Z$ o -N(R^6)-Z-;

45

Z es un enlace directo o - CH_2 -;

Z¹ se selecciona de un enlace directo, - CH_2 -, -(CH_2)₂- o

50



55

y

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

60

o una sal o solvato del mismo.

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

65

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

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

ES 2 285 341 T3

R³, R⁶ y R⁸ son como se define arriba en un compuesto de Fórmula (Iif); o una sal o solvato del mismo.

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

Una característica adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Iif) como se ha definido arriba, o una sal o solvato del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Iif) como se define arriba, para uso como medicamento;

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

Adicionalmente de acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Iif) para uso en la preparación de un medicamento para tratamiento de una enfermedad mediada por GLK, en particular diabetes tipo 2.

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

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de enfermedades mediadas por GLK, especialmente diabetes, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Iif), o una sal o solvato del mismo, a un mamífero que necesite de dicho tratamiento.

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

Así pues, como se ha expuesto anteriormente, el sistema GLK/GLKRP puede describirse como una diana potencial de "Diabesidad" (de beneficio tanto en la Diabetes como en la Obesidad). Así, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (Iif) o sal o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento combinado o en la prevención de diabetes y obesidad.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (Iif), o sal o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para el tratamiento combinado de obesidad y diabetes administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Iif), o una sal o solvato del mismo, a un mamífero que necesite de dicho tratamiento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de la obesidad administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Iif), o una sal o solvato del mismo, a un mamífero que necesite de dicho tratamiento.

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

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

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden

ES 2 285 341 T3

carecer de recubrimiento, o pueden estar recubiertas, ya sea para modificar su disgregación y la absorción subsiguiente del ingrediente activo en el tubo digestivo, o bien para mejorar su estabilidad y/o aspecto, utilizando en cualquier caso agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales bien conocidos en la técnica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

65 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará necesariamente con el hospedante tratado y con la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar de alrededor

de 5 hasta alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total. Formas unitarias de dosificación contendrán por regla general alrededor de 1 mg hasta alrededor de 500 mg de un ingrediente activo. Para información adicional sobre Vías de Administración y Regímenes de Dosificación, se remite al lector al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente de la Junta Editorial), Pergamon Press 1990.

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

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

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

- 25 1) insulina y análogos de insulina;
- 2) secretagogos de insulina, incluyendo sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, glipizida) y reguladores de glucosa prandial (por ejemplo, repaglinida, nateglinida);
- 30 3) agentes sensibilizadores de la insulina, incluyendo agonistas de PPAR γ (por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona);
- 4) agentes que reprimen la producción hepática de glucosa (por ejemplo, metformina);
- 35 5) agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa por el intestino (por ejemplo, acarbosa);
- 6) agentes diseñados para tratar las complicaciones de la hiperglucemia prolongada;
- 7) agentes anti-obesidad (por ejemplo, sibutramina y orlistat);
- 40 8) agentes anti-dislipidemia, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas, v.g. pravastatina); agonistas de PPAR α (fibratos, v.g. gemfibrozil); sequestrantes de ácidos biliares (colestiramina); inhibidores de la absorción de colesterol (estanoles de plantas, inhibidores sintéticos); inhibidores de la absorción de ácidos biliares (IBATi) y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);
- 45 9) agentes antihipertensivos tales como β -bloqueantes (v.g. atenolol, inderal); inhibidores de la ACE (v.g. lisinopril); antagonistas del calcio (v.g. nifedipina); antagonistas de los receptores de angiotensinas (v.g. candesartán), antagonistas y agentes diuréticos (v.g. furosemida, benztiázida);
- 50 10) moduladores de la hemostasis, tales como antitrombóticos, activadores de la fibrinólisis y agentes antiplaquetarios; antagonistas de la trombina; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor VIIa; agentes antiplaquetarios (v.g. aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina; y
- 55 11) agentes anti-inflamatorios, tales como fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (v.g. aspirina) y agentes anti-inflamatorios esteroideos (v.g. cortisona).

60 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos individuales producidos como productos finales en los Ejemplos expuestos más adelante, y sales y solvatos de los mismos.

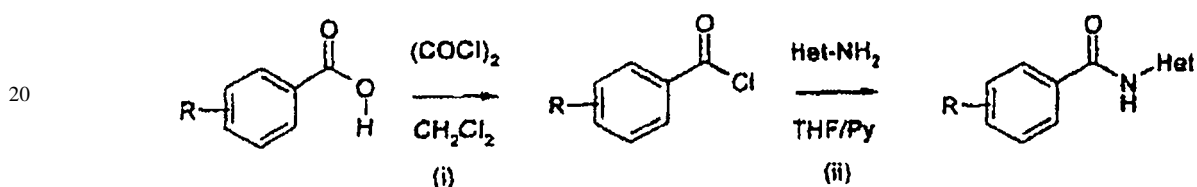
65 Un compuesto de la invención, o una sal del mismo, se puede preparar por cualquier procedimiento conocido que sea aplicable a la preparación de compuestos de este tipo o compuestos estructuralmente afines. Tales procedimientos se ilustran mediante los siguientes esquemas representativos (Rutas 1-18),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

ES 2 285 341 T3

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

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

15 Ruta 1



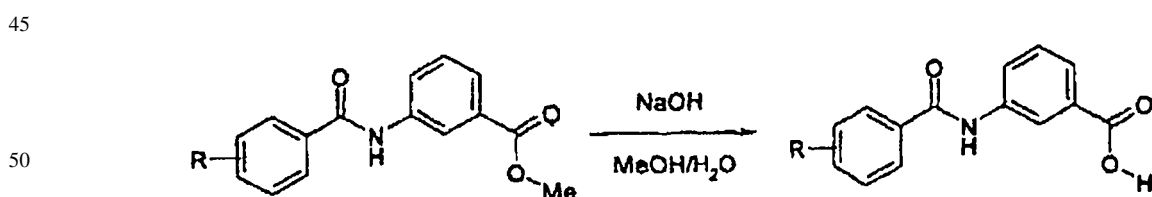
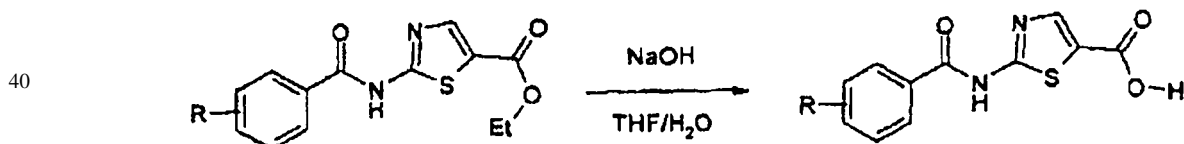
25 Otras reacciones de formación de amidas incluyen:

1a: cloruro de oxalilo en presencia de un disolvente o base adecuado(a);

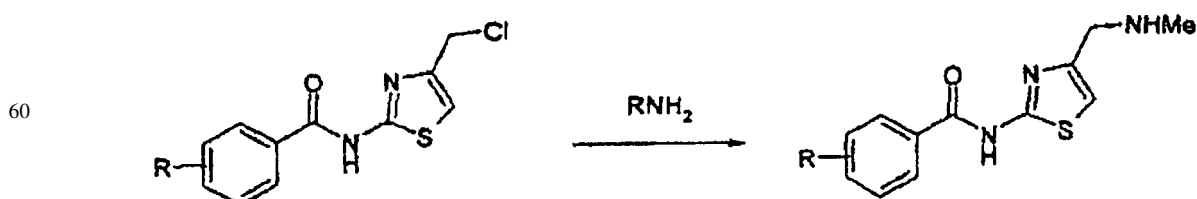
30 1b: reactivos de acoplamiento tales como HATU o EDAC en presencia de un disolvente o base adecuado(a); y

1c: POCl3/piridina, de acuerdo con Dirk T.S. Rijkers, Hans P.H.M. Adams, H. Coenraad Hemker, Godefridus I. Tesser; Tetrahedron, 1995, 51(41), p. 11235-11250.

35 Ruta 2a y 2b

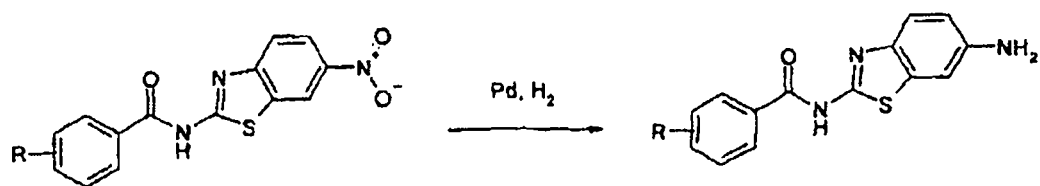


55 Ruta 3



Ruta 4

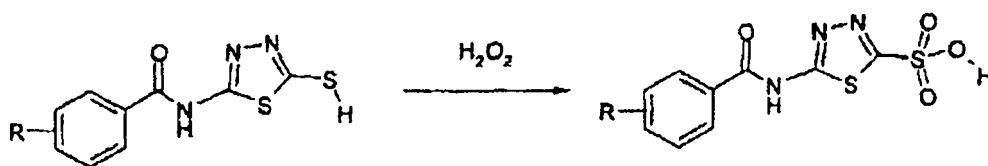
5



10

Ruta 5

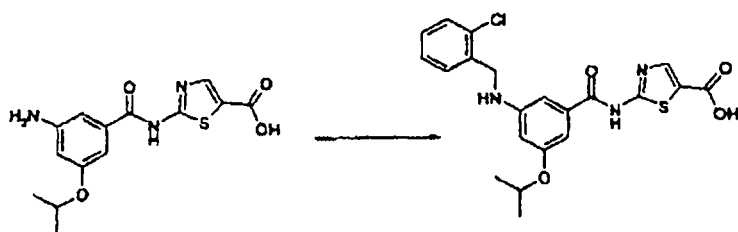
15



20

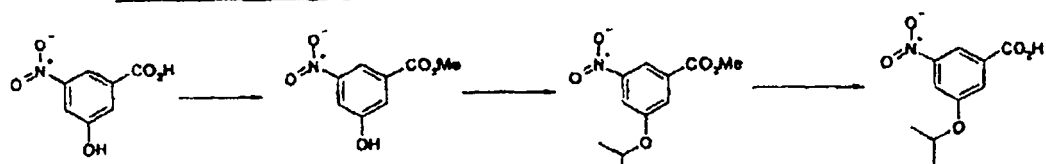
Ruta 6

25



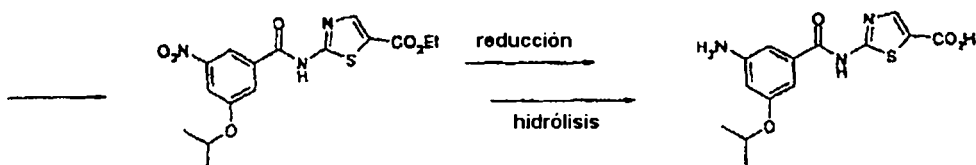
30

35



40

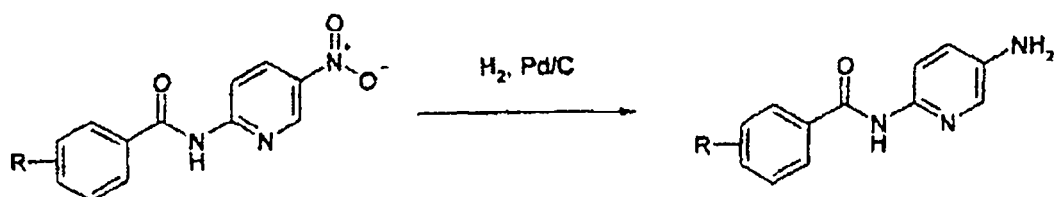
45



50

Ruta 7

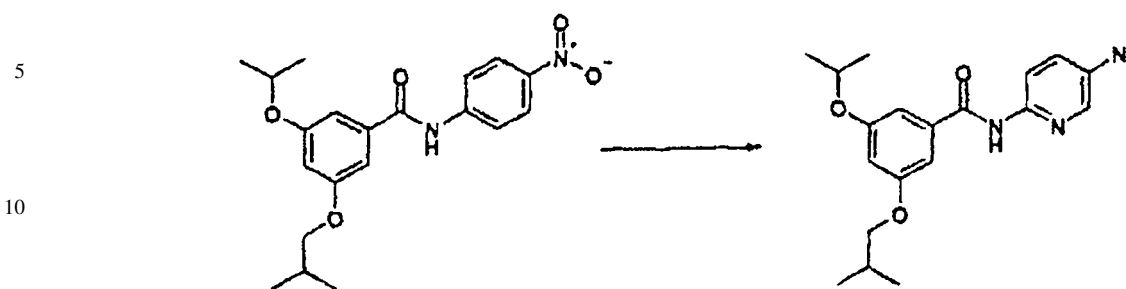
55



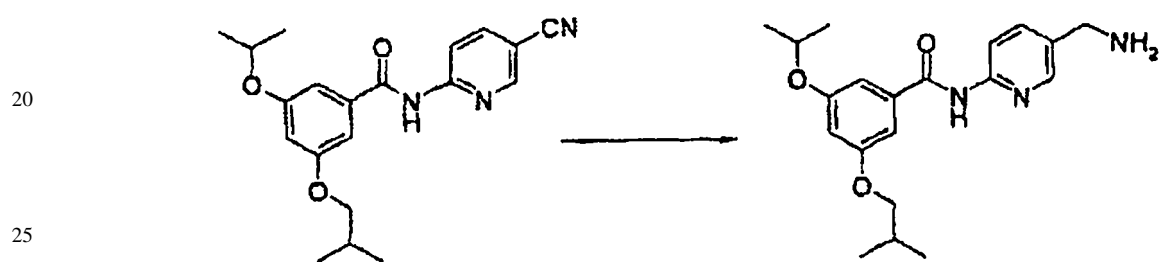
60

65

Ruta 7b



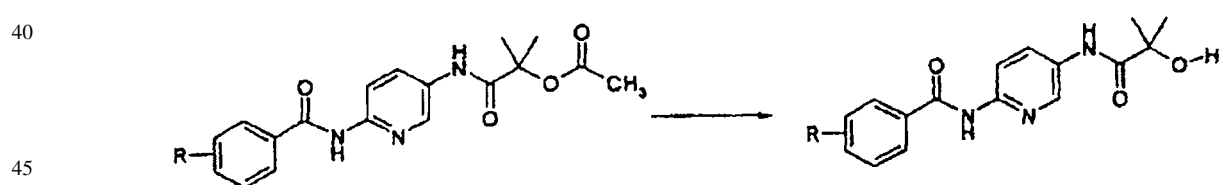
Ruta 7c



Ruta 8



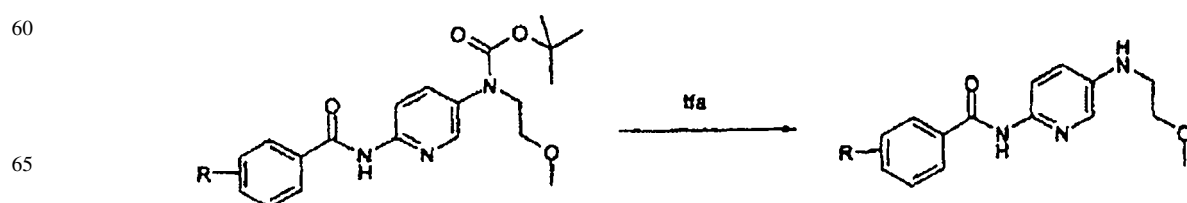
Ruta 9

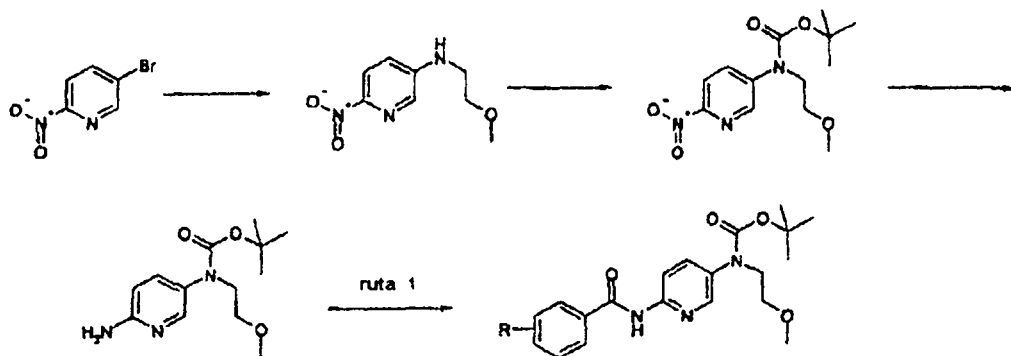


Ruta 10

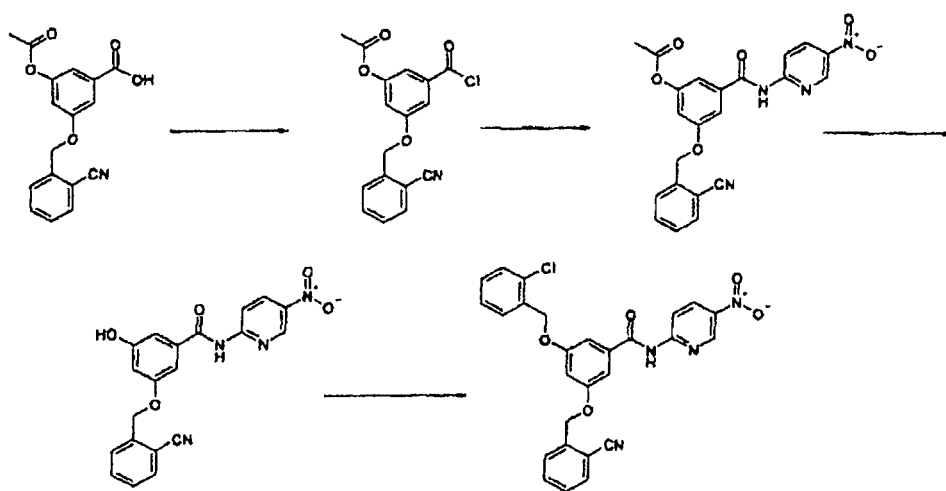
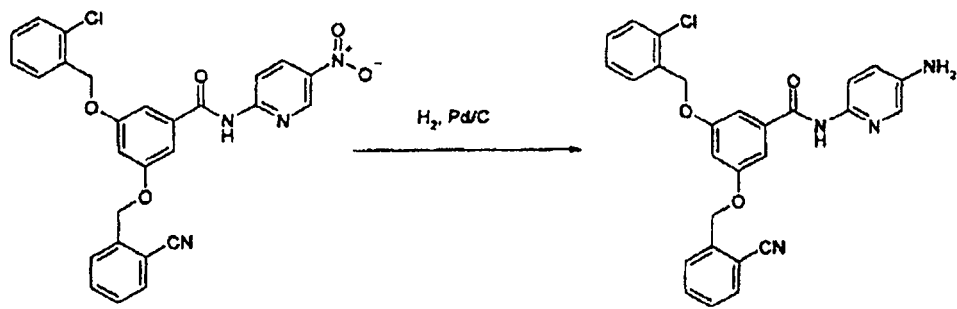


Ruta 11

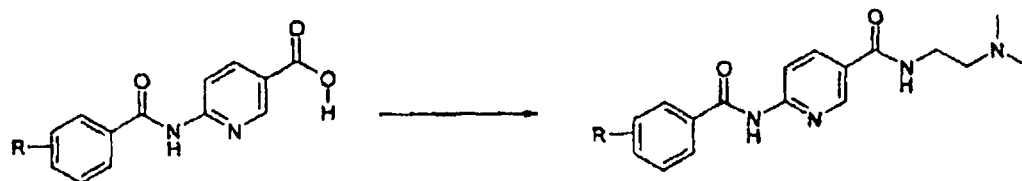




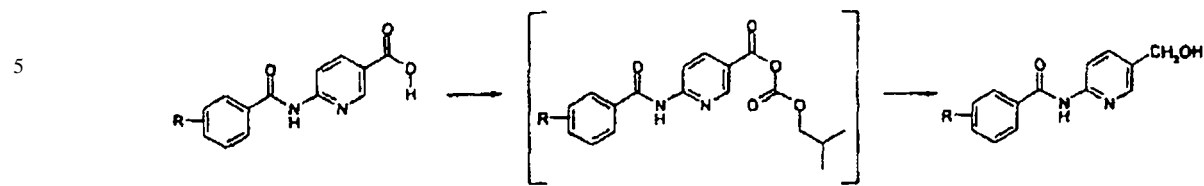
Ruta 12



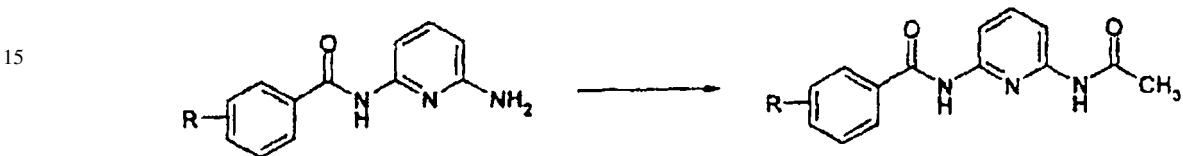
Ruta 13



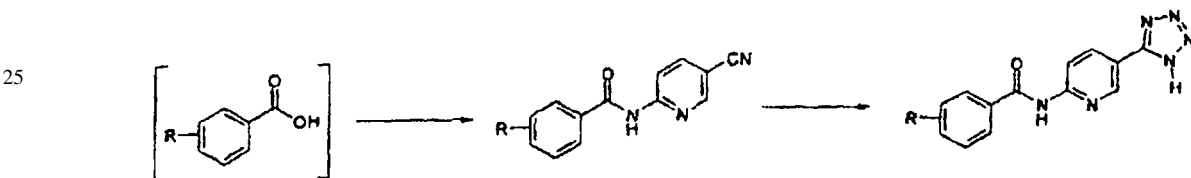
Ruta 14



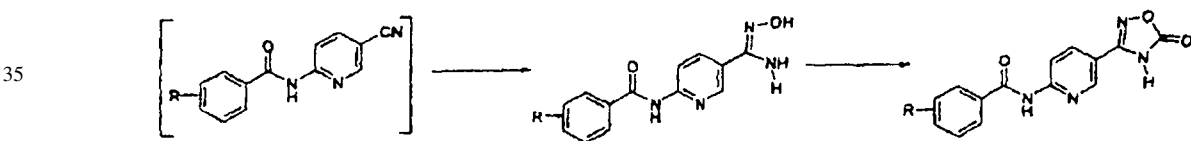
Ruta 15



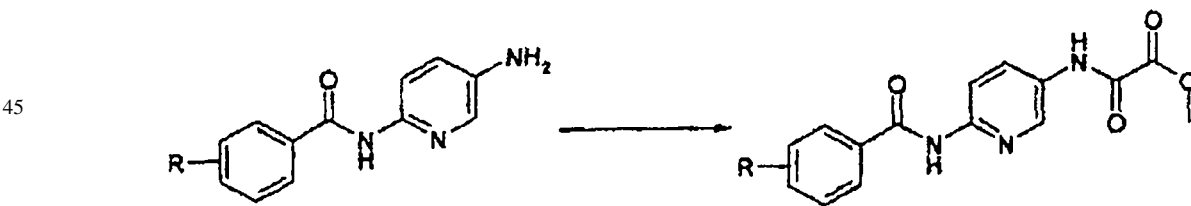
Ruta 16



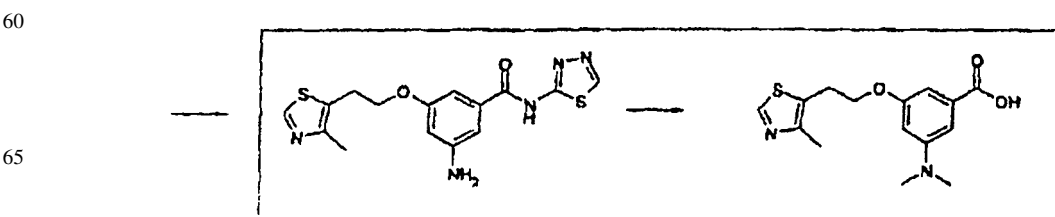
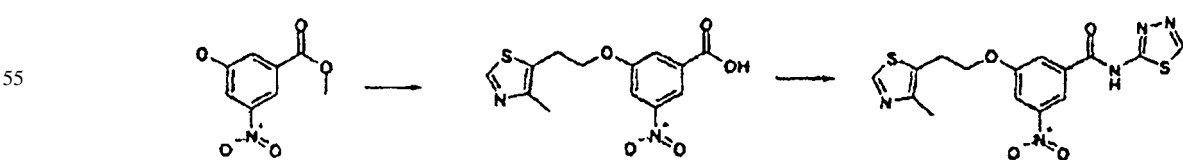
Ruta 17



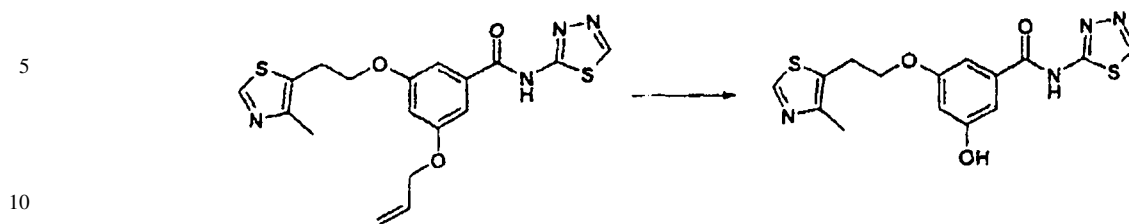
Ruta 18



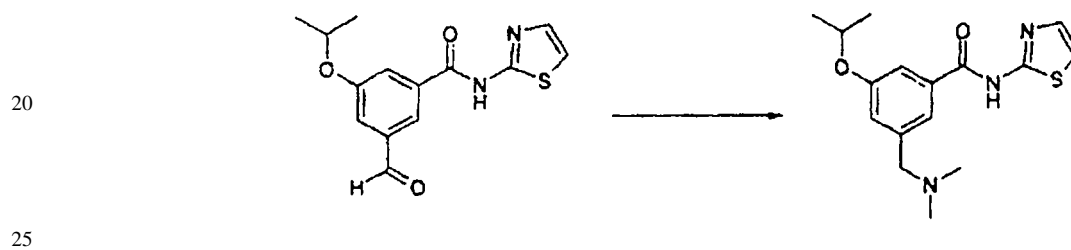
Ruta 19



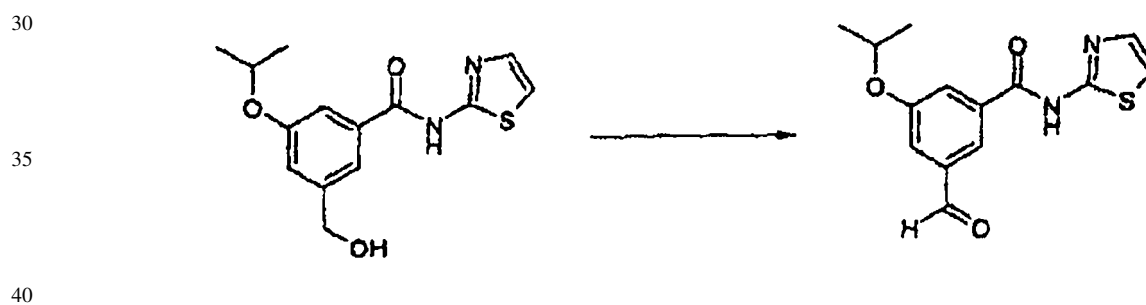
Ruta 20



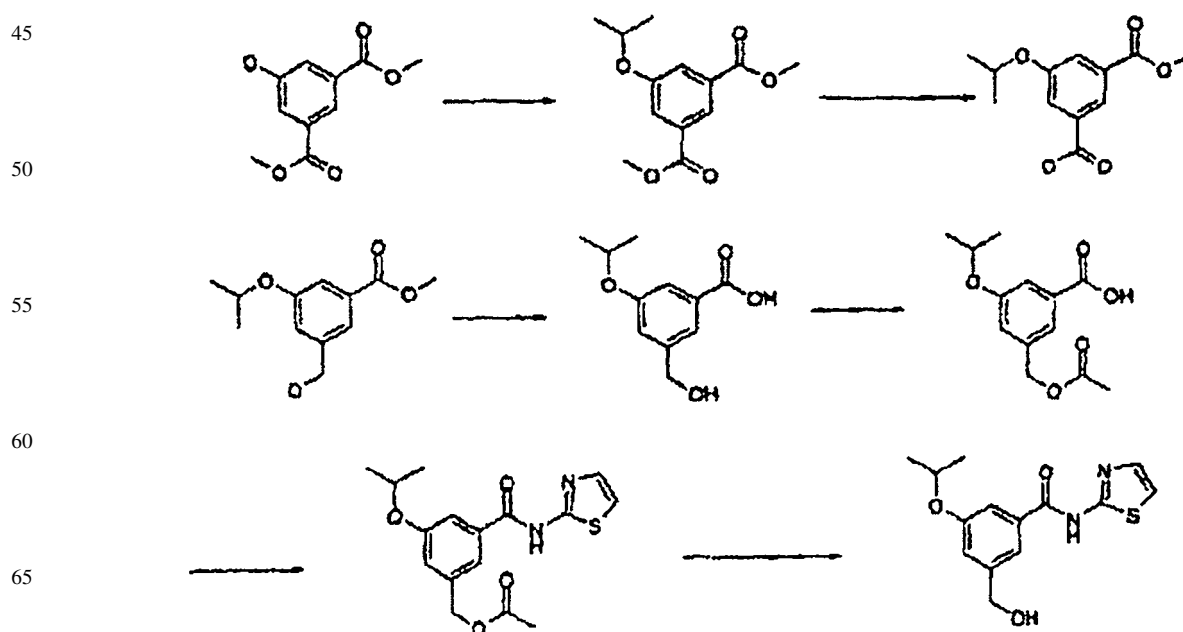
15 Ruta 21



Ruta 22

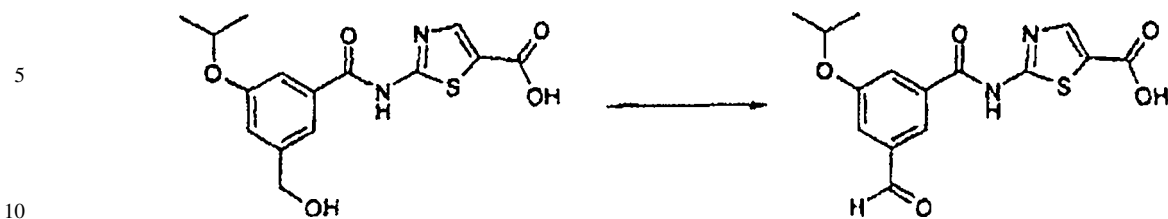


Ruta 23

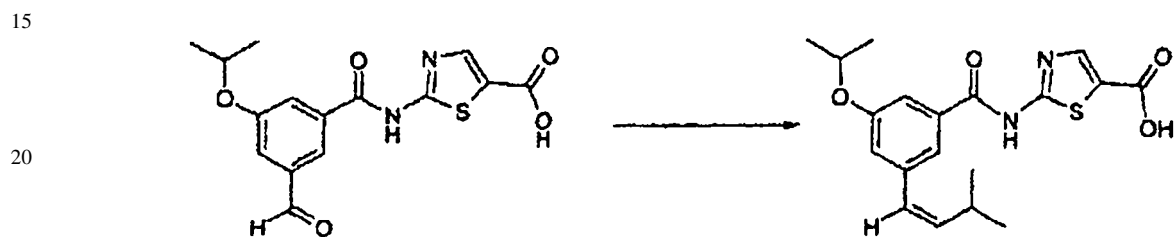


ES 2 285 341 T3

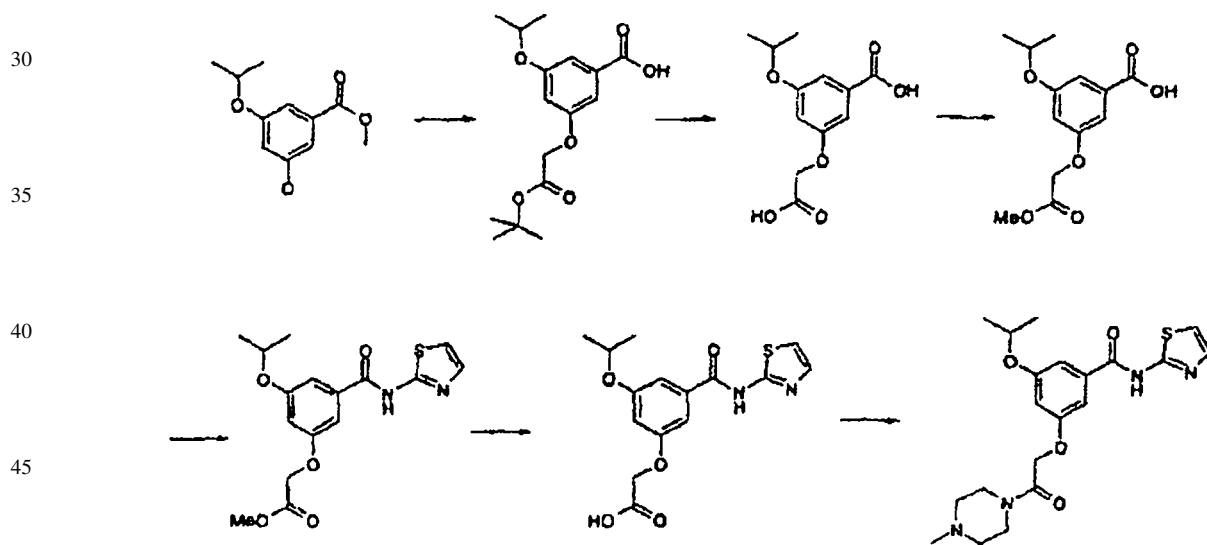
Ruta 24



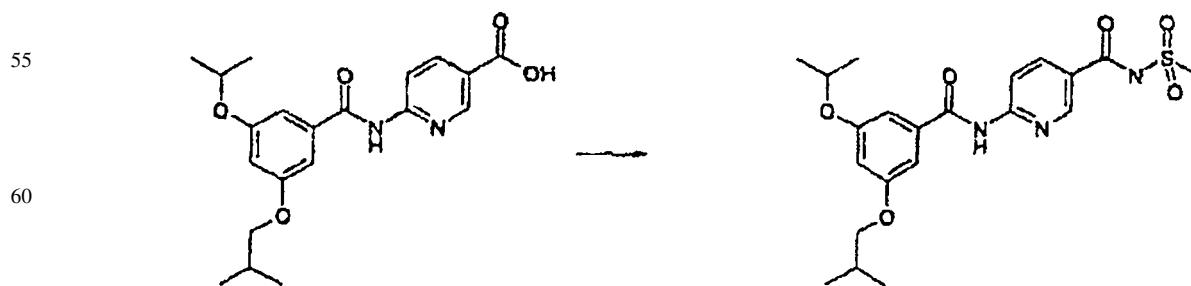
Ruta 25



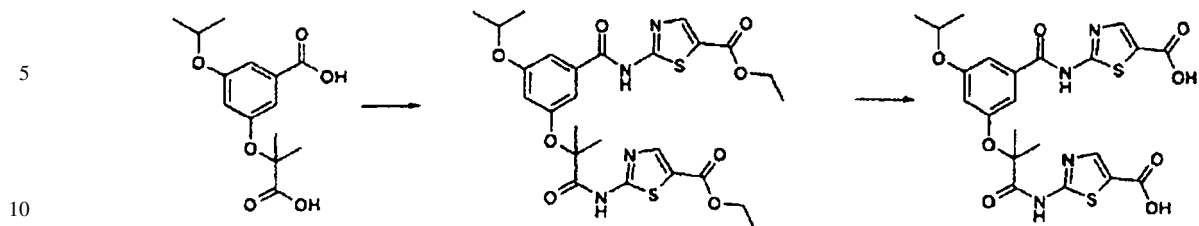
Ruta 26



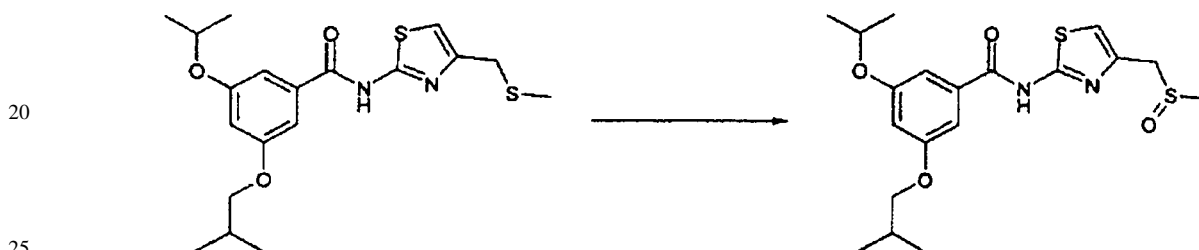
Ruta 27



Ruta 28



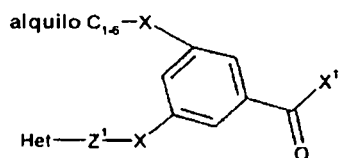
Ruta 29



30

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

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



Fórmula (IIIa)

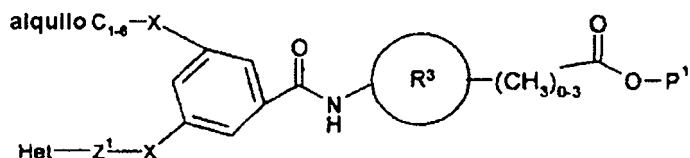


Fórmula (IIIb);

50 en las que X¹ es un grupo saliente,

o

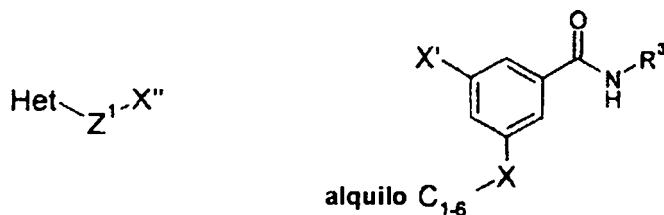
55 b) para compuestos de Fórmula (IIf) en la que R³ está sustituido con -(CH₂)₀₋₃CO₂H, desproteger un compuesto de Fórmula (IIIc),



Fórmula (IIIc)

65 en la que P¹ es un grupo protector;

c) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (III d) con un compuesto de Fórmula (III e),



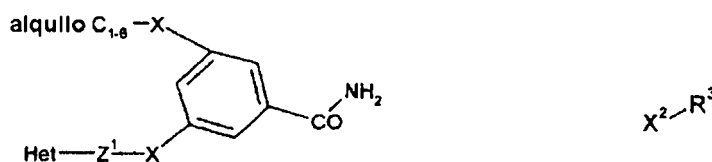
Fórmula (III d)

Fórmula (III e)

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

d) para un compuesto de Fórmula (II f) en la que X o X¹ es -SO-Z- o -SO₂-Z-, oxidar el compuesto correspondiente de Fórmula (II f) en la que X o X¹ es respectivamente -S-Z-;

20 e) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (III f) con un compuesto de Fórmula (III g),



Fórmula (III f)

Fórmula (III g)

35 en la que X² es un grupo saliente;

y después, si es necesario:

- 40
- i) convertir un compuesto de Fórmula (II f) en otro compuesto de Fórmula (II f);
 - ii) eliminar cualesquiera grupos protectores;
 - iii) formar una sal o solvato del mismo.

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

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

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

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

- 50
- (i) para formar un grupo en el que X es -O-Z-, X' es un grupo de fórmula HO-Z- y X'' es un grupo saliente (alternativamente, X' es un grupo de fórmula L²-Z- en la que L² es un grupo saliente y X'' es un grupo hidroxilo), los compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como DMF o THF, con una base tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio, a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 100°C, utilizando opcionalmente catálisis con metales, tales como paladio sobre carbón o yoduro cuproso;
 - 55
 - (ii) para formar un grupo en el que X es N(R⁶)-Z-, X' es un grupo de fórmula H-(R⁶)N-Z- y X'' es un grupo saliente (alternativamente, X' es un grupo de fórmula L²-Z- en la que L² es un grupo saliente y X'' es un grupo de fórmula -N(R⁶)-H), los compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como THF, un alcohol o acetonitrilo, utilizando un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o trisacetoxiborohidruro de sodio a temperatura ambiente;
 - 60
 - (iii) para formar un grupo en el que X es -SO₂N(R⁶)-Z-, X' es un grupo de fórmula H-N(R⁶)-Z- en la que L² es un grupo saliente, y X'' es un grupo sulfonilo activado, tal como un grupo de fórmula -SO₂-Cl, los compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno, THF o piridina, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a temperatura ambiente;
 - 65

ES 2 285 341 T3

(iv) para formar un grupo en el que X es $-N(R^6)SO_2-Z-$, X' es un grupo sulfonilo activado, tal como un grupo de fórmula $Cl-SO_2-Z-$, y X'' es un grupo de fórmula $-N(R^6)-L^2$ en la que L^2 es un grupo saliente, los compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno, THF o piridina, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a temperatura ambiente;

(v) para formar un grupo en el que X es $-C(O)N(R^6)-Z-$, X' es un grupo de fórmula $H-N(R^6)-Z-$ en la que L^2 es un grupo saliente, y X'' es un grupo carbonilo activado, tal como un grupo de fórmula $-C(O)-Cl$, los compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como THF o cloruro de metileno, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a temperatura ambiente;

(vi) para formar un grupo en el que X es $-N(R^6)C(O)-Z-$, X' es un grupo carbonilo activado tal como un grupo de fórmula $Cl-C(O)-Z-$, y X'' es un grupo de fórmula $-N(R^6)-L^2$ en la que L^2 es un grupo saliente, los compuestos de Fórmula (III d) y (III e) se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado, tal como THF o cloruro de metileno, en presencia de una base tal como trietilamina o piridina a temperatura ambiente;

(vii) para formar un grupo en el que X es $-CH=CH-Z-$, se puede utilizar una reacción de Wittig o una reacción de Wadsworth-Emmams Homer. Por ejemplo, X' termina en un grupo aldehído y $Het-Z^1-X''$ es un derivado de fosfina de la fórmula $Het-Z^1-C^1-H-P^+PH_3$ que se pueden hacer reaccionar juntos en una base fuerte, tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio, en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

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

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

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

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

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

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

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos alquenilo inferior (es decir, alilo); grupos alcanóilo inferior (es decir, acetilo); grupos alcoxicarbonilo inferior (es decir, *t*-butoxicarbonilo); grupos alquenilo inferior-oxicarbonilo (es decir, aliloxicarbonilo); grupos aril-alcoxicarbonilo inferior (es decir, benzoiloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *o*-nitrobenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri-alquilo inferior/arilsililo (es decir, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo); grupos aril-alquilo inferior (es decir, grupos bencilo); y grupos tri-aril-alquilo inferior (es decir, trifenilmetilo).

Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen formilo, grupos aralquilo (es decir, bencilo y bencilo sustituido, es decir, *p*-metoxibencilo, nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-*p*-anisilmetilo y furilmetilo; alcoxicarbonilo inferior (es decir, *t*-butoxicarbonilo); alquenilo inferior-oxicarbonilo (es decir, aliloxicarbonilo); grupos aril-alcoxicarbonilo inferior (es decir, benciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *o*-nitrobenciloxicarbonilo,

ES 2 285 341 T3

p-nitrobenciloxicarbonilo; trialquilsililo (es decir, trimetilsililo y t-butildimetilsililo); alquilideno (es decir, metilideno); bencilideno y grupos bencilideno sustituidos.

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

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

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

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

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

Abreviaturas

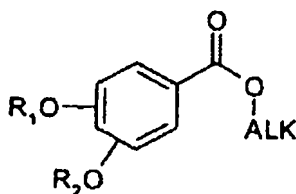
ADDP	(azodicarbonil)dipiperidina;
DCM	diclorometano;
DEAD	diazocarboxilato de dietilo;
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo;
DIPEA	diisopropiletilamina;
DMSO	dimetilsulfóxido;
DMF	dimetilformamida;
DtAD	azodicarboxilato de di-t-butilo;

ES 2 285 341 T3

	EDAC/EDC	hidrocloruro de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida;
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio;
5	LCMS	cromatografía de líquidos/espectroscopia de masas
	MPLC	cromatografía de líquidos de media presión;
	TA	temperatura ambiente; y
10	THF	tetrahidrofurano.

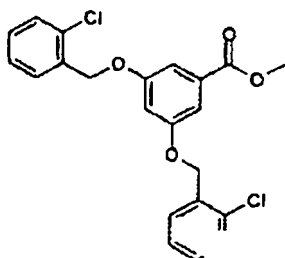
Métodos Genéricos para alquilación de ésteres de mono- y di-hidroxibenzoato

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



25 Método Genérico A

Síntesis de diéteres simétricos ($R1 = R2$)



40 **Compuesto (a)**

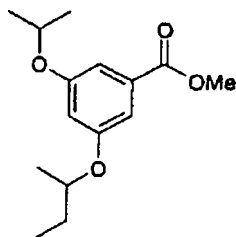
Se disolvió 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (74,1 g, 0,44M) en dimetilformamida (400 ml), se añadió carbonato de potasio (152 g, 1,10M), se agitó durante 15 minutos, después se añadió cloruro de 2-clorobencilo (117 ml, 0,92M), y se calentó a 100°C en atmósfera de argón. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró *a vacío*, se diluyó con agua (800 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 600 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron *a vacío* para dar un aceite pardo que se trituró con éter dietílico/isohehexano para dar el compuesto (a) como un sólido blanquecino (195 g, 100%); RMN 1H (d_6 -DMSO, valores δ): 3,81 (3H, s); 5,18 (4H, s), 6,98 (1H, m); 7,16 (1H, d); 7,36 (4H, m); 7,50 (2H, m); 7,58 (2H, m).

45

50

Método Genérico B

Síntesis de diéteres asimétricos ($R1 \neq R2$)



65 **Compuesto (b)**

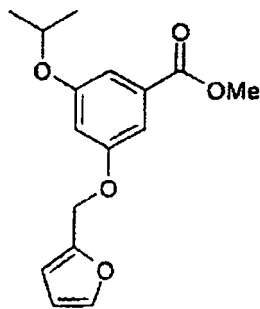
ES 2 285 341 T3

Se disolvió 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (16,8 g, 0,1 mol) en dimetilformamida (180 ml), se añadió carbonato de potasio en polvo (27,6 g, 0,2 mol), seguido de 2-yodopropano (10 ml, 0,1 mol), y la suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar un aceite dorado pálido que se trituro con tolueno y se filtró para eliminar el éter de partida sin reaccionar. El filtrado se concentró *a vacío* y el residuo se cromatografió (cartuchos Biotage 2 x 90 g, eluyendo con isohexano que contenía acetato de etilo (10% v/v aumentando hasta 15% v/v) para dar 3-hidroxi-5-isopropiloxi-benzoato de metilo como un sólido incoloro (5,3 g, 25%); RMN ¹H (d6-DMSO, valores δ): 1,2 (6H, d); 3,8 (3H, s), 4,6 (1H, hept); 6,55 (1H, m); 6,85 (1H, m); 6,95 (1H, m); 9,8 (1H, s).

Se disolvió 3-hidroxi-5-isopropiloxi-benzoato de metilo (1,5 g, 7,2 mmol) en dimetilformamida (10 ml), se añadió carbonato de potasio (2,5 g, 18 mmol), seguido de 2-bromobutano (1,2 ml, 11 mmoles), y la suspensión resultante se agitó durante 7 horas a 80°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con hexano/acetato de etilo (1:1 v/v) y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *a vacío* para dar un aceite incoloro que se cromatografió (columna ultrarrápida sobre sílice (20 g), eluyendo con isohexano que contenía acetato de etilo (5% v/v) para dar 3-(2-butiloxi)-5-isopropiloxi-benzoato de metilo como un aceite incoloro (1,06 g); RMN ¹H (d6-DMSO, valores δ): 0,9 (3H, t); 1,2 (3H, d+6H, d); 1,6 (2H, m); 3,85 (3H, s); 4,4 (1H, hept); 4,55 (1H, hept); 6,7 (1H, m); 7,0 (2H, m); m/z 267 (M+H)⁺.

Método Genérico C

Síntesis de diéteres asimétricos (R1 ≠ R2)

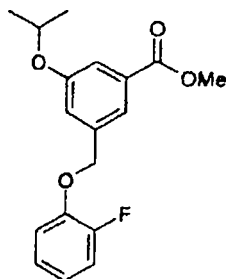


Compuesto (c)

Se disolvió 3-hidroxi-5-isopropiloxi-benzoato de metilo (0,5 g, 2,4 mmoles) en diclorometano (10 ml), y se enfrió a 0°C mientras se agitaba en atmósfera de argón; la disolución se trató sucesivamente con trifenilfosfina (soportada sobre Polymer, 1,19 g, 3,6 mmoles), alcohol furfurílico (0,23 ml, 2,7 mmoles) y azodicarboxilato de di-t-butilo (DtAD, 0,082 g, 3,5 mmoles), añadido gota a gota en diclorometano (4 ml), y la disolución resultante se agitó durante 1,5 horas. La reacción se monitorizó mediante hplc, y se añadieron reactivos adicionales hasta que se consumió el fenol de partida - los reactivos totales añadidos fueron trifenilfosfina (soportada sobre Polymer, 2,38 g, 3 eq.), alcohol furfurílico (0,53 ml, 2,5 eq.) y DtAD (1,64 g, 3 eq.). La mezcla de reacción se concentró *a vacío* y se purificó mediante cromatografía (columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con isohexano que contenía acetato de etilo (5% v/v) para dar 3-(2-furilmetoxi)-5-isopropiloxi-benzoato de metilo como un aceite incoloro (0,225 g); RMN ¹H (d6-DMSO, valores δ): 1,25 (6H, d); 3,85 (3H, s); 4,65 (1H, hept); 5,1 (2H, s); 6,45 (1H, m); 6,6 (1H, m); 6,85 (1H, m); 7,05 (1H, m); 7,15 (1H, m); 7,75 (1H, m).

Método Genérico D

Síntesis de diéteres asimétricos



Compuesto (d)

ES 2 285 341 T3

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

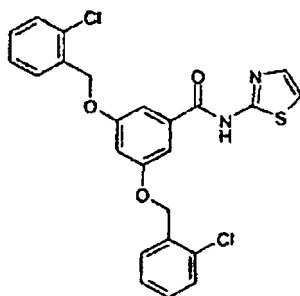
Los métodos genéricos anteriores se dan únicamente para ilustración; se apreciará que condiciones alternativas que pueden utilizarse opcionalmente incluyen: uso de disolventes alternativos (tales como acetona o tetrahidrofurano), estequiometrías de reactivos alternativos, temperaturas de reacción alternativas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

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

Ejemplo de referencia A

Ruta 1

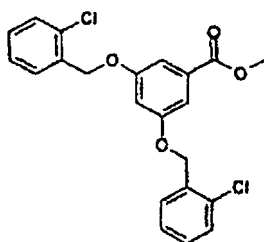
2-[3,5-Di-(2-clorobenciloxi)benzoil]amino]-tiazol



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

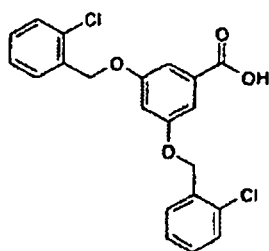
Condiciones alternativas que pueden utilizarse opcionalmente incluyen: uso de un disolvente alternativo, tal como tetrahidrofurano; uso de piridina como disolvente, con o sin la adición de DMAP o DIPEA; disolución del componente cloruro de ácido en el disolvente de elección, y adición del componente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

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



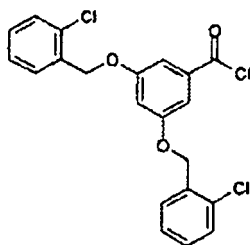
Compuesto (a)

Se disolvió 3,5-dihidrobenzoato de metilo (74,1 g, 0,44M) en dimetilformamida (400 ml), se añadió carbonato de potasio (152 g, 1,10M), se agitó durante 15 min., se añadió después cloruro de 2-clorobencilo (117 ml, 0,92M) y se calentó a 100°C en atmósfera de argón. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró *a vacío*, se diluyó con agua (800 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 600 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar un aceite pardo que se trituró con éter dietílico/isohexano para dar el compuesto (a) como un sólido blanquecino (195 g, 100%); RMN ^1H (d_6 -DMSO, valores δ): 3,81 (3H, s); 5,18 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,16 (1H, d); 7,36 (4H, m); 7,50 (2H, m); 7,58 (2H, m).



Compuesto (b)

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



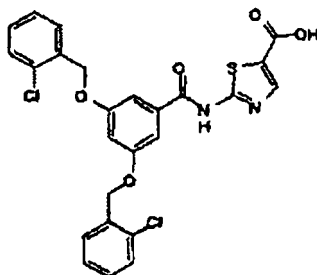
Compuesto (c)

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

Ejemplo de referencia B

Ruta 2a

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



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

ES 2 285 341 T3

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

Ejemplo de referencia C

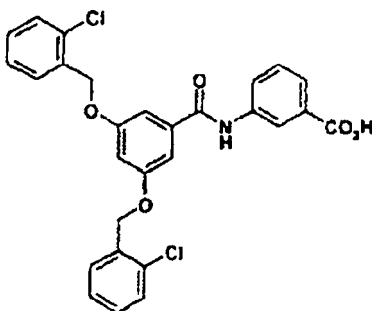
5 Ruta 2b

Ácido [3,5-di-(2-clorobenciloxi)benzoil]aminobenceno-3-carboxílico

10

15

20



25

30

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

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

35

Ejemplo de referencia D

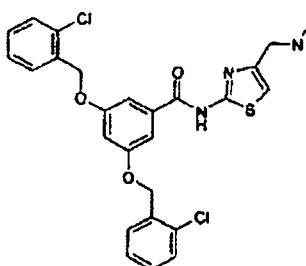
Ruta 3

40

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

45

50



55

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

60

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

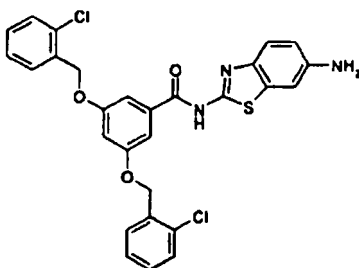
65

ES 2 285 341 T3

Ejemplo de referencia E

Ruta 4

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



10

15

20

25

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

30

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

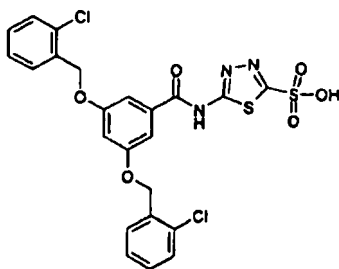
Ejemplo de referencia F

35

Ruta 5

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

40



45

50

55

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

60

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

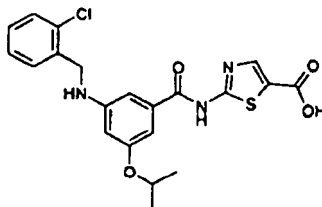
65

Ejemplo de referencia G

Ruta 6

5 *Ácido 2-[(3-isopropoxi-5-(2-clorobencilamino)-benzoil)amino]-5-tiazolcarboxílico*

10



15

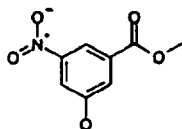
20

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

25

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

30

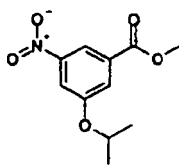
**Compuesto (d)**

35

40

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

45



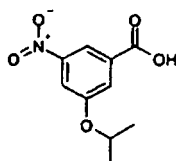
50

Compuesto (e)

55

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

60

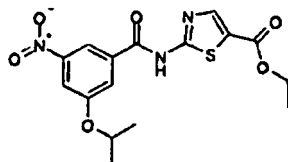


65

Compuesto (f)

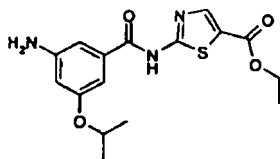
ES 2 285 341 T3

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



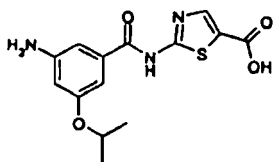
Compuesto (g)

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



Compuesto (h)

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



Compuesto (k)

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

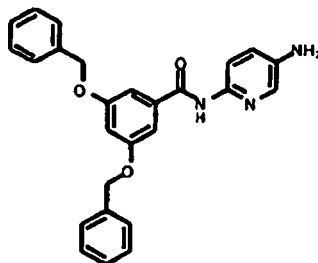
ES 2 285 341 T3

Ejemplo de referencia H

Ruta 7

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

10



15

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

25

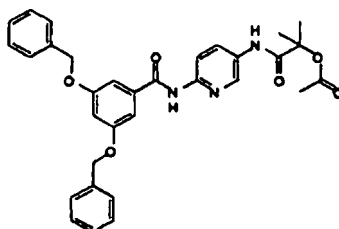
El material de partida 6-[(3,5-dibenciloxibenzoil)-amino]-3-nitropiridina requerido se preparó mediante un método análogo al dado en el Ejemplo A (Ruta 1) a partir de 2-amino-5-nitropiridina; RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 5,18 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,29-7,50 (m, 12H), 8,42 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,23 (s, 1H),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

30 Ejemplo de referencia I

Ruta 8

35 N-[6-[(3,5-Dibenciloxibenzoil)amino]-piridin-3-il]-2-acetoxi-2-metil-propionamida

35



40

45

A una disolución agitada de 2-[(3,5-dibenciloxibenzoil)amino]-5-aminopiridina (200 mg) en THF (2 ml) y piridina (2 ml) se añadió una disolución de cloruro de 2-acetoxiisobutirilo (98 mg) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminaron las materias volátiles por evaporación. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (25 ml) y con salmuera (25 ml), y se secó sobre MgSO₄. Las materias volátiles se eliminaron por evaporación para dejar una goma que se trituró en éter para dar el compuesto del título (211 mg) como un sólido, RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,55 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 5,18 (s, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,29 a 7,50 (m, 12H), 7,98 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,72 (s, 1H). MS ES⁻ 552,22 (M-H)⁻.

50

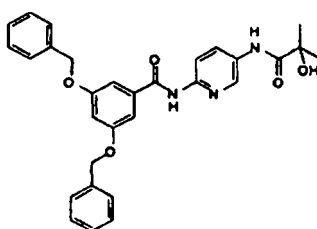
Ejemplo de referencia J

55

Ruta 9

60 N-[6-[(3,5-Dibenciloxibenzoil)amino]-piridin-3-il]-2-hidroxi-2-metilpropionamida

60



65

ES 2 285 341 T3

A una suspensión agitada de *N*-{6-[(3,5-dibenciloxi-benzoil)amino]-piridin-3-il}-2-acetoxi-2-metil-propion-amida (158 mg) en metanol (10 ml) se añadió una disolución de LiOH.H₂O (30 mg) en agua (1 ml) y THF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se eliminaron las materias volátiles por evaporación. Se añadió agua al residuo (10 ml). Se acidificó con ácido clorhídrico 2M. El precipitado se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (120 mg) como un sólido, RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,35 (s, 6H), 5,18 (s, 4H), 6,88 (s, 1H), 7,28 a 7,48 (m, 12H), 8,08 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). MS ES⁺ 512,16 (M+H)⁺.

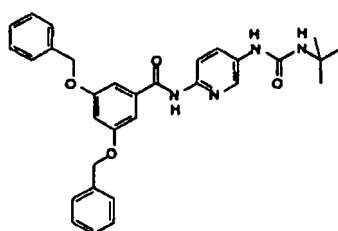
Ejemplo de referencia K

10

Ruta 10

3,5-Dibenciloxi-N-(5-[(terc-butilamino)-carbonil]amino)piridin-2-il)benzamida

15



20

Una disolución de *tert*-butil-isocianato (51 mg) en THF (5 ml) se trató con 2-[(3,5-dibenciloxibenzoil)-amino]-5-aminopiridina (212 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió más *tert*-butil-isocianato (0,34 ml), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 días más. Se eliminaron las materias volátiles por evaporación y el residuo se trituroó en metanol para dar el compuesto del título (159 mg) como un sólido, RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,30 (s, 9H), 5,18 (s, 4H), 6,09 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,32 a 7,50 (m, 12H), 7,78 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 10,65 (s, 1H). MS ES⁺ 525,61 (M+H)⁺.

30

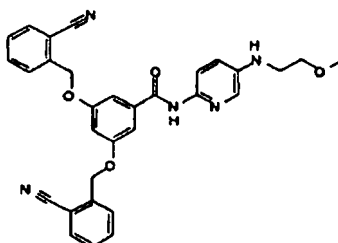
Ejemplo de referencia L

Ruta 11

35

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

40



45

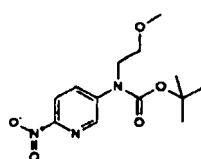
A una disolución agitada de 6-({3,5-di(2-cianobencil-oxi)benzoil}) amino)piridin-3-il(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo (237 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se eliminaron las materias volátiles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

55

Los materiales de partida requeridos se prepararon como sigue:

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

60

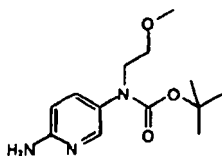


65

ES 2 285 341 T3

A una suspensión de Cs_2CO_3 (1430 mg) en tolueno se añadió 2-nitro-5-bromopiridina (406 mg), $\text{Pd}(\text{Ac})_2$ (44 mg), 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno (322 mg) y 2-metiloxietil-amina (0,26 ml). La mezcla se agitó a 85°C, en nitrógeno, durante 16 horas. Se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se filtró a través de un taco de Celita. Se eliminaron las materias volátiles por evaporación, y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, se eluyó con acetato de etilo al 50-100% en hexano para dar un sólido que se añadió a una disolución de bicarbonato de di-*tert*-butilo (436 mg) y *N*-dimetil-aminopiridina (cat) en THF (10 ml). La disolución se agitó durante 14 horas a 75°C. Se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se eliminaron después las materias volátiles por evaporación. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavo con agua (50 ml), con salmuera (50 ml), y se secó sobre MgSO_4 . Las materias volátiles se eliminaron por evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20-40% en hexano para dar el compuesto del título (359 mg) como una goma, RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,49 (s, 9H), 3,33 (s, 6H), 3,62 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 8,06 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,65 (s, 1H). MS ES^+ 298,35 (M+H) $^+$.

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

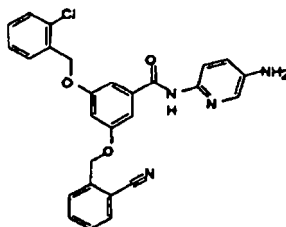


A una disolución de 2-(6-nitropiridin-3-il)-4-metoxibutanoato de *tert*-butilo (350 mg) en etanol (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (100 mg). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en hidrógeno. Se filtró a través de Celita y se eliminaron entonces las materias volátiles por evaporación para dar el compuesto del título (299 mg) como un sólido, RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,32 (br s, 9H), 3,18 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,37 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H). MS ES^+ 268,34 (M+H) $^+$.

Ejemplo de referencia M

Ruta 12

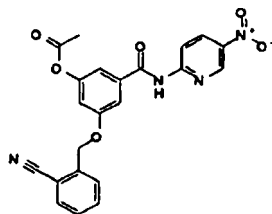
N-(5-Aminopiridin-2-il)-3-[(2-clorobencil)oxi]-5-[(2-cianobencil)oxi]benzamida



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

Los materiales de partida requeridos se prepararon como sigue:

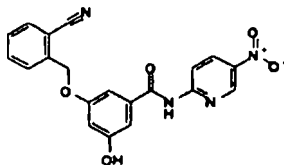
Preparación de acetato de 3-[(5-nitropiridin-2-il)-amino]carbonil]-5-[(2-cianobencil)oxi]fenilo



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

ES 2 285 341 T3

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



5

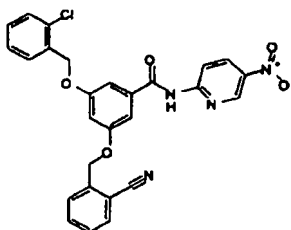
10

15

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

20

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



25

30

35

40

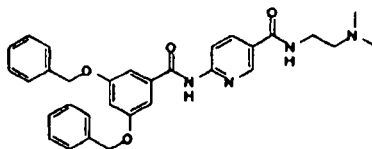
Una disolución de *N*-(5-nitropiridin-2-il)-3-[(2-ciano-bencil)oxi]-5-hidroxibenzamida (195 mg) en DMF (3 ml) se trató con Ag₂CO₃ (165 mg) y bromuro de 2-clorobencilo (0,073 ml). Se calentó a 85°C y se agitó durante 17 horas en nitrógeno. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (25 ml). Se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (25 ml), y se secó sobre MgSO₄. Las materias volátiles se eliminaron por evaporación para dar un sólido que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-5% en diclorometano para dar el compuesto del título (43 mg) como un sólido, RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 5,20 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,57 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,50 (s, 1H). LCMS tr = 3,27 min (97,4%), ES⁺ 515,50 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia N

45

Ruta 13

6-[[3,5-Di-(benciloxi)benzoil]amino]-*N*-[2-(dimetilamino)etil]nicotinamida



50

55

60

65

Se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA, 0,23 ml, 1,3 mM), y a continuación 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 126 mg, 0,66 mM) a una disolución de 2-dimetilaminoetilamina (0,57 ml, 0,53 mM) y ácido 6-[[3,5-di-(benciloxi)benzoil]amino]nicotínico (0,20 mg, 0,44 mM) en diclorometano (10 ml) en argón a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se evaporó *a vacio* y se cromatografió después sobre SiO₂ utilizando una elución en gradiente de metanol al 10 hasta 25% en diclorometano. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para dar un sólido de color crema (0,052 g, 25%); RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 2,67 (6H, s); 3,11 (2H, m); 3,62 (2H, m); 5,18 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,27-7,52 (12H, br m); 8,18-8,36 (2H, m); 8,90 (1H, s); 10,20 (1H, br s).

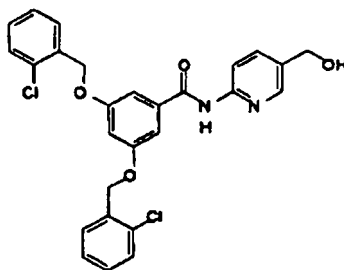
ES 2 285 341 T3

Ejemplo de referencia O

Ruta 14

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

10



15

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

30

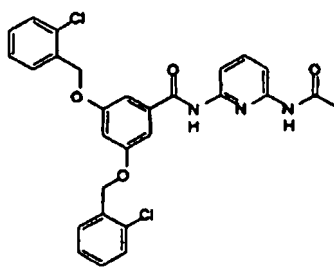
Ejemplo de referencia P

Ruta 15

35

N-[6-[3,5-di-(2-clorobenciloxibenzoyl)amino]-piridin-2-il]-2-acetamida

40



45

50

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

55

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

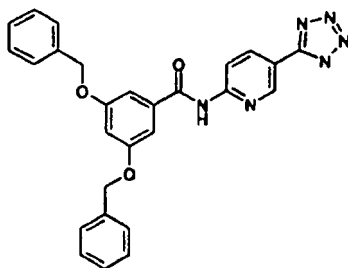
65

ES 2 285 341 T3

Ejemplo de referencia Q

Ruta 16

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



10

15

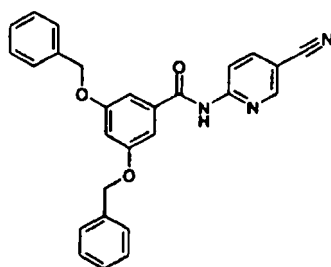
20 Se añadió azida de tributilestaño (156 μ l, 0,57 mmol) a una suspensión de 3,5-bis(benciloxi)-N-(5-cianopiridin-2-il)benzamida (180 mg, 0,41 mmol) en tolueno (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Se enfrió la suspensión y se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (1M).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

25

El material de partida requerido se preparó como sigue:

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

30



35

40

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

45

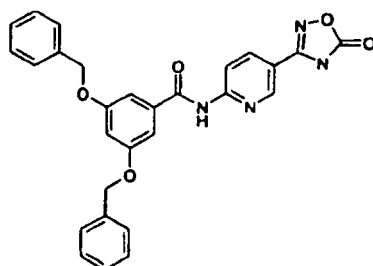
El material de partida 2-amino-5-cianopiridina requerido puede adquirirse (Bionet Research, y otros suministradores) o puede prepararse de acuerdo con el método dado en el documento WO 95/06034.

50

Ejemplo de referencia R

Ruta 17

55 *3,5-Bis(benciloxi)-N-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]benzamida*



60

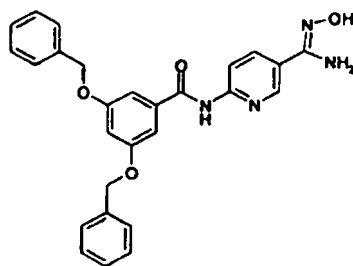
65

ES 2 285 341 T3

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

El material de partida requerido se preparó como sigue:

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



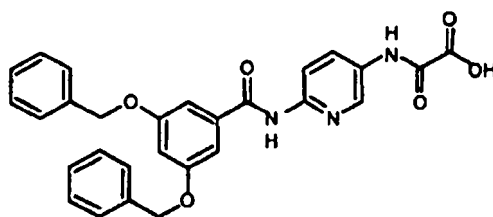
Una mezcla de 3,5-bis(benciloxi)-*N*-(5-cianopiridin-2-il)benzamida (212 mg, 0,49 mmol), trietilamina (170 μ l, 1,22 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (85 mg, 1,22 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó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

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

Ejemplo de referencia S

Ruta 18

Ácido [(2-{[3,5-bis(benciloxi)benzoil]amino}-piridin-5-il)amino](oxo)acético



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

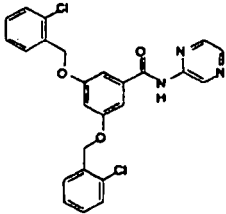
El material de partida requerido se preparó de acuerdo con el Ejemplo H (Ruta 7).

ES 2 285 341 T3

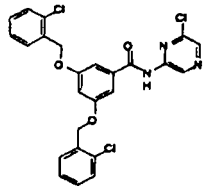
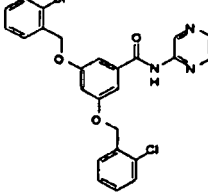
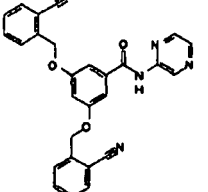
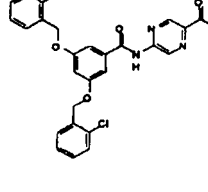
Ejemplo T

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

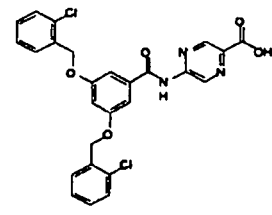
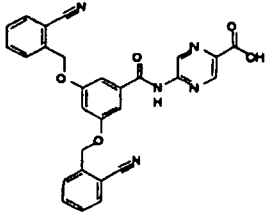
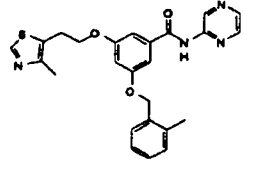
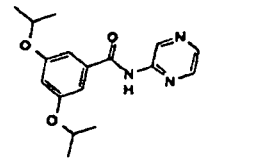
5 El compuesto T₉ se preparó mediante la Ruta 1b (síntesis multiparalela), como sigue. Se añadió al ácido apropiado (6,0 mmol) en diclorometano (25 ml) una gota de dimetilformamida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en argón. Se añadió el cloruro de oxalilo (0,867 ml) al ácido, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente en Genevac DD4, y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con diclorometano (3 x 10 ml), y se secó después a alto vacío durante 2 horas. El cloruro de ácido resultante se disolvió después en THF (30 ml) y se añadieron 5 ml de la disolución a una de la serie de seis aminas en THF/piridina (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (5 ml). La disolución resultante se transfirió al extractor automático Alexx y se lavó con agua (2 x 5 ml), hidrogenocarbonato de sodio (5 ml), ácido cítrico 1M (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó en Genevac DD4. La goma resultante se trituró con metanol (1-2 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con metanol y se secó al aire.

Ejemplo	Estructura	Ruta		RMN
1 (ejemplo de referencia)		1		RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,26 (4H, s); 6,96 (1H, m); 7,38-7,45 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m); 8,43 (1H, d); 8,49 (1H, m); 9,42 (1H, m); 11,13 (1H, s).

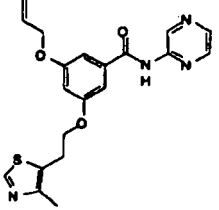
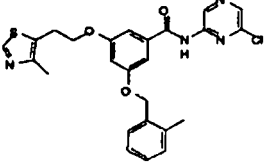
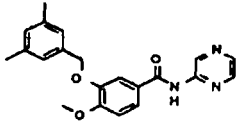
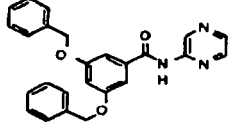
ES 2 285 341 T3

<p>2 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 6,97 (1H, m); 7,38-7,45 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,63 (2H, m); 8,64 (1H, d); 9,26 (1H, d); 11,33 (1H, s).</p>
<p>3 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,24 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,35-7,40 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,60 (2H, m); 8,61 (1H, s); 9,22 (1H, s); 11,25 (1H, br s).</p>
<p>4 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,36 (4H, s); 7,00 (1H, m); 7,44 (2H, d); 7,55-7,64 (2H, m); 7,77 (4H, m); 7,93 (2H, d); 8,43 (1H, d); 8,49 (1H, m); 9,43 (1H, s); 11,17 (1H, s).</p>
<p>5 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,90 (3H, s); 5,24 (4H, s); 6,97 (1H, m); 7,39 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,60 (2H, m); 9,02 (1H, s); 9,52 (1H, s); 11,54 (1H, br s).</p>

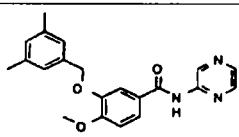
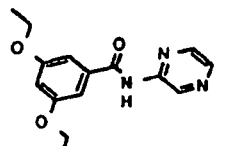
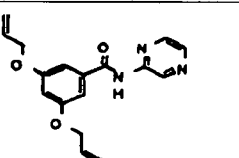
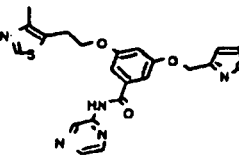
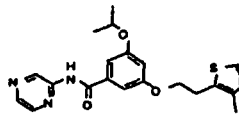
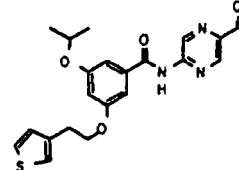

ES 2 285 341 T3

<p>5 10 15</p> <p>6 (ejemplo de referencia)</p>		<p>2</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,24 (4H, s); 6,96 (1H, m); 7,39 (6H, m); 7,51 (2H, m); 7,62 (2H, m); 8,98 (1H, s); 9,48 (1H, s); 11,44 (1H, br s).</p>
<p>20 25</p> <p>7 (ejemplo de referencia)</p>		<p>2*</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,34 (4H, s); 7,00 (1H, s); 7,57 (2H, m); 7,75 (4H, m); 7,91 (2H, d); 9,00 (1H, s); 9,52 (1H, s); 11,53 (1H, s); 13,43, (1H br s).</p>
<p>30 35 40 45</p> <p>8 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,29 (3H, s); 2,33 (3H, s); 3,24 (m, 2H); 4,21 (2H, t); 5,12 (2H, s); 6,80 (1H, m); 7,21 (4H, m); 7,31 (1H, m); 7,40 (2H, m); 8,39 (1H, m); 8,45 (1H, m); 8,82 (1H, s); 9,38 (1H, s); 11,06 (1H, br s).</p>
<p>50 55 60</p> <p>9 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1b</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,25 (d, 12H), 4,7 (hept, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,4 (d, 1H), 8,45 (t, 1H), 9,4 (s, 1H), 11,0 (br s, 1H).</p>

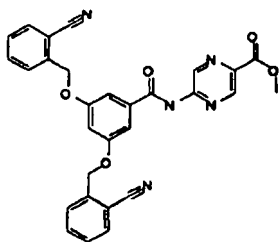
ES 2 285 341 T3

<p>10</p>		<p>1</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,37 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,28 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 11,07 (br s, 1H),</p>
<p>11 (ejemplo de referencia)</p>				<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,32 (1H, s), 7,41 (1H, d), 8,51 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 11,34 (brs, 1H).</p>
<p>12 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>	<p>364</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,12 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,92 (br s, 1H).</p>
<p>13 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1b</p>	<p>412</p>	<p>41C</p>

ES 2 285 341 T3

5	14 (ejemplo de referencia)		1b	330		
10	15 (ejemplo de referencia)		1b	288		
15	16 (ejemplo de referencia)		1b	312		
20	17 (ejemplo de referencia)		1b	452		
25	18		1b	400		
30	19		2a , 1c	428	426	δ_H (500MHz, DMSO-d ₆) 1,28 (6H, d), 3,07 (2H, t), 4,26 (2H, t), 4,70 (1H, m), 6,71 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,30 (1H, m), 7,46 (1H, m), 8,98 (1H, d), 9,48 (1H, d), 11,33 (1H, s), 13,24 (1H, br s).
35	20 (ejemplo de referencia)		1a	382		
40	* Para el Ejemplo 7, el intermedio del éster se preparó mediante la ruta 1:					
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 285 341 T3

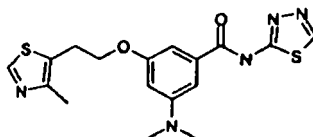


RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 3,90 (3H, s); 5,34 (4H, s); 7,01 (1H, s); 7,43 (2H, s); 7,58 (2H, m); 7,74 (4H, m); 7,91 (2H, d); 9,02 (1H, s); 9,52 (1H, s); 11,57 (1H, br s).

Ejemplo de referencia U

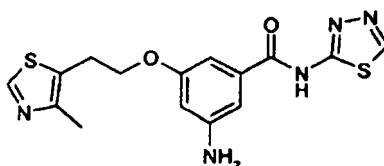
2-[3-{2-(4-Metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-dimetilamino]-benzoylamino]-[1,3,4]-tiadiazol

Ruta 19

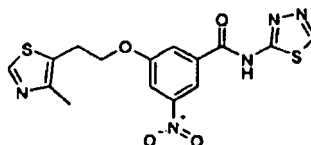


Se añadió formaldehído (al 37% en agua) (0,033 ml, 0,44 mM) a 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-amino]-benzoylamino]-[1,3,4]-tiadiazol (27 mg, 0,074 mM) y tamices moleculares 4A (0,2 g) en metanol (4 ml)/acetonitrilo (3 ml)/AcOH glacial (2 gotas) en atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de 150 min., se añadió cianoborohidruro de sodio (7 mg, 0,12 mM) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró *a vacío* y se acidificó el residuo con HCl 2M para precipitar un sólido incoloro. La purificación sobre gel de sílice (50 a 75% EtOAc/iso-hexano) dio el compuesto del título como un sólido incoloro (25 mg, 85%); RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 2,35 (s, 3H); 2,93 (s, 6H); 3,22 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 6,41 (m, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 8,80 (s, 1H); 9,17 (s, 1H).

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



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

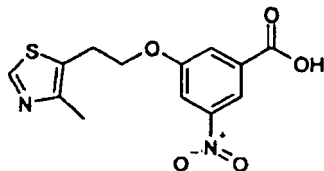


Se añadió cloruro de oxalilo (0,20 ml, 2,35 mM) a ácido 3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)etoxi}-5-nitrobenzoico (0,72 g, 2 mM) en diclorometano (30 ml) que contenía DMF (2 gotas) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró *a vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar un sólido blanquecino. El cloruro de ácido y el 2-amino-[1,3,4]-tiadiazol (0,19 g, 1,9 mM) se disolvieron en DCM (20 ml) y se añadieron luego DIPEA (0,96 ml, 5,6 mM) y DMAP (0,04 g, 0,3 mM). Después de agitar durante una noche en argón, la mezcla de reacción se concentró, se purificó sobre gel de sílice (50% a 75% a 100%, EtOAc/iso-hexano) y dio un

ES 2 285 341 T3

sólido amarillo pálido que se trituró con MeOH para dar 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi}-5-nitro]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol como un sólido incoloro (0,30 g, 48%); RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,37 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,24 (s, 1H).

5



10

15 Se añadió DIAD (3,16 ml, 16,1 mM) a una disolución agitada de 3-nitro-5-hidroxi-benzoato de metilo (2,11 g, 10,7 mM), 4-(2-hidroxi-etil)-5-metiltiazol (1,55 ml, 12,8 mM), y trifenilfosfina (4,21 g, 16,1 mM) en THF (50 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró *a vacío*, y el residuo se trituró con éter dietílico para dar un sólido incoloro (óxido de trifenilfosfina). Se concentró el di-etil-éter para dar una goma de color pardo oscuro, y la purificación sobre gel de sílice (50% a 75% EtOAc/iso-hexano) dio el producto contaminado con DIAD reducida y óxido de trifenilfosfina (6,8 g). El producto bruto se disolvió/suspendió en MeOH (80 ml), se añadió NaOH 2 M (20 ml, 40 mM), se calentó a 65°C durante 4 horas y después se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con agua (140 ml)/NaOH 2M (40 ml), y el óxido de trifenilfosfina precipitado se filtró y se acidificó luego con HCl conc. a pH 1-2. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar ácido 3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi}-5-nitro-benzoico como un sólido incoloro (3,12 g, 79% en dos pasos): RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,39 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

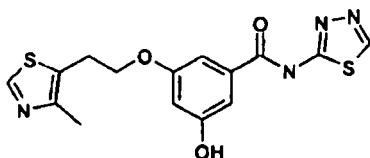
25

Ejemplo de referencia V

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

30

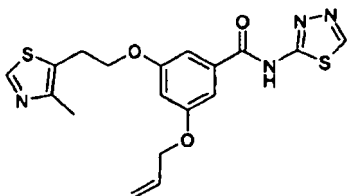
Ruta 20



40

Una disolución de 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi}-5-aliloxi]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol (1,1 g, 2,7 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó en atmósfera de argón y se trató con ácido de Meldrum (0,79 g, 5,4 mmoles) y tetraquis(trifenil-fosfina)-paladio(O) (825 mg, 0,7 mmol, 0,25 eq.), y la disolución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Trituraciones sucesivas con diclorometano y tetrahidrofurano caliente dieron 2-[3-{2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi}-5-hidroxi]-benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol como un sólido incoloro (0,59 g, 59%), RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,35 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 6,55 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H); m/z 363 (M+H)+, 361 (M-H)-.

50



55

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

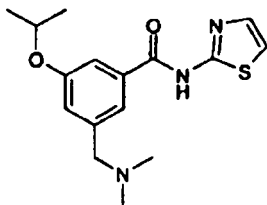
65

ES 2 285 341 T3

Ejemplo de referencia W

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

5 Ruta 21



10

15

20

25

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

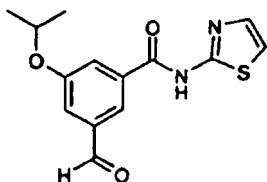
30

El material de partida requerido se preparó como sigue:

Ejemplo de referencia X

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

35 Ruta 22



40

45

50

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

El material de partida requerido se preparó como sigue:

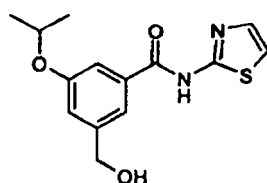
55

Ejemplo de referencia Y

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

Ruta 23

60

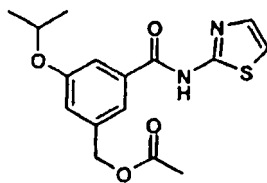


65

ES 2 285 341 T3

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

5



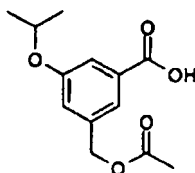
10

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

15

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

20



25

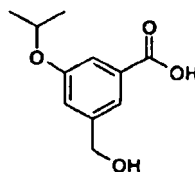
Una disolución de ácido 3-isopropoxi-5-hidroximetil-benzoico (0,77 g, 3,7 mmoles) en diclorometano (20 ml) se enfrió (baño de hielo) y se agitó en argón; se añadió piridina (1,18 ml, 14,6 mmoles, 4 eq.) seguido gota a gota por cloruro de acetilo (0,55 ml, 7,7 mmoles, 2,1 eq.). La mezcla se agitó durante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

30

35

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

40



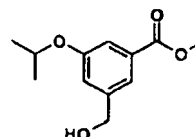
45

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

50

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

55



60

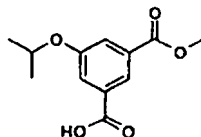
Se disolvió 5-isopropoxi-isoftalato de mono-metilo (5,15 g, 21,6 mM) en THF (180 ml), se enfrió a 2°C y se añadió gota a gota complejo borano:THF (72 ml de disolución 1,5M en THF, 0,11 mM) durante 15 min., manteniendo una temperatura interna de < 5°C. Después de 15 min., la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 h antes de enfriar (baño de hielo) y se extinguió con trozos de hielo. Cuando se no se observó reacción ulterior se añadió salmuera (150 ml)/éter dietílico (150 ml). Se separó la capa orgánica, se extrajo la capa acuosa con éter dietílico adicional (1 x 100 ml), se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera (1 x 100 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó sobre gel de sílice (20-25% EtOAc/isohexano) para dar el

65

ES 2 285 341 T3

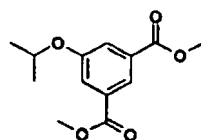
compuesto del título como un sólido incoloro (3,57 g, 74%); RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,26 (d, 6H), 3,82 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,26 (t, 1H (-OH)), 7,10 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

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



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

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

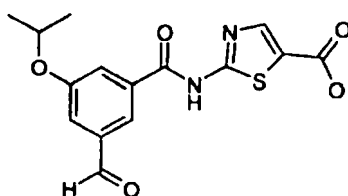


Se calentaron 5-hidroxi-isoftalato de dimetilo (5,2 g, 24,6 mM), carbonato de potasio (4,07 g, 29,5 mM), yoduro de potasio (0,82 g, 4,9 mM) y 2-bromopropano (2,4 ml, 25,8 mM) en DMF (50 ml) a 90°C durante 3 horas, después de lo cual se añadieron cantidades adicionales de 2-bromopropano (2,4 ml) y carbonato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

Ejemplo de referencia Z

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

Ruta 24



Una disolución de ácido 2-(3-isopropoxi-5-hidroxi-metil)benzoil-aminotiazol-5-carboxílico (0,42 g, 1,25 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se trató con peryodinano Dess-Martin (DMP, 0,58 g, 1,37 mmol, 1,1 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se eliminó el disolvente *a vacío*, y el residuo se trató con diclorometano y se filtró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio que contenía disolución de tiosulfato de sodio (aprox. 7 eq de 2,1M), y la mezcla bifásica resultante se agitó enérgicamente antes de acidificarla a aprox. pH 6. El compuesto del título se aisló por filtración como un sólido incoloro (0,145 g, 35%), RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,32 (d, 6H), 4,79 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).

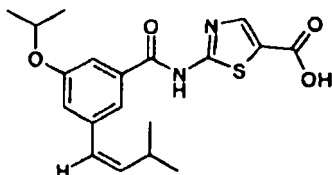
El material de partida ácido 2-(3-isopropoxi-5-hidroximetil)benzoil-aminotiazol-5-carboxílico requerido se preparó de acuerdo con el procedimiento dado en la Ruta 2a, y se ilustra como ejemplo II₈₁.

ES 2 285 341 T3

Ejemplo de referencia AA

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

5 Ruta 25



15

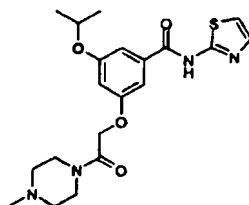
Una disolución de bromuro de iso-butil-trifenil-fosfonio (0,45 g, 1,13 mmol, 3,1 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con t-butoxido de potasio (1,1 ml de 1M en tetrahidrofurano, 1,13 mmol, 3,1 eq.) y se agitó a 0°C en argón. Se añadieron a esto ácido 2-(3-isopropoxi-5-formil)benzoil-aminotiazol-5-carboxílico (0,122 g, 0,36 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 100 minutos, dejando que se calentase a temperatura ambiente. Se añadió agua y se separó el disolvente *a vacío*; el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y se separaron las capas. La porción acuosa se neutralizó (HCl 2M) y se extrajo dos veces con acetato de etilo; los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cartucho Bondelut 10 g, eluyendo con diclorometano que contenía metanol 10% v/v) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,012 g, 9%); RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,01 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 2,81 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

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

Ejemplo de referencia BB

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

35 Ruta 26

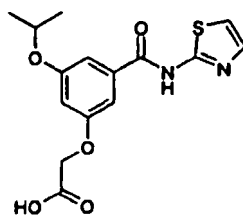


40

45

Se preparó éste mediante acoplamiento estándar de cloruro de ácido (Ejemplo A, Ruta 1), partiendo de 2-(3-isopropoxi-5-carboximetileno-oxi)benzoil-aminotiazol, para dar el compuesto del título, RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,28 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,44 (t ap, 4H), 4,65 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,68 (t ap, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,24 (d ap, 2H), 7,55 (d ap, 1H), 12,45 (bs, 1H); m/z 419 (M+H)⁺, 417 (M-H)⁻.

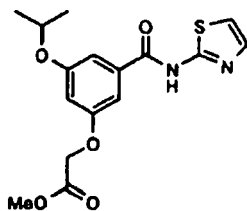
55



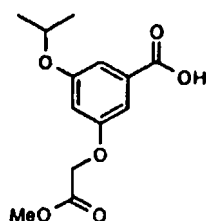
60

65 El 2-(3-isopropoxi-5-carboximetileno-oxi)benzoil-aminotiazol requerido se preparó a partir de 2-(3-isopropoxi-5-metoxicarbonilmetileno-oxi)benzoil-amino-tiazol por hidrólisis estándar de ésteres (Ruta 2a); RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,28 (d, 6H), 4,69 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,66 (t ap, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,27 (d ap, 2H), 7,53 (d ap, 1H); m/z 337,31 (M+H)⁺, 335,27 (M-H)⁻.

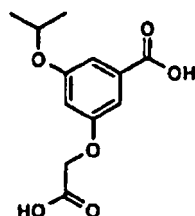
ES 2 285 341 T3



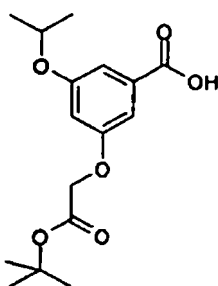
10 El material de partida 2-(3-isopropoxi-5-metoxi-carbonilmileno-oxi)-benzoil-aminotiazol requerido se preparó a partir de ácido 3-isopropoxi-5-(metoxi-carbonil)metoxibenzoico y 2-aminotiazol (rendimiento aislado 48%) por un acoplamiento estándar de cloruro de ácido (Ruta 1); RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,27 (d, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 12,53 (s, 1H); m/z 351,31 (M+H)⁺, 349,28 (M-H)⁻.



25 El material de partida requerido se preparó a partir de ácido 3-isopropoxi-5-(metoxicarbonil-mileno-oxi)-benzoico por monoesterificación de ácido 3-isopropoxi-5-(carboximetileno-oxi)-benzoico (rendimiento aislado 78%) utilizando las condiciones de Ram y Charles, *Tetrahedron* **1997**, 53(21), p. 7335-7340: RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,25 (d, 6H), 3,69 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,71 (ap t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 12,97 (bs, 1H); m/z 554,27 (2M+NH₄)⁺, 267,26 (M-H)⁻. Ácido 3-isopropoxi-5-(carboximetoxi)benzoico.



40 El compuesto del título se preparó a partir de (3-isopropoxi-5-(t-butiloxycarbonil)metoxi)benzoato de metilo (rendimiento aislado 56%) utilizando el método estándar de hidrólisis 2a. RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,25 (d, 6H), 4,62 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,67 (ap t, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 12,95 (bs, 1H); m/z 253,27(M-H)⁻.



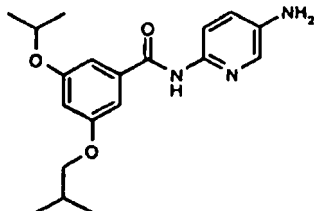
55 El (3-isopropoxi-5-(t-butiloxycarbonil)metoxi)benzoato de metilo requerido se preparó de acuerdo con el Método de Alquilación Genérico B. Los datos analíticos acerca de todos los compuestos intermedios eran consistentes con las estructuras propuestas.

ES 2 285 341 T3

Ejemplo de referencia CC

3-Amino-6-(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi-benzoil)-aminopiridina

5 Ruta 7b



10

15

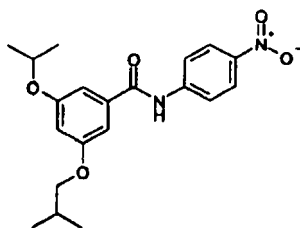
20

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

25

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

30



35

40

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

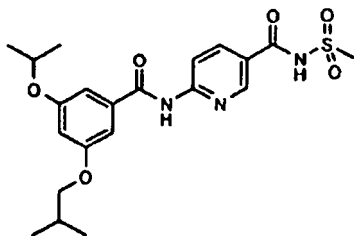
Ejemplo de referencia DD

2-[(3-Isobutiloxi-5-isopropiloxi)-benzoil]-amino-5-(N-metilsulfonil)-carboxamido-piridina

45

Ruta 27

50



55

60

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

65

m/z 422,37 (M+H)⁺, 420,30(M-H)⁻.

ES 2 285 341 T3

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

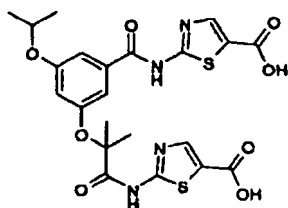
5 El 2-(3-isobutiloxi-5-isopropiloxi)-benzoil-amino-piridina-5-carboxilato de metilo requerido se preparó por acoplamiento estándar de cloruro de ácido (Ruta 1).

Ejemplo de referencia EE

10 *Ácido 2-{3-isopropiloxi-5-[1-metil-1-(5-carboxi-tiazol-2-il-aminocarbonil)]-etoxi-benzoil}-aminotiazol-5-carboxílico*

Ruta 28

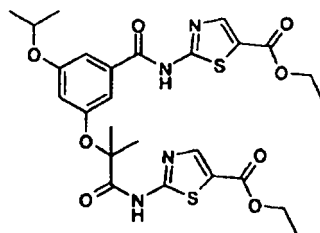
15



20

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

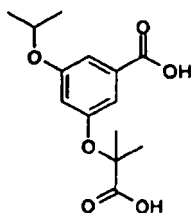
30



35

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

45



50

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

60

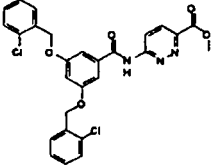
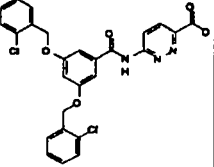
65

ES 2 285 341 T3

Ejemplo FF

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

5

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
1 (ejemplo de referencia)		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,95 (3H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,65 (2H, m); 8,25 (1H, d); 8,6 (1H, d); 11,85 (1H, br s).
2 (ejemplo de referencia)		2	524/526	522	RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,0 (1H, s); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,4 (6H, s); 7,4 (6H, s); 7,4 (6H, s); 7,5 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,25 (1H, m); 8,25 (1H, m); 8,25 (1H, m); 8,55 (1H, d); 8,55 (1H, d); 11,8 (1H, d); 11,8 (1H, d); 11,8 (1H, br s). MS y RMN contenían señales debidas a material de partida del ácido (~20% en moles); RMN contenía señales debidas a

10

15

20

25

30

35

40

45

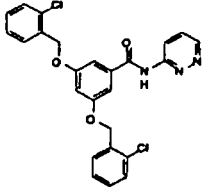
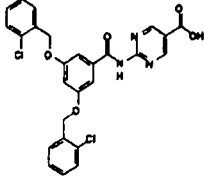
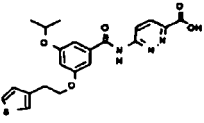
50

55

60

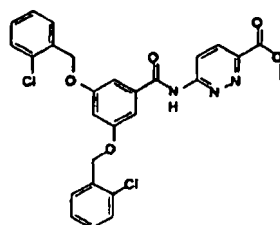
65

ES 2 285 341 T3

					acetato de etilo, (~33% en moles)
3 (ejemplo de referencia)		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,24 (4H, s); 6,93 (1H, m); 7,37 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,61 (2H, m); 7,71 (1H, dd); 8,36 (1H, d); 9,00 (1H, d).
4 (ejemplo de referencia)		2*	524/526	522/524	RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, m); 7,15 (1H, s); 7,3 (1H, d); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 9,1 (2H, s); 11,35 (1H, br s); el espectro también contenía señales debidas a material de partida del ácido (~40% en moles)
5		2a, 1c(c)	428		δ_{H} (300MHz, DMSO-d ₆): 1,29 (6H, d), 3,08 (2H, t), 4,30 (2H, t), 4,74 (1H, m), 6,73

ES 2 285 341 T3

					(1H, s), 7,13
					(1H, m), 7,24
5					(1H, s), 7,27
					(1H, s), 7,34
					(1H, m), 7,52
10					(1H, m), 8,25
					(1H, d), 8,56
15					(1H, d), 11,75
					(1H, s), 13,66
					(1H, br s),
20	* Para el Ejemplo 15, el compuesto intermedio de éster se preparó mediante la Ruta 1, y se ilustra como Ejemplo 12:				



Ejemplo GG

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

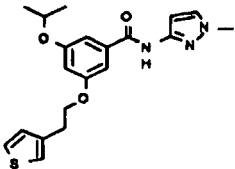
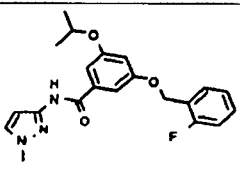
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M+H) ⁻	RMN
1 (ejemplo de referencia)		2'			RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,22 (4H, s); 6,54 (1H, d); 6,93 (1H, d); 7,27 (1H, d) 7,32- 7,44 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,63 (2H, m); 11,85 (1H, s); 12,86 (1H, br

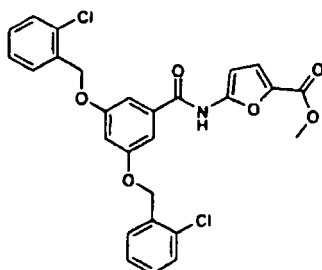
ES 2 285 341 T3

					s).	
5	2 (ejem- plo de referen- cia)				RMN 1H δ (d6- DMSO): 3,75 (3H, s); 5,21 (4H, s); 6,55 (1H, d); 6,86 (1H, m); 7,31 (1H, m); 7,38 (4H, m); 7,38 (2H, m); 7,56 (1H, m); 7,59 (2H, m); 10,80 (1H, br s),	
25	3 (ejem- plo de referen- cia)		1a	331		
35	4 (ejem- plo de referen- cia)		1a	332, 53	330, 51	δ_{H} (300MHz, CDCl ₃) 1,02 (6H, d), 1,36 (6H, d), 2,08 (1H, m), 2,30 (3H, s), 3,75 (d, 2H), 4,60 (1H, hept.), 6,66 (2H, m), 7,08 (2H, m), 9,85 (1H, br s),
55	5 (ejem- plo de referen- cia)		1a	376, 47	374, 45	δ_{H} (300MHz, DMSO-d ₆) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,02 (1H, m), 3,80 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,68 (1H, hept.),

65

ES 2 285 341 T3

5					6,62 (1H, s), 7,12 (3 H, m), 10,95 (1H, br s), 13,65 (1H, br s).
10	6		1b (HATU)	386,47	δ_{H} (300MHz, CDCl ₃) 1,35 (6H, d), 3,13 (2H, t), 3,72 (3H, s), 4,16 (2H, t), 4,53 (1H, hept.), 6,60 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,00 (4H, m) 7,28 (2H, m), 8,98 (1H, br s).
15					
20					
25					
30					
35	7 (ejem- plo de referen- cia)		1a	384	
40	* Para GG ₁ , el éster intermedio se preparó mediante la Ruta 1:				



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

ES 2 285 341 T3

Ejemplo HH

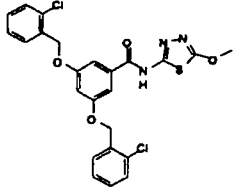
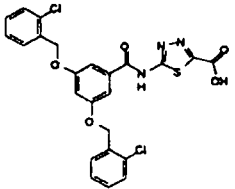
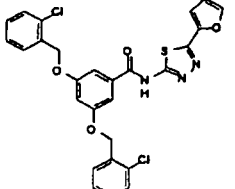
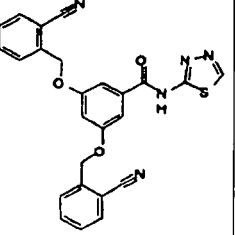
Mediante métodos análogos a los arriba descritos se prepararon también los compuestos siguientes, números de Ejemplo HH₁ a HH₃₃.

5

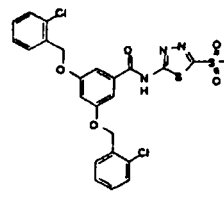
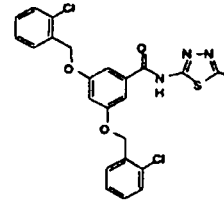
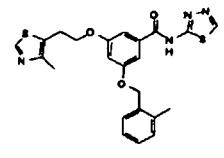
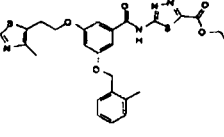
Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
10 15 20 25	1 (ejemplo de referencia) 	1	484		RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,26 (4H, s); 7,02 (1H, s); 7,40 (4H, m); 7,46 (2H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 9,24 (1H, s); 13,08 (1H, br s).
30 35	2 (ejemplo de referencia) 	1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,63 (3H, s); 5,24 (4H, s); 6,96 (1H, s); 7,35-7,45 (6H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,84 (1H, br s).
40 45 50	3 (ejemplo de referencia) 	1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,38 (3H, t), 3,25 (2H, q); 5,25 (4H, s); 6,97 (1H, s); 7,41 (6H, m); 7,54 (2H, m); 7,64 (2H, m); 13,13 (1H, br s).
55 60	4 (ejemplo de referencia) 	1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,32 (3H, t), 4,32 (2H, q); 5,20 (4H, s); 6,78 (1H, s); 7,39 (4H, m);

65

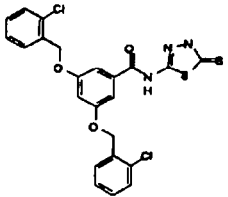
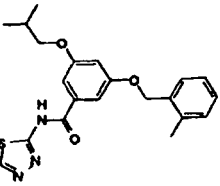
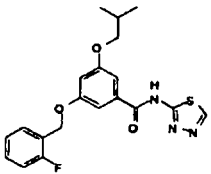
ES 2 285 341 T3

5					7,46 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,64 (2H, m),
10	5 (ejem- plo de referen- cia)		1		RMN 1H δ (d6- DMSO): 4,20 (3H, s); 5,28 (4H, s); 6,98 (1H, s); 7,42 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m); 12,78 (1H, br s).
20	6 (ejem- plo de referen- cia)		2	530, 532	RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,24 (4H, s); 6,96 (1H, s); 7,37 (4H, m); 7,33 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m).
30	7 (ejem- plo de referen- cia)		1		RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,25 (4H, s); 6,74 (1H, m); 6,99 (1H, s); 7,23 (1H, m); 7,41 (4H, m); 7,49 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,65 (2H, m); 7,97 (1H, s); 13,20 (1H, br s),
40	8 (ejem- plo de referen- cia)		1		RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,34 (4H, s); 7,03 (1H, s); 7,49 (2H, m); 7,57 (2H, m); 7,75 (4H, m); 7,91 (2H, d); 9,22 (1H, s);
50					
55					
60					
65					

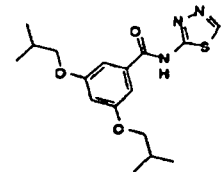
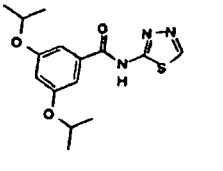
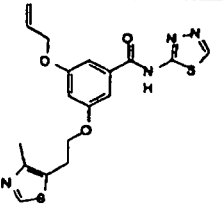
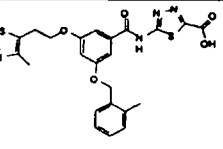
ES 2 285 341 T3

<p>5 10 15</p> <p>9 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>19</p>		<p>564, 566</p>	<p>13,06 (1H, br s), RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,20 (4H, s); 6,68 (1H, m); 7,37 (4H, m); 7,45 (2H, m); 7,50 (2H, m); 7,62 (2H, m).</p>
<p>20 25</p> <p>10 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>	<p>566</p>	<p>564, 566</p>	<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,22 (4H, s); 6,99 (1H, m); 7,39 (4H, m); 7,45 (2H, m); 7,51 (2H, m); 7,60 (2H, m); 13,34 (1H, br s).</p>
<p>30 35 40 45</p> <p>11 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>			<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 2,33 (3H, s), 2,37 (3H, s); 3,25 (2H, m); 4,21 (2H, t); 5,14 (2H, s); 6,84 (1H, m); 7,22 (3H, m); 7,31 (1H, s); 7,40 (2H, m); 8,83 (1H, s); 9,21 (1H, s); 12,99 (1H, br s),</p>
<p>55 60 65</p> <p>12 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>			<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,33 (3H, t); 2,32 (3H, s), 2,35 (3H, s); 3,22 (2H, m); 4,21 (2H, t); 4,40 (2H, q); 5,13 (2H, s);</p>

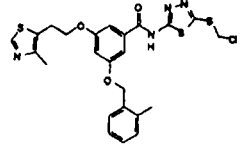
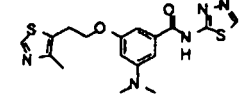
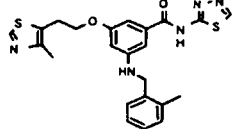
ES 2 285 341 T3

5					6,87 (1H, m); 7,22 (3H, m); 7,33 (1H, m); 7,41 (2H, m); 8,82 (1H, s); 13,46 (1H, br s),
10					
15	13 (ejem- plo de referen- cia)			516, 518	RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,21 (4H, s); 6,98 (1H, m); 7,34-7,40 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,59 (2H, m).
20					
25	14 (ejem- plo de referen- cia)		398		RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,0 (d, 6H), 2,0 (hept., 1H), 2,35 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,15- 7,25 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,4 (2H, m), 9,2 (s, 1H), 11,6 (br s, 1H).
30					
35					
40					
45	15 (ejem- plo de referen- cia)		402		RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,0 (d, 6H), 2,0 (hept., 1H), 3,8 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (t, 1H), 9,2 (s, 1H), 13,0 (br s, 1H).
50					
55					
60					

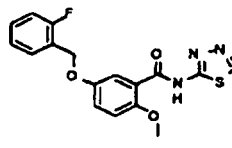
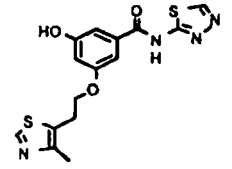
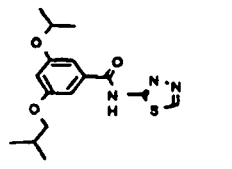
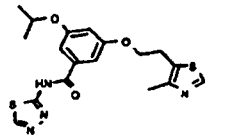
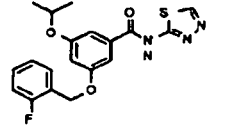
ES 2 285 341 T3

<p>16 (ejem- plo de referen- cia)</p>			<p>350</p>		
<p>17 (ejem- plo de referen- cia)</p>			<p>322</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,3 (d, 12H), 4,7 (hept., 2H), 6,65 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 9,2 (s, 1H), 12,95 (br s, 1H).</p>
<p>18</p>					<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,34 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,62 (d, 2H), 5,26 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 8,83 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,48 (br s, 1H).</p>
<p>19 (ejem- plo de referen- cia)</p>					<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,31 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,26 (1H, m), 7,39 (2H, m), 8,81 (s, 1H).</p>

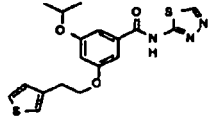
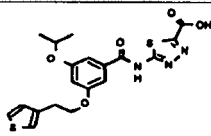
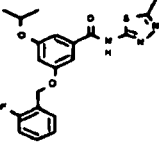
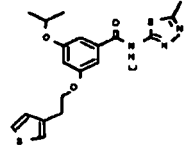
ES 2 285 341 T3

<p>20 (ejem- plo de referen- cia)</p>					<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,37 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,58 (s, 2H); 6,92 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,40 (1H, bs), 7,47 (2H, m), 8,90 (s, 1H). MS ES⁺ 547,2, 549,1 (M+H)⁺.</p>
<p>21</p>		<p>19</p>			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,35 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 3,22 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).</p>
<p>22 (ejem- plo de referen- cia)</p>					<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,58 (m, 6H), 3,43 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,50 (d, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).</p>

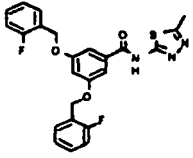
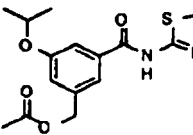
ES 2 285 341 T3

<p>23 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>	<p>358</p>		<p>1H). RMN 1H δ (d6- DMSO): 3,81 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 12,27 (br s, 1H).</p>
<p>24 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>20</p>	<p>363</p>	<p>361</p>	<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 2,35 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 6,55 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H).</p>
<p>25 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1b</p>	<p>336</p>		
<p>26</p>		<p>1b</p>	<p>405</p>		
<p>27 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>2a, 1c (b)</p>	<p>388</p>	<p>386</p>	<p>δ_{H} (500 MHz, DMSO- d₆) 1,27 (6H, d), 4,73 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,20-7,31 (3H, br m), 7,36-7,47 (2H, br m), 7,58 (1H, t), 9,23 (1H, s), 12,97</p>

ES 2 285 341 T3

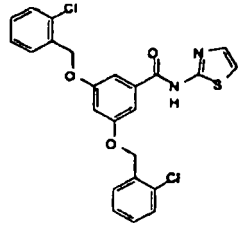
					(1H, br s).	
5	28		2a, 1c (b)	389	δ_H (500 MHz, DMSO- d ₆) 1,28 (6H, d), 3,06 (2H, t), 4,27 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,48 (1H, m), 9,20 (1H, s).	
10						
15						
20						
25	29		2 ^a , 1a (d)	434	δ_H (300 MHz, DMSO- d ₆) 1,26 (6H, d), 3,07 (2H, t), 4,15 (2H, t), 4,70 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,11 (1H, d), 7,22-7,34 (3H, br m), 7,47 (1H, m).	
30						
35						
40	30 (ejem- plo de referen- cia)		1b (HAT U)	402,42	400,39	δ_H (300 MHz, DMSO- d ₆) 1,27 (6H, d), 2,63 (3H, s), 4,70 (1H, hept.), 5,20 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,24 (3H, m), 7,39 (2H, m), 7,56 (1H, t), 12,80 (1H, br s).
45						
50						
55	31		1b (HAT U)	404,40	402,37	δ_H (300 MHz, DMSO- d ₆) 1,27 (6H, d), 2,63 (3H, s), 3,06 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,70 (1H, hept.),
60						
65						

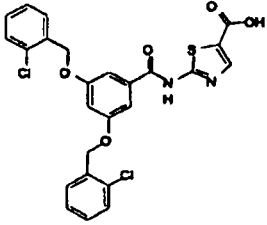
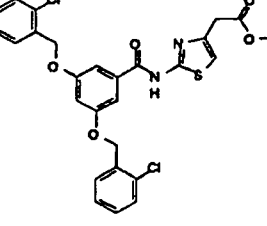
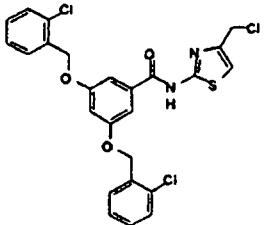
ES 2 285 341 T3

					6,72 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,28 (3H, m), 7,47 (1H, m), 12,77 (1H, br s).
5					
10	32 (ejem- plo de referen- cia)		1b (HAT U)	468,39 466,37	δ_{H} (300 MHz, DMSO- d ₆) 2,63 (3H, s), 5,23 (4H, s), 6,97 (1H, s), 7,24 (4H, m), 7,43 (4H, m), 7,57 (2H, t), 12,84 (1H, br s).
15					
20					
25	33 (ejem- plo de referen- cia)		1a	336,44 334,40	
30					

Ejemplo II

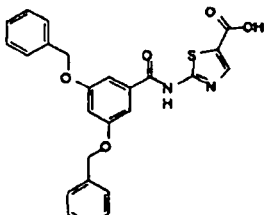
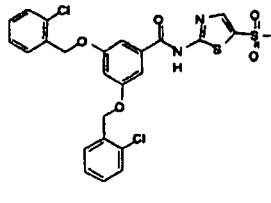
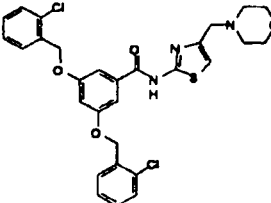
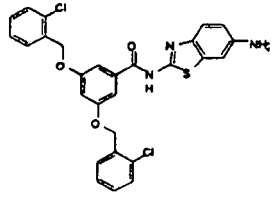
Mediante métodos análogos a los arriba descritos, se prepararon también los compuestos siguientes, números de Ejemplo II₁ a II₁₆₆. Algunos compuestos se prepararon mediante la Ruta 1b (síntesis multi-paralela), como se describe en el Ejemplo T. Para los compuestos preparados mediante la Ruta 2a (hidrólisis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

Ejemplo	Estructura	Ruta	(M+H) ⁺	(M-H) ⁻	RMN
45	1 (ejem- plo de referen- cia)		1	485, 487	RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,24 (4H, s); 6,93 (1H, s); 7,26 (1H, d); 7,36-7,43 (6H, m); 7,50 (2H, m); 7,55
50					
55					
60					
65					

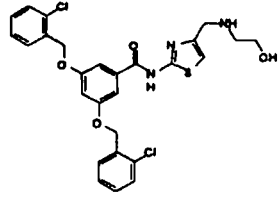
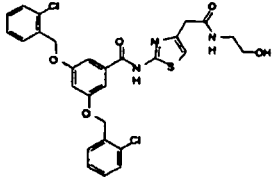
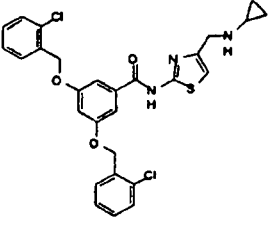
				<p>(1H, d); 7,61 (2H, m); 12,60 (1H, br s).</p>
<p>2 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>2a***</p>		<p>RMN 1H d (d6- DMSO): 5,25 (4H, s); 7,0 (1H, s); 7,4 (6H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1H, d),</p>
<p>3 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>		<p>RMN 1H d (d6- DMSO): 3,62 (3H, s); 3,76 (2H, s); 5,24 (4H, s); 6,94 (1H, m); 7,06 (1H, s); 7,38-7,47 (6H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 12,69 (1H, br s).</p>
<p>4 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>	<p>531</p>	<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 4,77 (2H, s); 5,25 (4H, s); 6,94 (1H, m); 7,31 (1H, s); 7,36-7,48 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,63 (2H, m); 12,83 (1H, br s) (+ 0,4 eq. iPr2NEt).</p>

5 (ejemplo de referencia)		3	528, 530		RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,63 (3H, m); 4,16 (2H, m); 5,24 (4H, s); 6,99 (1H, s); 7,38-7,44 (7H, m); 7,52 (2H, m); 7,62 (2H, m); 9,06 (1H, br s); 12,75 (1H, br s).
6 (ejemplo de referencia)		3			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,57 (3H, m); 3,48 (2H, m); 5,25 (4H, s); 6,95 (2H, m); 7,36-7,44 (6H, m); 7,53 (2H, m); 7,62 (2H, m); 7,83 (1H, m); 12,60 (1H, br s).
7 (ejemplo de referencia)		2a ^{***}		497, 499 (-CO2)	RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,64 (2H, s); 5,26 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,04 (1H, s); 7,37-7,46 (6H, m); 7,54 (2H, m); 7,63 (2H, m); 12,40 (1H, br s); 12,68 (1H, br s) (.HCl).

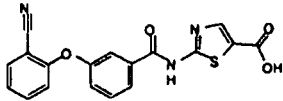
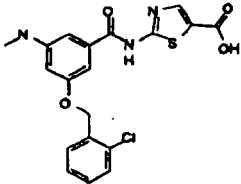
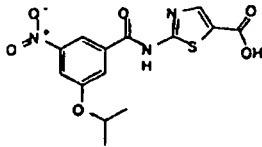
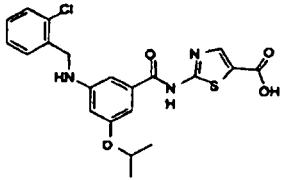
ES 2 285 341 T3

<p>8 (ejemplo de referencia)</p>		<p>2a^{***}</p>		<p>459, 415 (- CO₂)</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,15 (4H, s); 6,9 (1H, s); 7,2-7,5 (12H, m); 8,1 (1H, s).</p>
<p>9 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): (sal de iPr₂NEt) 1,24 (15H, m); 3,12 (2H, m); 3,80 (2H, m); 5,24 (4H, s); 6,93 (1H, m); 7,36-7,45 (7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,56 (1H, br s).</p>
<p>10 (ejemplo de referencia)</p>		<p>3</p>			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,45 (4H, m); 3,55 (2H, s); 3,61 (4H, m); 5,29 (4H, s); 7,00 (1H, m); 7,11 (1H, s); 7,43-7,51 (6H, m); 7,58 (2H, m); 7,67 (2H, m); 12,66 (1H, br s).</p>
<p>11 (ejemplo de referencia)</p>		<p>4</p>	<p>550, 552</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,19 (2H, br s); 5,23 (4H, s); 6,72 (1H, dd); 6,93 (1H, m); 7,03 (1H, m); 7,35-7,44</p>

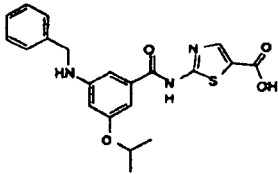
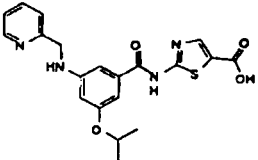
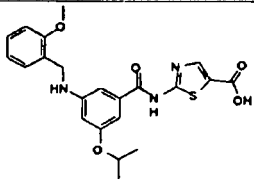
ES 2 285 341 T3

5					(7H, m); 7,51 (2H, m); 7,61 (2H, m); 12,46 (1H, br s).
10	12 (ejemplo de refe- rencia)		3	558, 560	RMN 1H δ (d6- DMSO): 2,60 (2H, t); 3,45 (2H, t); 3,72 (2H, s); 5,22 (4H, s); 6,91 (1H, m); 6,96 (1H, s); 7,35-7,30 (7H, m); 7,50 (2H, m); 7,60 (2H, m).
15					
20					
25					
30	13 (ejemplo de refe- rencia)		3	586, 588	RMN 1H δ (d6- DMSO): 3,11 (2H, q); 3,37 (2H, q); 3,50 (2H, s); 3,61 (1H, t); 5,22 (4H, s); 6,92 (2H, m); 7,34-7,42 (6H, m); 7,49 (2H, m); 7,60 (2H, m); 7,88 (1H, br s).
35					
40					
45					
50	14 (ejemplo de refe- rencia)		3	554, 556	RMN 1H δ (d6- DMSO): 0,29 (2H, m); 0,40 (2H, m); 2,16 (1H, m); 3,79 (2H, s); 5,27 (4H, s); 6,98 (2H, m); 7,40-7,48 (7H, m); 7,56 (2H, m); 7,66
55					
60					
65					

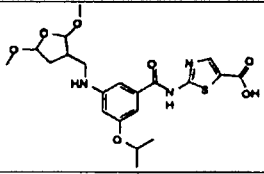
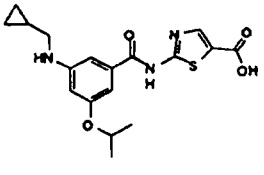
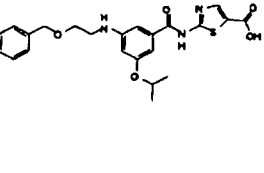
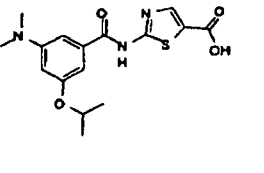
ES 2 285 341 T3

					(2H, m).	
5	15 (ejemplo de referencia)		2b***	366	364	RMN 1H δ (d6-DMSO): 7,05 (1H, d); 7,35 (1H, t); 7,45 (1H, dd); 7,6 -7,75 (2H, m); 7,85 (1H, m); 7,9-8,0 (2H, m); 8,15 (1H, s); 13,1 (2H, br s).
10						
15						
20	16 (ejemplo de referencia)		6			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,68 (3H, s); 3,81 (1H, s); 5,15 (2H, s); 6,38 (1H, s); 6,87 (1H, s); 7,00 (1H, s); 7,37 (2H, m); 7,49 (1H, m); 7,58 (1H, m); 8,10 (1H, s); 8,21 (1H, s).
25						
30						
35	17 (ejemplo de referencia)		6			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,32 (6H, d); 4,88 (1H, m); 7,87 (1H, s); 8,05 (1H, s); 8,14 (1H, s); 8,45 (1H, s).
40						
45						
50	18 (ejemplo de referencia)		6		400, 402 (-CO2)	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,22 (6H, d); 4,36 (2H, m); 4,58 (1H, m); 6,24 (1H, m).
55						
60						
65						

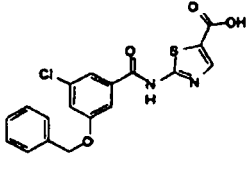
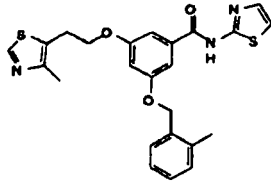
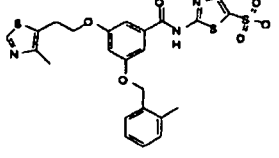
ES 2 285 341 T3

5					s); 6,47 (1H, m); 6,84 (2H, m); 7,26 (3H, m); 7,37 (2H, m); 7,45 (1H, m); 7,76 (1H, br s).
15	19 (ejemplo de referencia)		6		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,21 (6H, d); 4,28 (2H, m); 4,55 (1H, m); 6,26 (1H, s); 6,43 (1H, m); 6,83 (1H, s); 6,89 (1H, s); 7,20 (1H, m); 7,26-7,37 (4H, m); 7,74 (1H, br s).
35	20		6	367 (-CO2)	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,23 (6H, d); 4,38 (2H, s); 4,60 (1H, m); 6,33 (1H, m); 6,89 (2H, m); 7,47 (1H, dd); 7,89 (1H, d); 8,10 (1H, s); 8,51 (1H, dd); 8,63 (1H, d).
55	21 (ejemplo de referencia)		6	396 (-CO2)	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,21 (6H, d); 3,81 (3H, s); 4,24 (2H, m); 4,55 (1H, m); 6,26 (2H, m);

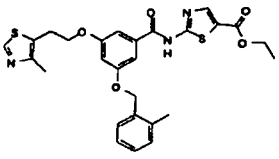
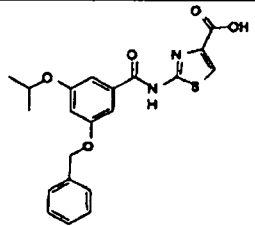
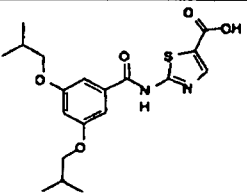
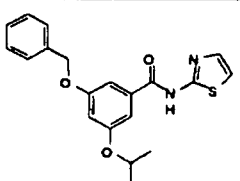
ES 2 285 341 T3

5					m); 6,84 (3H, m); 6,97 (1H, m); 7,20 (2H, m).
10	22		6	464, 420 (-CO ₂)	
15	23 (ejemplo de refe- rencia)		6		RMN 1H δ (d6- DMSO): 0,28 (2H, m); 0,52 (2H, m); 1,09 (1H, m); 1,32 (6H, d); 3,02 (2H, d); 4,69 (1H, m); 6,50 (1H, s); 6,99 (2H, s); 8,20 (1H, s).
20					
25					
30					
35	24 (ejemplo de refe- rencia)		6		RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,24 (6H, d); 3,29 (2H, m); 3,56 (2H, t); 4,50 (2H, s); 4,58 (1H, m); 6,37 (1H, m); 6,85 (1H, s); 6,90 (1H, s); 7,26 (2H, m); 7,13 (3H, m); 8,10 (1H, s).
40					
45					
50					
55					
60	25 (ejemplo de refe- rencia)		6	348	RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,27 (6H, d); 2,96 (6H, s); 4,69 (1H, m); 6,39 (1H, m).
65					

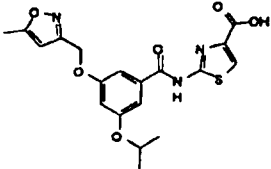
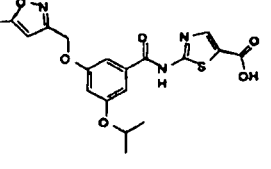
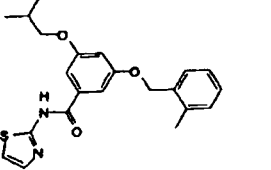
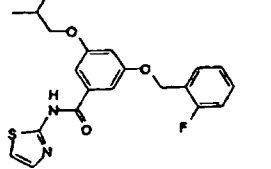
ES 2 285 341 T3

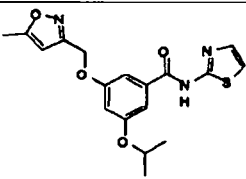
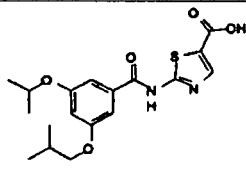
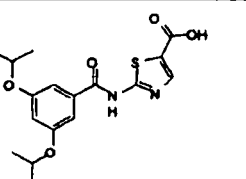
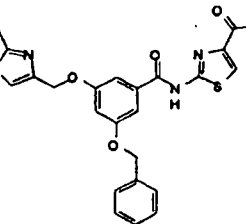
				<p>m); 6,97 (1H, s); 7,04 (1H, s); 8,13 (1H, s); 12,89 (1H, br s).</p>
<p>26 (ejemplo de referencia)</p>		<p>2a***</p>	<p>389, 391</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,21 (2H, s); 7,29-7,49 (6H, m); 7,74 (2H, s); 8,13 (1H, s); 13,1 (1H, br s).</p>
<p>27 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,31 (3H, s); 2,35 (3H, s); 3,22 (2H, t); 4,21 (2H, t); 5,12 (2H, s); 6,79 (1H, m); 7,18-7,28 (4H, m); 7,30 (1H, m); 7,54 (1H, d); 8,82 (1H, s); 12,48 (1H, br s).</p>
<p>28 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,32 (3H, s); 2,37 (3H, s); 3,24 (2H, t); 4,22 (2H, t); 5,13 (2H, s); 6,80 (1H, m); 7,19 (3H, m); 7,29 (1H, s); 7,37-7,45 (3H, m); 9,06 (1H, s); 12,48</p>

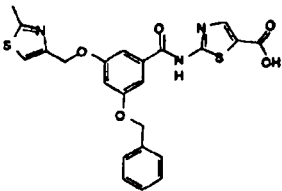
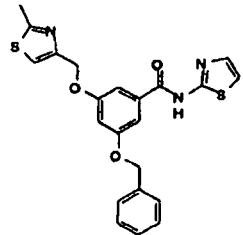
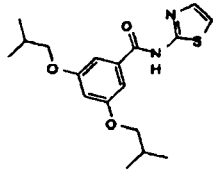
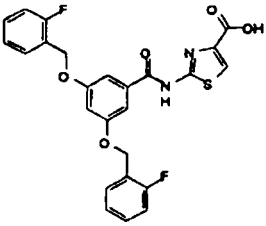
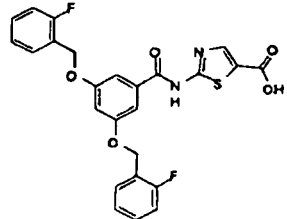
ES 2 285 341 T3

					(1H, br s).
5	29 (ejemplo de referencia)		1		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,28 (3H, t); 2,32 (3H, s); 2,37 (3H, s); 3,24 (2H, t); 4,14-4,29 (4H, m); 5,13 (2H, s); 6,84 (1H, m); 7,21 (4H, m); 7,29 (1H, s); 7,38 (2H, m); 8,20 (1H, s); 8,81 (1H, s).
10					
15					
20					
25					
30	30 (ejemplo de referencia)		2a (1)		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,26 (d, 6H), 4,69 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,26-7,48 (m, 7H), 8,01 (s, 1H).
35					
40					
45	31 (ejemplo de referencia)		2a (1b)	391	RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,0 (d, 12H), 2,0 (m, 2H), 3,8 (d, 4H), 6,75 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 8,15 (s, 1H).
50					
55	32 (ejemplo de referencia)		1		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,26 (d, 6H), 4,69 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,26 (d,
60					
65					

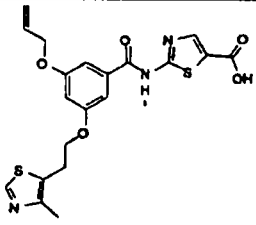
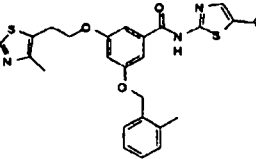
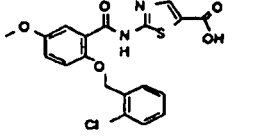
ES 2 285 341 T3

					<p>1H), 7,31-7,47 (m, 7H), 8,54 (d, 1H), 12,47 (bs, 1H).</p>
<p>33</p>		<p>2a (1)</p>			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,26 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 4,69 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H).</p>
<p>34</p>		<p>2a (1)</p>			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,26 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).</p>
<p>35 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1b</p>	<p>397</p>		
<p>36 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1b</p>	<p>401</p>		

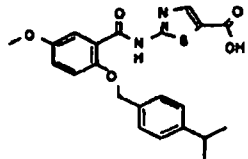
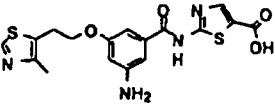
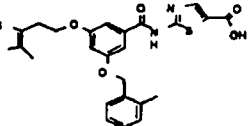
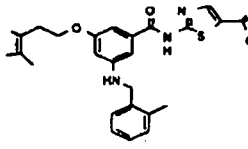
37		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,27 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 4,69 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,53 (d, 1H).
36a (ejemplo de referencia)		2a	(1) 379	377	RMN 1H δ (d6-DMSO): 12,98 (bs, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,79 (d, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 0,98 (d, 6H).
37a (ejemplo de referencia)		2a (1b)	365		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,25 (d, 12H), 4,7 (hept., 2H), 6,65 (s, 1H), 7,2 (s, 2H), 8,15 (s, 1H).
38 (ejemplo de referencia)		2a (1)			RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,64 (s, 3H), 5,16 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,29-7,47 (m, 7H), 7,53 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 12,90

					(bs, 1H).
5	39 (ejemplo de referencia)		2a (1)		RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,64 (s, 3H), 5,17 (s, 4H), 6,93 (s, 1H), 7,29-7,45 (m, 7H), 7,53 (s, 1H), 8,13 (m, 1H).
10					
15					
20	40 (ejemplo de referencia)		1		RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,64 (s, 3H), 5,14 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31-7,47 (m, 7H), 7,49 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 12,56 (bs, 1H).
25					
30					
35	41 (ejemplo de referencia)		1b	349	
40					
45	42 (ejemplo de referencia)		2a (1)		RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,22 (s, 4H), 6,96 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 4H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,55 (m, 2H), 8,12 (s, 1H).
50					
55	43 (ejemplo de referencia)		2a (1)		RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,21 (s, 4H), 6,93 (s, 1H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,38-7,46 (m, 4H),
60					
65					

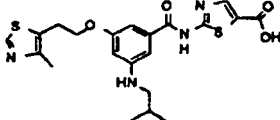
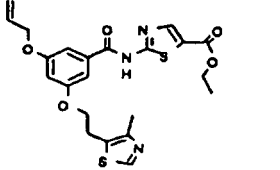
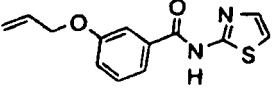
ES 2 285 341 T3

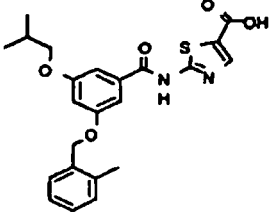
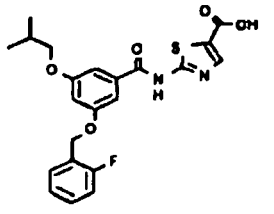
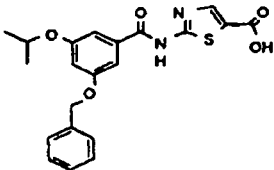
					7,56 (m, 2H), 8,03 (s, 1H).	
5	44		2a (1)		RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,38 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 12,94 (br s, 1H).	
10	45 (ejemplo de referencia)		2a (i)		RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,30 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,98 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).	
15	46 (ejemplo de referencia)		2a	419	417	RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,8 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,5 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,0 (s, 1H).
20						
25						
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 285 341 T3

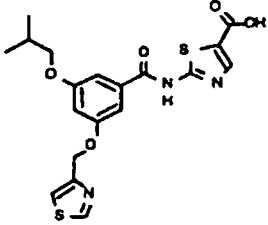
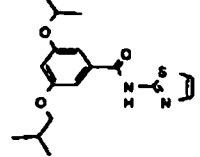
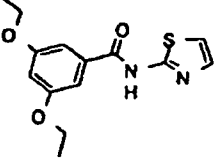
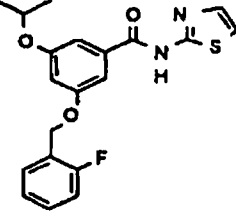
<p>47 (ejemplo de referencia)</p>		<p>2a'</p>	<p>427</p>	<p>425</p>	<p>1H). RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,1 (d, 6H), 2,85 (hept., 1H), 3,75 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 7,0-7,3 (m, 6H), 7,4 (d, 1H), 8,0 (s, 1H).</p>
<p>48 (ejemplo de referencia)</p>		<p>2a''</p>	<p>405</p>	<p>403</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,34 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 12,75 (bs, 1H).</p>
<p>49 (ejemplo de referencia)</p>		<p>2a'</p>			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,33 (s, 3H), 2,36 (2,36, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,02-7,44 (m, 6H), 8,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,92 (bs, 1H).</p>
<p>50 (ejemplo de referencia)</p>		<p>6''</p>			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,19 (t,</p>

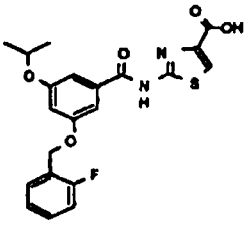
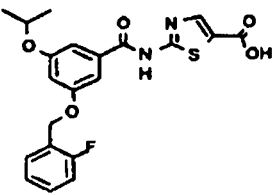
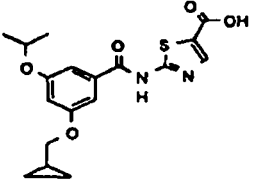
ES 2 285 341 T3

					<p>2H), 4,12 (t, 2H), 4,25 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,08-7,21 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,76 (bs, 1H).</p>
51		6**			
52		1			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,28 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,26 (dd, 1H), 5,39 (d, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 13,02 (bs, 1H).</p>
53 (ejemplo de referencia)		1b	261	259	<p>RMN 1H δ (CDCl₃): 4,58 (d, 2H), 5,31 (dd, 1H), 5,45 (dd, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,95 (d, 1H) 7,11 (d, 1H), 7,18 (m, 1H),</p>

5					7,41 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 12,09 (br s, 1H).
10	54 (ejemplo de refe- rencia)		2a	445	RMN 1H δ (d6- DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 3,81 (d, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,38- 7,45 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 12,90 (br s, 1H).
15					
20					
25					
30					
35	55 (ejemplo de refe- rencia)		2a	441	RMN 1H δ (d6- DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 3,81 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,81 7,17-7,23 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,40 (ap d, 2H), 8,01 (s, 1H).
40					
45					
50					
55	56 (ejemplo de refe- rencia)		2a		RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,27 (d, 6H), 4,71 (sept., 1H), 5,16 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,25-7,51 (m,
60					
65					

ES 2 285 341 T3

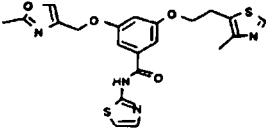
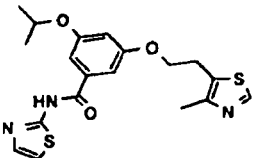
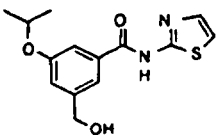
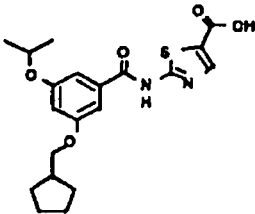
					7H), 8,12 (s, 1H), 12,98 (bs, 1H).
57		2a	434	432	RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,98-2,05 (m, 1H), 3,81 (d, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,83 (apt, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).
58 (ejemplo de referencia)		1b	335		
59 (ejemplo de referencia)		1b	293		
60 (ejemplo de referencia)		1			RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,74 (sept., 1H), 5,22 (s, 2H), 6,79 (t, 1H), 7,19-7,32 (m, 4H), 7,37 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 12,61 (bs, 1H).

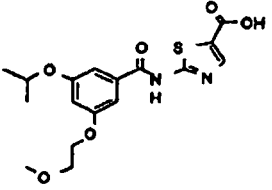
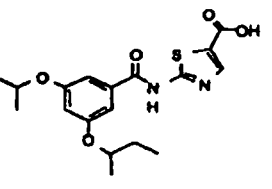
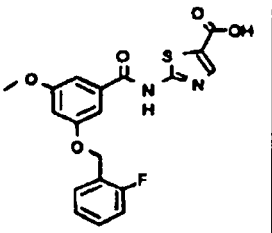
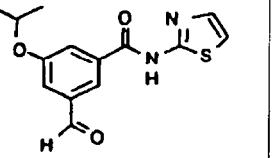
<p>61 (ejemplo de referencia)</p>		2a		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO) 1,26 (d, 6H), 4,64-4,76 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,98 (s, 1H).</p>
<p>62 (ejemplo de referencia)</p>		2a		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,27 (d, 6H), 4,71 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,78-6,84 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 3H), 7,34-7,49 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,98 (bs, 1H).</p>
<p>63 (ejemplo de referencia)</p>		2a	377	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,0-0,2 (m, 2H), 0,22-0,3 (m, 2H), 0,98 (d, 6H), 3,59 (d, 2H), 4,35-4,42 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,82 (s, 1H).</p>

ES 2 285 341 T3

<p>64 (ejemplo de referencia)</p>		<p>2a</p>	<p>403</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,78 (m, 1H), 4,86 (q, 2H), 6,89 (ap t, 1H), 7,36 (ap t, 2H), 8,17 (s, 1H), 13,05 (bs).</p>
<p>65 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1***</p>			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,72 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,88-6,97 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 12,05 (bs, 1H).</p>
<p>66 (ejemplo de referencia)</p>		<p>2a***</p>			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,74 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).</p>
<p>67 (ejemplo de referencia)</p>		<p>2a***</p>			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,74 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,89-6,97 (m, 1H), 7,09</p>

ES 2 285 341 T3

5					(m, 1H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).
10					
15	68 (ejemplo de referencia)		1b	457	
20	69		1b	404	
25	70 (ejemplo de referencia)		23		
30					RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,28 (d, 6H), 4,51 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,50 (bs, 1H).
35					
40					
45	71 (ejemplo de referencia)		2a	405	403
50					RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,14 (d, 6H), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,42-1,62 (m, 4H), 1,65-1,82 (m, 2H), 3,9 (d, 2H), 4,62-4,78 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 8,12 (s, 1H).
55					
60					
65					

<p>72 (ejemplo de referencia)</p>		2a	381	379	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,25 (d, 6H), 3,3 (s, 3H), 3,7 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,6-4,8 (hept., 1H), 6,75 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (bs, 2H).</p>
<p>73 (ejemplo de referencia)</p>		2a	379	377	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,85 (s, 3H), 5,25 (s, 2H) 6,9 (m, 1H) 7,2-7,35 (m, 3H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,6-7,7 (t of d, 1H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (bs, 2H).</p>
<p>74 (ejemplo de referencia)</p>		2a	401		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,9 (t, 3H), 1,2-1,3 (d, 3H - d, 6H) 1,5-1,75 (m, 2H) 4,45 (hex., 1H), 4,75 (hept., 1H), 6,7 (t, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 13,0 (bs, 2H).</p>
<p>75 (ejemplo de referencia)</p>		22			<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,31 (d, 6H), 4,82 (m, 1H), 7,26 (d,</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

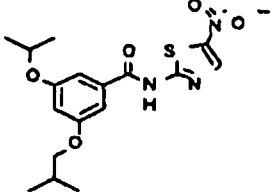
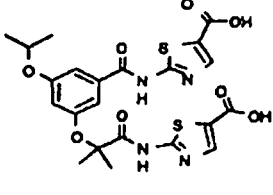
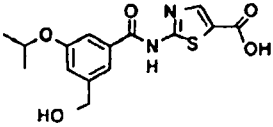
55

60

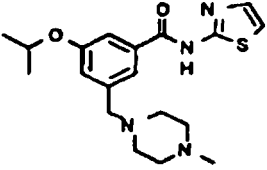
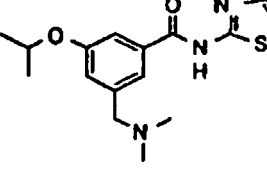
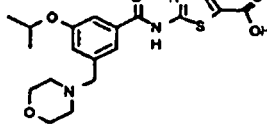
65

					1H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H).
76 (ejemplo de referencia)		2a			RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,97 (d, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,72 (t, 2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 4,56-4,83 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).
77 (ejemplo de referencia)		2a	359		RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,30 (d, 6H), 3,30 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,31 (app d, 2H), 8,15 (s, 1H), 10,01 (bs, 1H).
78 (ejemplo de referencia)		2a	407	405	RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,91 (t, 6H), 1,29 (d, 6H), 1,37-1,53 (m, 4H), 1,56-1,70 (m, 1H), 3,30 (d, 2H), 4,73 (m, 1H), 6,72 (s, 1H),

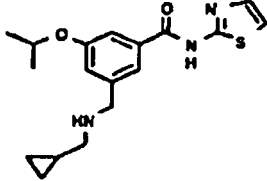
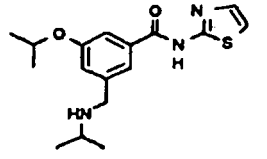
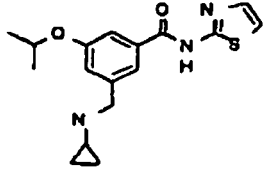
ES 2 285 341 T3

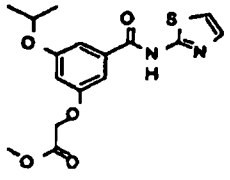
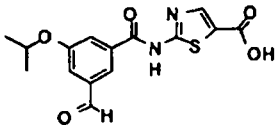
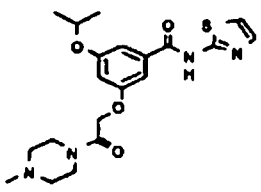
				<p>7,26 (app d, 2H), 8,14 (s, 1H), 13,00 (bs, 1H).</p>
<p>79 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>	<p>378</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,28 (d, 6H), 2,02 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,75 (ap t, 1H), 7,25 (ap d, 2H), 8,68 (s, 1H).</p>
<p>80</p>		<p>28</p>	<p>533</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,22 (d, 6H), 1,61 (s, 6H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).</p>
<p>81 (ejemplo de referencia)</p>		<p>2a</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 6H), 4,50 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,26 (bs, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 13,00 (bs, 1H).</p>

ES 2 285 341 T3

<p>82</p>		<p>21</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,32 (d, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,37-3,63 (m, 4H), 3,95-4,10 (m, 4H), 4,39 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H).</p>
<p>83 (ejemplo de referencia)</p>		<p>21</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,31 (d, 6H), 2,71 (s, 6H), 4,26 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,66 (bs, 1H).</p>
<p>84</p>		<p>21</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,31 (d, 6H), 3,03-3,16 (m, 4H), 3,71-3,95 (m, 4H), 4,34 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,13 (s, 1H).</p>

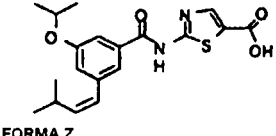
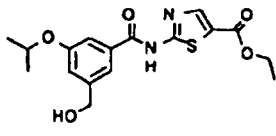
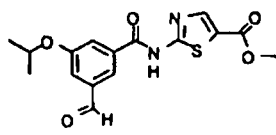
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>5 10 15 20 25</p> <p>85 (ejemplo de referencia)</p>		21		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,41 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 1,35 (d, 6H), 2,85 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 9,35 (bs, 2H).</p>
<p>30 35 40 45</p> <p>86 (ejemplo de referencia)</p>		21		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,27 (m, 12H), 3,26 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,18 (bs, 2H).</p>
<p>50 55 60 65</p> <p>87 (ejemplo de referencia)</p>		21		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 0,72 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,32 (d, 6H), 2,66 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,55 (d, 1H).</p>

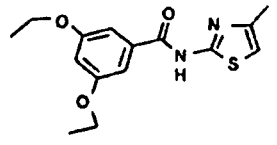
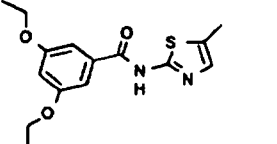
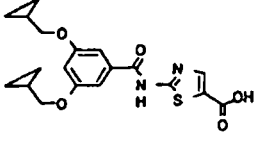
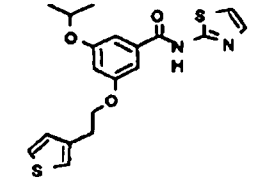
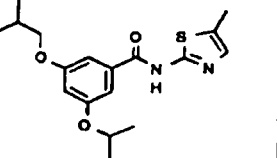
5					1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,53 (bs, 2H).	
10	88 (ejemplo de refe- rencia)		1 (véa se el Ej. 26)	351	349	RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,27 (d, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 12,53 (s, 1H)
20	89 (ejemplo de refe- rencia)		24			RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,32 (d, 6H), 4,79 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).
25	90		26	419	417	RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,28 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,44 (ap t, 4H), 4,65 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,68 (ap t, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,24 (ap d, 2H), 7,55 (ap d, 1H), 12,45 (bs, 1H).

65

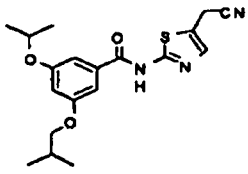
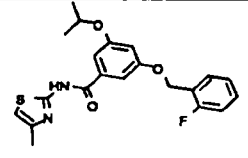
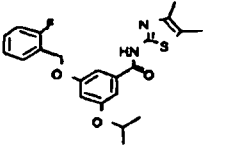
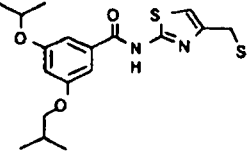
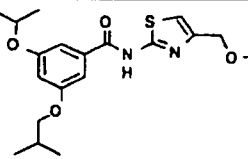
ES 2 285 341 T3

<p>91 (ejemplo de referencia)</p>	 <p>FORMA Z</p>	<p>25</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,01 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 2,81 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).</p>
<p>92 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,29 (d, 9H), 4,28 (q, 2H), 4,53 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,26 (t, 1H (-OH)), 7,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 13,01 (bs, 1H).</p>
<p>93 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,34 (d, 3H), 1,39 (m, 6H), 4,30 (q, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).</p>

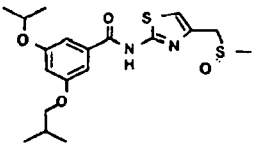
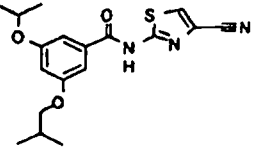
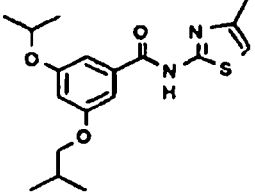
ES 2 285 341 T3

5	94 (ejemplo de referencia)		1a	307		
10	95 (ejemplo de referencia)		1a	307		
15	96 (ejemplo de referencia)		2a, 1c	389	387	δ_H (300MHz, DMSO- d_6) -0,04-0,06 (4H, m); 0,22-0,35 (4H, m); 0,85-1,05 (2H, m); 3,54-4,64 (4H, d); 6,44 (1H, m); 6,93 (6,93-6,97 (2H, m); 7,84 (1H, s).
20	97		1b (HAT U)	389, 38	387, 34	δ_H (300MHz, DMSO- d_6) 1,30 (6H, d), 3,08 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,73 (1H, hept.), 6,70 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,3 (4H, m), 7,48 (1H, m), 7,57 (1H, d), 12,55 (1H, br s).
25	98 (ejemplo de referencia)		1a	349		

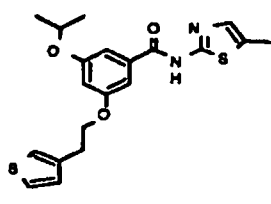
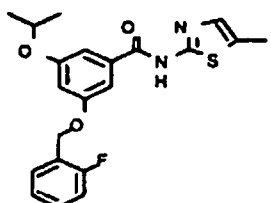
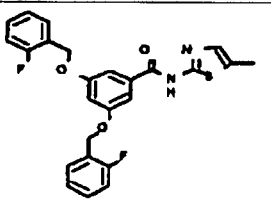
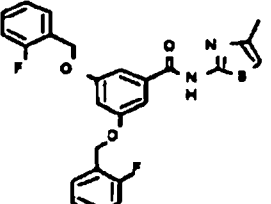
ES 2 285 341 T3

<p>99 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1b (HATU)</p>	<p>374,43</p>	<p>372,39</p>	<p>δ_H (300MHz, DMSO-d₆) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,00 (1H, m), 3,80 (2H, d), 4,24 (2 H, s), 4,70 (1H, hept.), 6,66 (1H, t), 7,23 (2H, d), 7,46 (1H, s), 12,59 (1H, br s).</p>
<p>100 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1a</p>	<p>401</p>		
<p>101 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1a</p>	<p>415</p>		
<p>102 (ejemplo de referencia)</p>		<p>3 (e) (CM 1a)</p>	<p>395,19</p>	<p>393,19</p>	<p>δ_H (300MHz, CDCl₃) 1,02 (6H, d), 1,35 (6H, d), 2,08 (4H, m), 3,74 (4H, m), 4,60 (1H, hept.), 6,64 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,00 (1H, m).</p>
<p>103 (ejemplo de referencia)</p>		<p>3 (e) (CM 1a)</p>	<p>393,22</p>	<p>391,21</p>	<p>δ_H (300MHz, CDCl₃) 1,02 (6H, d), 1,26 (3H, t), 1,35 (6H, d), 2,08 (1H, m), 3,60 (2H, q), 3,74 (d,</p>

ES 2 285 341 T3

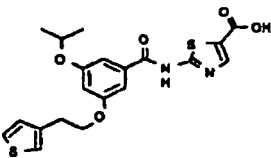
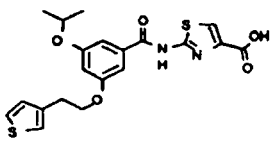
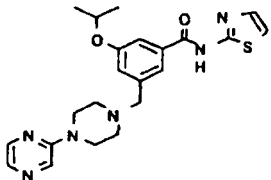
5					2H), 4,47 (2H, s), 4,58 (1H, hept.), 6,64 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,02 (1H, m).	
10						
15	104 (ejemplo de referencia)			411,42	409,38	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 0,98 (6H, d), 1,27 (6H, d), 2,02 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,80 (2H, d), 4,14 (2H, s), 4,70 (1H, hept.), 6,66 (1H, s), 7,23 (3H, m), 12,62 (1H, br s).
20						
25						
30						
35	105 (ejemplo de referencia)		1a	427,39	425,38	δ_H (300 MHz, CDCl $_3$) 1,02 (6H, d), 1,36 (6H, d), 2,08 (1H, m), 3,75 (2H, d), 4,60 (1H, hept.), 6,68 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,69 (1H, s).
40						
45						
50	106 (ejemplo de referencia)		1b (HAT U)	349,45	347,43	δ_H (300 MHz, CDCl $_3$) 0,95 (6H, d), 1,25 (6H, d), 1,95-2,05 (1H, m), 2,2 (3H, s), 3,65 (2H, d), 6,7 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,02
55						
60						
65						

ES 2 285 341 T3

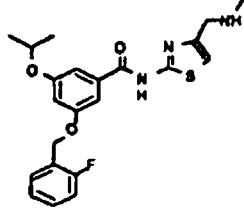
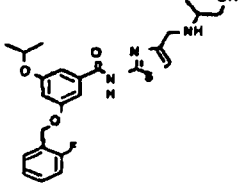
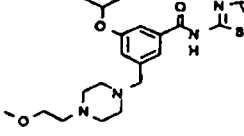
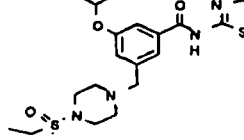
					(1H, m).	
5	107		1b (HAT U)	403,39	401,37	δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 1,25 (6H, d), 2,38 (3H, s), 3,05 (2H, t), 4,6-4,8 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,10- 7,12 (3H, m), 7,15, (1H, m), 7,42-7,45 (1H, m).
25	108 (ejemplo de refe- rencia)		1b (HA TU)	401,42	399,39	δ_{H} (300 MHz, CDCl $_3$) 1,25 (6H, d) 2,3 (3H, s), 4,4-4,6 (1H, m) 5,05 (2H, s), 6,65 (1H, m), 6, 85 (1H, s), 7,0- 7,15 (4H, m) 7,2-7,3 (1H, m), 7,38-7,42 (1H, m).
45	109 (ejemplo de refe- rencia)		1b (HA TU)	467,38	465,37	δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 2,35 (3H, s), 5,2 (4H, s), 6,95 (1H, s), 7,2-7,3 (5H, m), 7,4- 7,45 (4H, m), 7,5-7,6 (2H, m).
55	110 (ejemplo de refe- rencia)		1b (HA TU)	467,37	465,38	δ_{H} (300 MHz, CDCl $_3$) 1,9 (3H, s), 4,95 (4H, s), 6,4 (1H, s), 6,9-7,1 (6H, m), 7,15-7,25 (2H,

65

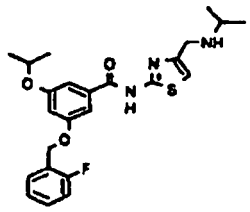
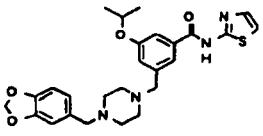
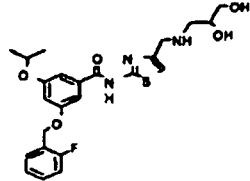
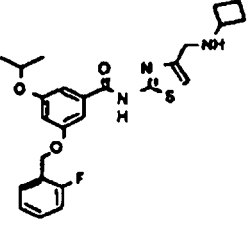
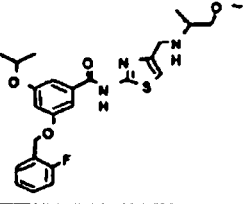
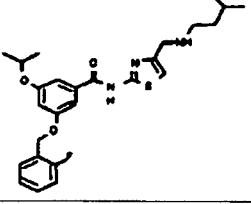
ES 2 285 341 T3

					m), 7,3-7,4 (2H, m).	
5						
10	111		2a 1a	433	431	δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 1,27 (6H, d), 3,06 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,23-7,32 (3H, br m), 7,46 (1H, m), 8,10 (1H, s).
15						
20	112		2a, 1a	433	431	δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 1,28 (6H, d), 3,06 (2H, t), 4,24 (2H, t), 4,72 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,31 (2H, s), 7,47 (1H, m), 8,02 (1H, s).
25						
30						
35						
40	113		21	439, 44	437, 39	δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 1,25 (6H, d), 3,0-3,2 (2H, m), 3,3-3,55 (4H, m), 4,3-4,5 (4H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,55-7,6 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,95
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 285 341 T3

					<p>(1H, s), 8,1 (1H, s), 8,4 (1H, s).</p>
<p>114 (ejemplo de referencia)</p>		<p>3</p>	<p>430,40</p>	<p>428,38</p>	<p>δ_H (300 MHz, CDCl₃) 1,25 (6H, d), 2,42 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,45-4,6 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,6 (1H, s), 6,95-7,15 (3H, m), 7,2-7,25 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m).</p>
<p>115 (ejemplo de referencia)</p>		<p>3</p>	<p>474,42</p>	<p>472,40</p>	
<p>116</p>		<p>21</p>	<p>419,47</p>	<p>417,44</p>	<p>δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 1,25 (6H, d), 3,25 (3H, s), 3,3-3,75 (12H, m), 4,3-4,45 (2H, m), 4,75-4,8 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,5-7,6 (2H, m), 7,7 (1H, s), 7,8 (1H, s).</p>
<p>117</p>		<p>21</p>	<p>453,39</p>	<p>451,37</p>	

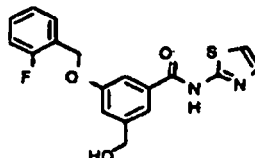
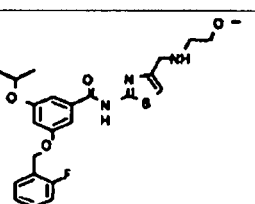
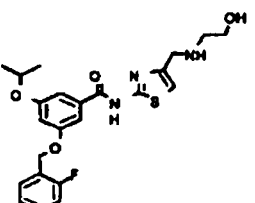
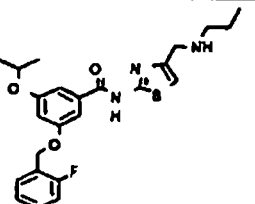
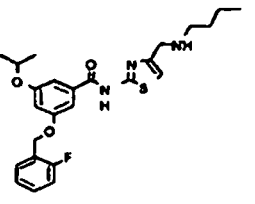
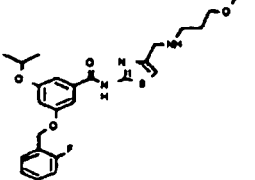
ES 2 285 341 T3

5 10	118 (ejemplo de referencia)		3	458,39	456,42	
15 20 25 30	119		21	495,43		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,25 (6H, d), 3,3-3,65 (8H, m), 4,2-4,5 (2H, m), 4,7-4,8 (1H, m), 6,05 (2H, s), 6,95 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,25 (2H, m), 7,55 (2H, m), 7,7 (1H, s), 7,8 (1H, s).
35	120 (ejemplo de referencia)		3	490,43	488,42	
40	121 (ejemplo de referencia)		3	470,48	468,47	
45	122 (ejemplo de referencia)		3	488,49	486,47	
50 55	123 (ejemplo de referencia)		3	486,51	484,51	

ES 2 285 341 T3

5	124		21	467,50	465,49	
10	125		21	455,48 , 453,46		
15	126		21	467,50	465,48	
20	127		21	453,49	451,47	
25	128		21	459,49	457,47	
30	129		21	390,51	388,47	
35	130		21	446,51	444,49	
40	131		21	431,55	429,51	
45	132		1b (HA TU)	401,37	399,33	δ_{H} (300 MHz, DMSO-d ₆) (3H, s), 2,08 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,23 (4H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (2H, m), 7,68
50	(ejemplo de refe- rencia)					
55						
60						
65						

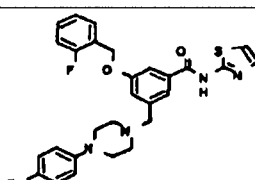
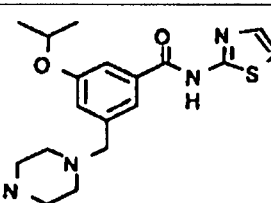
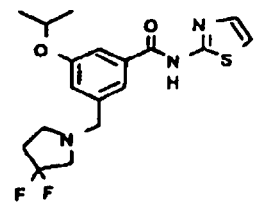
ES 2 285 341 T3

					(1H, s), 7,76 (1H, s), 12,64 (1H, br s).	
5						
10	133 (ejemplo de referencia)		2a (f)	359,43	357,39	δ_H (300 MHz, DMSO-d ₆) 4,55 (2H, d), 5,23 (2H, s), 7,23 (4H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (2H, m), 7,68 (2H, m), 12,56 (1H, br s).
15						
20						
25	134 (ejemplo de referencia)		3	474,48	472,47	
30						
35	135 (ejemplo de referencia)		3	460,46	458,43	
40						
45	136 (ejemplo de referencia)		3	458,48	456,47	
50						
55	137 (ejemplo de referencia)		3	472,51	470,49	
60						
65	138 (ejemplo de referencia)		3	488,51	486,52	

ES 2 285 341 T3

5	139 (ejemplo de referencia)		3	486,49	484,47	
10	140 (ejemplo de referencia)		3	486,50	484,49	
15	141 (ejemplo de referencia)		3	444,45	442,41	
20	142 (ejemplo de referencia)		21 1	441,43	439,42	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 2,82 (3H, s), 3,49 (8H, m), 4,54 (1H, d), 5,24 (3 H, m), 7,30 (3H, m), 7,45 (2H, m), 7,59 (2H, m), 7,81 (2H, m), 12,65 (1H, br s).
25	143 (ejemplo de referencia)		21	505,45	503,38	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 3,15 (2H, m), 3,45 (2H, m), 4,25 (4H, m), 4,52 (1H, d), 5,25 (3H, m), 7,27 (3H, m), 7,45 (1H, m), 7,62 (3H, m), 7,90 (3H, m), 8,16 (1H, s), 8,42
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 285 341 T3

5					(1H, s), 12,70 (1H, br s).
10	144 (ejemplo de referencia)		21	521,43	δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 3,33 (8H, m), 4,52 (1H, d), 5,27 (3H, m), 7,03 (5H, m), 7,28 (3H, m), 7,45 (1H, m), 7,65 (3H, m), 7,89 (1H, m), 9,20 (1H, br s), 12,69 (1H, br s).
15					
20					
25					
30	145		21	361,50	359,46 δ_{H} (300 MHz, CDCl $_3$) 1,36 (6H, d), 2,56 (4H, m), 3,04 (4H, m), 3,53 (2H, s), 4,61 (1H, hept.), 6,95 (1H, d), 7,07 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,44 (2H, m).
35					
40					
45					
50	146		21	382,12	380,13 3 RMN ^1H δ (CDCl $_3$): 1,37 (d, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 2H).
55					
60					
65					

ES 2 285 341 T3

147		21	396,45	394,4	RMN ¹ H δ (CDCl ₃): 1,37 (d, 6H), 1,95 (m, 4H), 2,5 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,6 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,6 (m, 1H).
148		1b (HAT U)	382,12	380,13	RMN ¹ H δ (CDCl ₃): 1,37 (d, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 2H).
149 (ejemplo de refe- rencia)		1b (HAT U)	403,39	401,36	δ _H (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,09 (3H, s), 3,26 (2H, t), 4,30 (2H, t), 5,08 (2H, s), 6,98 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,35 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,64 (2H, brs), 12,62 (1H, br s).

ES 2 285 341 T3

5 10	150 (ejemplo de referencia)		2a (g)	361,41	359,38	
15	151		3	432,40	430,37	
20	152		3	476,48	474,47	
25	153		3	472,48	470,45	
30	154		3	462,45	460,43	
35	155 (ejemplo de referencia)		21	462,41	460,38	
40	156 (ejemplo de referencia)		21	521,42	519,40	
45	157 (ejemplo de referencia)		21	507,48		
50	158		21	453,52	451,49	RMN ¹ H δ (CDCl ₃): 1,35 (d, 6H), 2,5 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,65 (m, 1H),

65

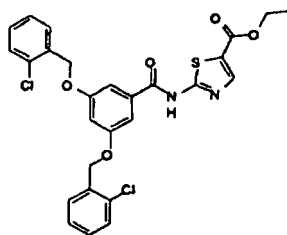
ES 2 285 341 T3

					6,3 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,1 (d, 1H).
159		21	461,49	459,48	
160		1b (HAT U) (h)	453,44	451,40	
161 (ejemplo de refe- rencia)		1b (HAT U) (h)	406,40		
162		21 (i)	467,50	465,49	
163		21 (i)	506,47	504,46	
164		21 (i)	505,46	503,43	
165		21 (i)	541,39	539,35	
166		21	429,54	427,51	

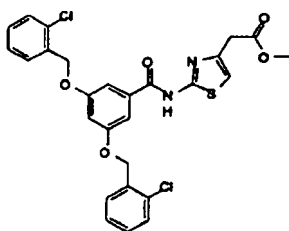
ES 2 285 341 T3

Notas:

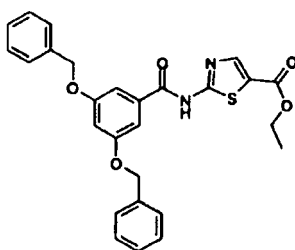
- 5 * Los productos finales se prepararon mediante el método de hidrólisis 2a; los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1).
- 10 ** Los productos finales se prepararon mediante el método de aminación reductora, método 6; los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1) e hidrólisis (Ruta 2a).
- 15 *** Los productos finales se prepararon mediante hidrólisis (Ruta 2a) o acoplamiento de cloruro de ácido (Ruta 1); los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1).
- **** Para los Ejemplos II₂, II₇, II₈, II₁₅ y II₂₆, los ésteres intermedios se prepararon mediante la Ruta 1:



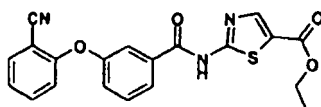
25 RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,3 (3H, t); 4,3 (2H, q); 5,25 (4H, s); 7,0 (1H, t); 7,4 (6H, m); 7,5 (6H, m); 7,6 (2H, m); 8,2 (1H, s).



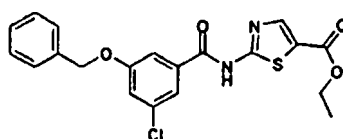
Ejemplificado como Ejemplo II₃.



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



no caracterizado.



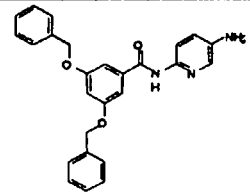
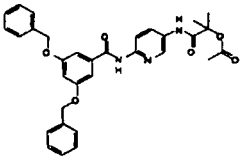
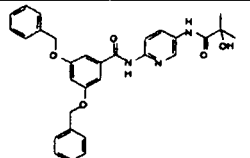
MH⁺ = 389, 391

M-H = 387, 389

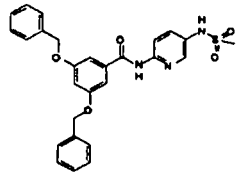
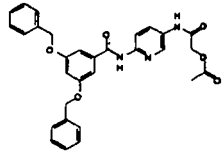
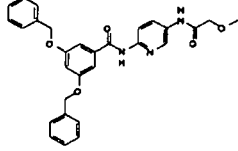
ES 2 285 341 T3

Ejemplo JJ

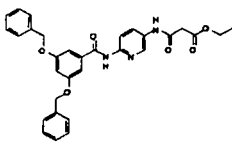
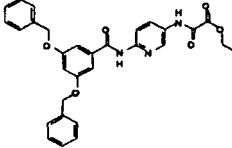
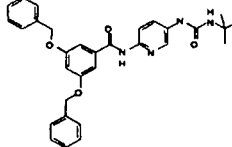
Mediante métodos análogos a los arriba descritos se prepararon también los compuestos siguientes, números de Ejemplo JJ₁ a JJ₅₇.

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

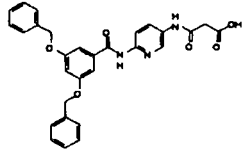
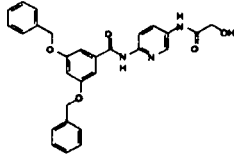
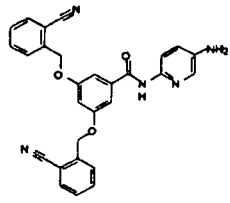
ES 2 285 341 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>4 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>8</p>		<p>502,49</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,02 (s, 3H), 5,17 (s, 4H), 6,86 (s, 1H), 7,29 a 7,58 (m, 12H), 7,70 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>5 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>8</p>	<p>526,41</p>	<p>524,45</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 2,13 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 5,18 (s, 4H), 6,84 (s, 1H), 7,27 a 7,48 (m, 12H), 7,96 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>6 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>8</p>	<p>498,55</p>	<p>496,55</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,39 (s, 3H), 4,01 (s, 1H), 5,18, (s, 4H), 6,85 (s, 1H), 7,28 a 7,50 (m, 12H), 8,07 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).</p>

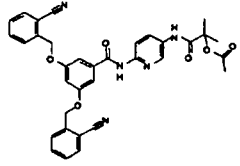
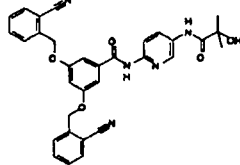
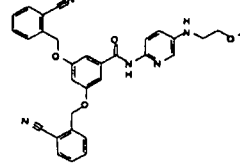
ES 2 285 341 T3

<p>7 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>8</p>	<p>540,58</p>	<p>538,63</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,20 (t, 3H), 3,47 (s, 2H), 4,11 (q, 2H), 5,17 (s, 4H), 6,83 (s, 1H), 7,28 a 7,48 (m, 12H), 7,95 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).</p>
<p>8 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>8</p>	<p>526,53</p>	<p>524,61</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,30 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 5,17 (s, 4H), 6,86 (s, 1H), 7,28 a 7,50 (m, 12H), 8,14 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 10,97 (s, 1H).</p>
<p>9 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>10</p>	<p>525,61</p>	<p>523,66</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 1,30 (s, 9H), 5,18 (s, 4H), 6,09 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,32- 7,50 (m, 12H), 7,78 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (s,</p>

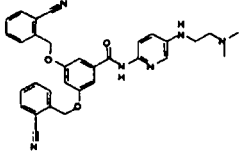
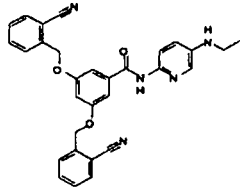
ES 2 285 341 T3

					1H), 10,65 (s, 1H).
5					
10	10 (ejemplo de referencia)		9	512,4	RMN 1H δ (d6-DMSO): 3,41 (s, 2H), 5,17 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,29 a 7,54 (m, 12H), 8,03 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).
15					
20					
25	11 (ejemplo de referencia)		9	484,4	RMN 1H δ (d6-DMSO): 4,04 (s, 2H), 5,20 (s, 4H), 6,89 (s, 1H), 7,30 a 7,51 (m, 12H), 8,12 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 11,00 (s, 1H).
30					
35					
40					
45	12 (ejemplo de referencia)		7	476,36	RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,14 (s, 2H), 5,32 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,80 (m, 6H), 7,90 (d, 2H), 10,38 (s, 1H) + 0,1
50					
55					
60					
65					

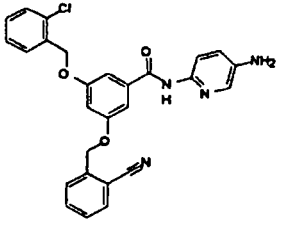
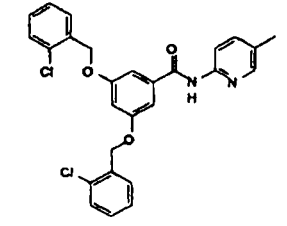
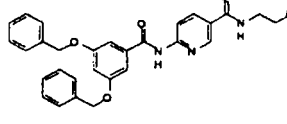
ES 2 285 341 T3

<p>5 10 15 20 25</p> <p>13 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>8</p>	<p>604,29 , 602,3</p>	<p>EtOAc</p>	<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,55 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 5,33 (s, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,73 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 7,98 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).</p>
<p>30 35 40 45 50</p> <p>14 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>9</p>	<p>562,28</p>	<p>560,27</p>	<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,34 (s, 6H), 5,32 (s, 4H), 6,97 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).</p>
<p>55 60 65</p> <p>15 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>11</p>	<p>534,41</p>		<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 3,22 (t, 2H), 3,28 (2, 3H), 3,50 (t, 2H), 5,31 (s, 4H), 6,92 (s, 1H), 7,12</p>

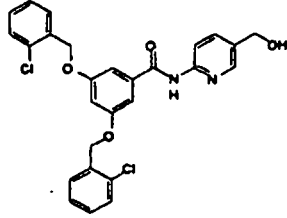
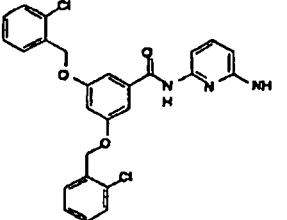
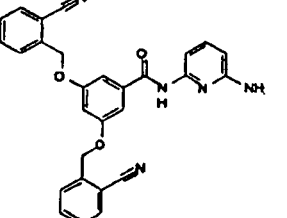
ES 2 285 341 T3

5 10				<p>(dd, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (m, 5H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 10,49 (br s, 1H).</p>
15 20 25 30 35 40	<p>16 (ejem- plo de referen- cia)</p> 	11	547,86	<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 2,20 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 5,32 (s, 4H), 5,51 (br s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,74 (m, 5H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 10,41 (s, 1H), y 2H en DMSO o en agua.</p>
45 50 55 60 65	<p>17 (ejem- plo de referen- cia)</p> 	11	504,54	<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 1,15 (t, 3H), 3,06 (cuartete, 2H), 5,32 (s, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,73 (m, 5H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 10,41 (s,</p>

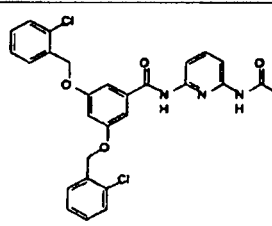
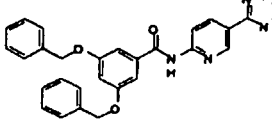
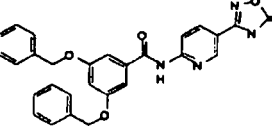
ES 2 285 341 T3

<p>5 18 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>12</p>	<p>485,5</p>	<p>483,5</p>	<p>1H).</p> <p>RMN 1H δ (d6-DMSO):</p> <p>5,13 (s, 2H),</p> <p>5,18 (s, 2H),</p> <p>5,31 (s, 1H),</p> <p>6,88 (s, 1H),</p> <p>7,00 (dd, 1H),</p> <p>7,32 (s, 2H),</p> <p>7,40 (m, 3H),</p> <p>7,50 (s, 1H),</p> <p>7,58 (m, 1H),</p> <p>7,74 (m, 3H),</p> <p>7,80 (d, 1H),</p> <p>7,90 (d, 1H),</p> <p>10,33 (s, 1H).</p>
<p>30 19 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>	<p>493, 495</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO):</p> <p>2,35 (3H, s);</p> <p>5,31 (4H, s);</p> <p>6,98 (1H, t);</p> <p>7,43-7,48 (6H, m);</p> <p>7,58-7,61 (2H, m);</p> <p>7,65-7,71 (3H, m);</p> <p>8,14 (1H, d);</p> <p>8,29 (1H, s);</p> <p>10,84 (1H, s).</p>
<p>50 20 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>13</p>	<p>525</p>		<p>RMN 1H δ (d6-DMSO):</p> <p>3,10 (2H, m);</p> <p>3,30 (6H, s);</p> <p>3,60 (2H, m);</p> <p>5,19 (4H, s);</p> <p>6,89 (1H, s);</p> <p>7,31-7,48 (12H, m);</p> <p>8,29 (2H, m);</p>

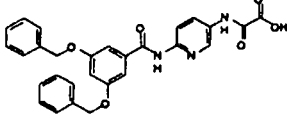
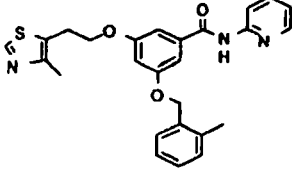
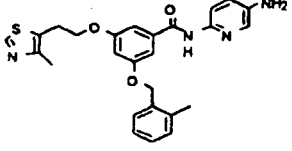
ES 2 285 341 T3

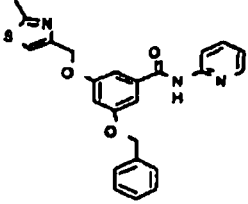
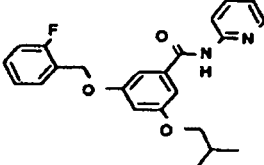
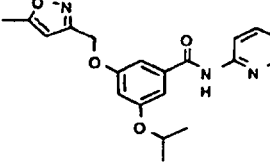
				<p>8,92 (1H, s); 11,05 (1H, s).</p>
<p>21 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>14</p>	<p>509</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 4,5 (1H, d); 5,25 (s, 4H), 6,9 (s, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,8 (br s, 1H).</p>
<p>22 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>	<p>494/49 6</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 5,65 (2H, s); 6,23 (1H, d); 6,85 (1H, s); 7,05-7,15 (3H, m); 7,18-7,22 (5H, m); 7,45 (2H, m); 7,58-7,62 (2H, m); 10,16 (1H, br s).</p>
<p>23 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>	<p>476</p>	<p>RMN 1H δ (d6-DMSO): 5,25 (4H, s); 5,75 (2H, s); 6,22 (1H, d); 6,90 (1H, s); 7,25-7,41 (4H, m); 7,50-7,60 (2H, m); 7,70-7,80 (4H, m); 7,90 (2H, d); 10,19</p>

ES 2 285 341 T3

<p>5 24 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>15</p>	<p>536/53 8</p>		<p>(1H, br s). RMN 1H δ (d6- DMSO): 3,25 (3H, s); 5,20 (4H, s); 6,9 (1H, t); 7,25 (2H, d); 7,35- 7,40 (4H,m); 7,4-7,55 (2H, m); 7,58-7,63 (2H, m); 7,68- 7,72 (1H, m); 7,75-7,80 (2H, br s); 10,36 (1H, br s).</p>
<p>30 25 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>16</p>	<p>479</p>	<p>477</p>	<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,19 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,26- 7,48 (12H, m); 8,40 (1H, d); 8,46 (1H, dd); 9,04 (1H, s); 11,13 (1H, br s).</p>
<p>45 26 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>17</p>	<p>495</p>	<p>493</p>	<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,19 (4H, s); 6,87 (1H, s); 7,28- 7,46 (12H, m); 8,21 (1H, dd); 8,38 (1H, d); 8,79 (1H, s); 11,14 (1H, br s).</p>

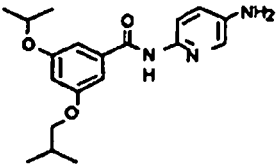
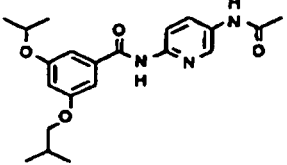
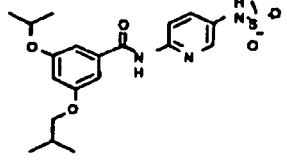
ES 2 285 341 T3

<p>27 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>18</p>	<p>498</p>	<p>RMN ¹H δ (d₆- DMSO): 5,18 (4H, s); 6,88 (1H, s); 7,30- 7,50 (12H, m); 8,17 (2H, s); 8,79 (1H, s); 10,79 (1H, s); 10,93 (1H, br s).</p>
<p>28 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>	<p>460</p>	<p>RMN ¹H δ (d₆- DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,11- 7,24 (br m, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,74 (br s, 1H).</p>
<p>29 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>7</p>	<p>475</p>	<p>RMN ¹H δ (d₆- DMSO): 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 5,11 (s, 4H), 6,72 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,15- 7,28 (br m,</p>

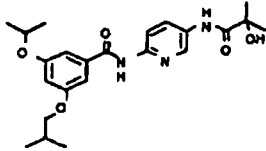
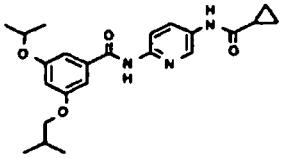
				<p>5H), 7,41 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 10,29 (br s, 1H).</p>
<p>30 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1</p>		<p>RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 2,66 (s, 3H), 5,15 (s, 4H), 6,88 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,39-7,47 (br m, 7H), 7,52 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 10,72 (br s, 1H).</p>
<p>31 (ejemplo de referencia)</p>		<p>1b</p>	<p>395</p>	
<p>32</p>		<p>1</p>		<p>RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,28 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 4,72 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,72 (br s, 1H).</p>

5 10 15 20 25	33 (ejemplo de referencia)		1			RMN ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 1,27 (d, 6H), 4,71 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,73 (t, 1H), 7,12-7,29 (br m, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,35 (m, 1H), 10,72 (br s, 1H).
30	34 (ejemplo de referencia)		1b	311		
35 40	35 (ejemplo de referencia)		1b	451		
45	36		1b	398		
50 55 60 65	37 (ejemplo de referencia)		1	374	372	RMN ¹ H δ (d ₆ -DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,60 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,67 (ap t, 1H), 7,17 (ap d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (dd,

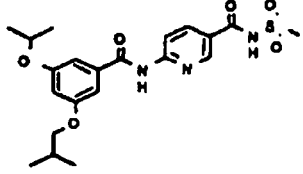
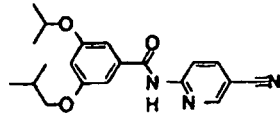
ES 2 285 341 T3

				<p>1H), 9,20 (d, 1H), 11,43 (bs, 1H).</p>
<p>38 (ejemplo de referencia)</p>		<p>7b</p>	<p>344</p>	<p>RMN ¹H δ (d6-DMSO): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,00 (m, 1H), 3,78 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,58 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,1 (ap d, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H), 10,24 (bs, 1H)</p>
<p>39 (ejemplo de referencia)</p>		<p>15</p>	<p>386</p>	<p>RMN ¹H δ (d6-DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,61 (ap t, 1H), 7,14 (ap d, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,59 (ap d, 1H), 10,07 (bs, 1H).</p>
<p>40 (ejemplo de referencia)</p>		<p>15</p>	<p>422</p>	<p>420</p> <p>RMN ¹H δ (d6-DMSO): 0,97 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,03 (m, 1H), 3,01</p>

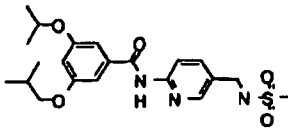
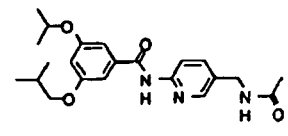
ES 2 285 341 T3

				<p>(s, 3H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,63 (ap t, 1H), 7,14 (ap d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,34 (ap d, 1H), (9,83, s, 1H), 10,81 (bs, 1H).</p>
<p>41 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>9</p>	<p>M+H 430 M- H 428</p>	<p>RMN ¹H δ (d₆- DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 1,35 (s, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,79 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 8,06- 8,15 (m, 2H), 8,76 (ap d, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,65 (bs, 1H).</p>
<p>42 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>15</p>	<p>412 (M+HCO OH)⁺ 456</p>	<p>RMN ¹H δ (d₆- DMSO): 0,79- 0,82 (m, 4H), 0,98 (d, 6H), 1,26 (d, 6H), 1,77 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 4,70 (h, 1H), 6,11 (ap t, 1H), 7,14 (ap</p>

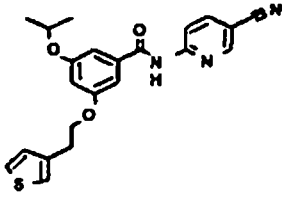
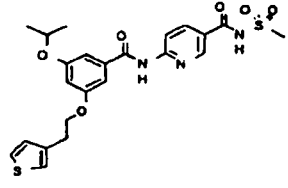
ES 2 285 341 T3

				<p>d, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,62 (ap d, 1H), 10,33 (bs, 1H), 10,64 (bs, 1H).</p>
<p>43 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>27</p>	<p>M+H 450 M- H 448</p>	<p>RMN ¹H δ (d₆- DMSO): 0,98 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,80 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,65 (ap t, 1H), 7,17 (s, 2H), 8,27-8,35 (m, 2H), 8,91 (m, 1H), 11,13 (bs, 1H).</p>
<p>44 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1c</p>	<p>352</p>	<p>δ_i (300 MHz, DMSO-d₆) 0,94- 1,02 (6H, d); 1,24-1,34 (6H, d); 1095-2,10 (1H, m); 3,76- 3,84 (2H, d); 4,64-4,77 (1H, m); 6,64-6,70 (1H, m); 7,14- 7,17 (2H, m); 8,25-8,36 (2H, m); 8,85 (1H, m); 11,21 (1H, s).</p>

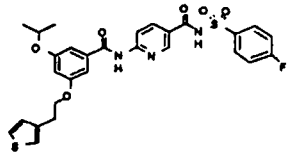
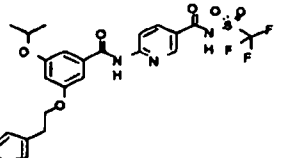
ES 2 285 341 T3

<p>5 10 15 20 25 30 35</p> <p>45 (ejemplo de referencia)</p>		<p>8 (a) 7c</p>		<p>δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 0,94-1,03 (6H, d); 1,26-1,30 (6H, d); 1,95-2,08 (1H, m); 2,90 (3H, s); 3,75-3,84 (2H, d); 4,04-4,26 (2H, d + H₂O); 4,65-4,77 (1H, m); 6,64 (1H, m); 7,15 (2H, m); 7,50-7,62 (1H, ancho t); 7,80-7,90 (1H, d de m); 8,08-8,16 (1H, app d); 8,35 (1H, m); 10,84 (1H, m).</p>
<p>40 45 50 55 60 65</p> <p>46 (ejemplo de referencia)</p>		<p>8 (a) 7c</p>		<p>δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 0,94-1,02 (6H, d); 1,24-1,30 (6H, d); 1,84 (3H, s); 1,95-2,07 (1H, m); 3,75-3,83 (2H, d), 4,18-4,27 (2H, d); 4,64-4,76 (1H, m); 6,62 (1H, m); 7,15 (2H, m); 7,63-7,73 (1H, app d de m); 8,05-8,13 (1H, app</p>

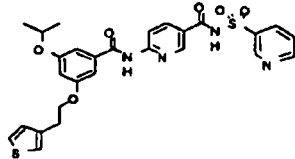
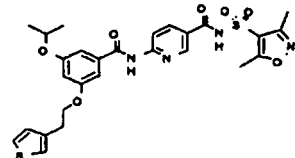
ES 2 285 341 T3

				<p>d); 8,27 (1H, s); 8,30-8,38 (1H, app ancho t); 10,69 (1H, s).</p>
<p>46a</p>		<p>1a</p>	<p>408</p>	<p>406</p> <p>δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 1,26 (d, 6H), 3,05 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,72 (sept., 1H), 6,68 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 11,23 (bs, 1H).</p>
<p>47</p>		<p>27</p>	<p>504</p>	<p>δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 1,27 (d, 6H), 3,06 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept., 1H), 6,68 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H),</p>

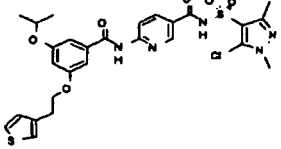
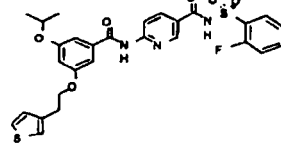
ES 2 285 341 T3

				<p>11,14 (bs, 1H),</p>
<p>5 10 15 20 25 30</p>	<p>48</p> 	<p>27</p>	<p>584</p>	<p>582</p> <p>δ_H (300 MHz, DMSO-d_6)</p> <p>1,25 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,69 (sept., 1H), 6,67 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 8,07 (dd, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 11,13 (bs, 1H).</p>
<p>35 40 45 50 55 60</p>	<p>49</p> 	<p>27</p>	<p>556</p>	<p>δ_H (300 MHz, DMSO-d_6)</p> <p>1,27 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,71 (sept., 1H), 6,64 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,82 (d, 1H), 10,93 (bs, 1H).</p>

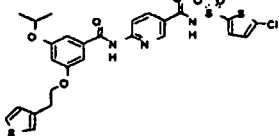
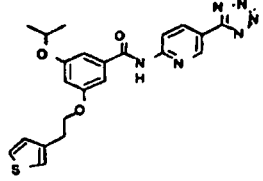
ES 2 285 341 T3

50		27	567		δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,70 (sept., 1H), 6,64 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 8,16 (m, 3H), 8,62 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,90 (bs, 1H).
51		27	585	583	δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,27 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 4,73 (t, 2H), 4,73 (sept., 1H), 6,69 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 11,10 (bs, 1H).

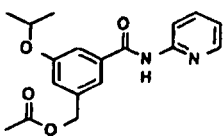
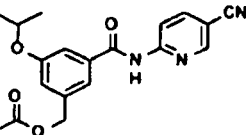
ES 2 285 341 T3

<p>52</p>		<p>27</p>	<p>618/620 (1xCl)</p>	<p>616/618 (1xCl)</p>	<p>δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 1,28 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept., 1H), 6,68 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 11,15 (bs, 1H).</p>
<p>53</p>		<p>27</p>	<p>584</p>		<p>δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,70 (sept., 1H), 6,66 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,96 (dt, 1H), 8,822 (s, 2H), 8,86 (s, 1H),</p>

ES 2 285 341 T3

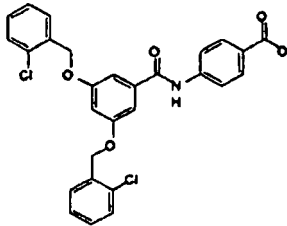
					11,08 (bs, 1H).	
5	54		27	606	604	δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 1,26 (d, 6H), 3,04 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,71 (sept., 1H), 6,64 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,83 (t, 1H), 10,87 (bs, 1H).
10						
15						
20						
25						
30						
35	55		16	451	449	δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 1,28 (d, 6H), 3,06 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,72 (sept., 1H), 6,65 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,81 (bs, 1H).
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 285 341 T3

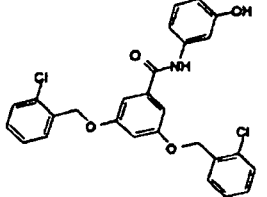
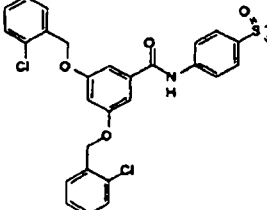
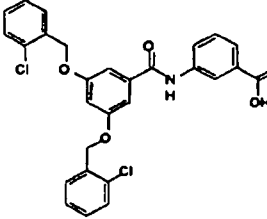
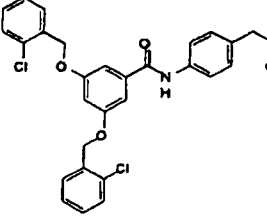
56 (ejemplo de referencia)		1a	329,48	327,46	
57 (ejemplo de referencia)		1a	354,46	352,43	
<p>Notas:</p> <p>* Los productos finales se prepararon mediante el método de hidrólisis 2a; los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1).</p> <p>** Los productos finales se prepararon mediante el método de aminación reductora, método 6; los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1) e hidrólisis (Ruta 2a).</p> <p>*** Los productos finales se prepararon mediante hidrólisis (Ruta 2a) o acoplamiento de cloruro de ácido (Ruta 1); los materiales de partida requeridos se prepararon de acuerdo con la metodología genérica de alquilación, seguida de acoplamiento (Ruta 1).</p>					

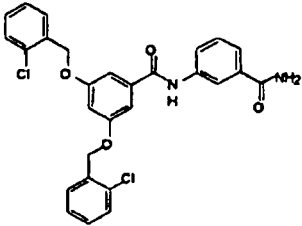
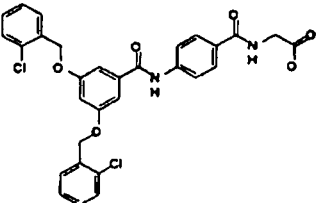
Ejemplo KK

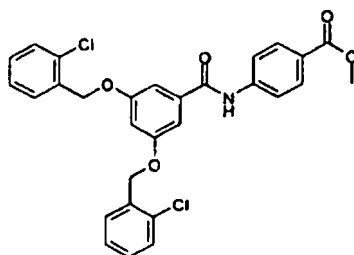
Mediante métodos análogos a los arriba descritos se prepararon también los compuestos siguientes, números de Ejemplo KK₁ a KK₇.

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

ES 2 285 341 T3

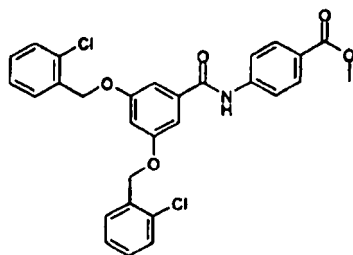
					<p>s); 7,30-7,5 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 7,8-8,0 (4H, s).</p>
<p>2 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>	<p>494</p>		<p>Sin datos</p>
<p>3 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>1</p>		<p>556/558</p>	<p>RMN no es correcto</p>
<p>4 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>2b</p>	<p>522</p>		<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,25 (2H, s); 7,35-7,55 (7H, m); 7,6-7,7 (3H,m); 8,05 (1H, d); 8,4 (1H, s); 10,3 (1H, br s); 12,9 (1H, br s).</p>
<p>5 (ejem- plo de referen- cia)</p>		<p>2b</p>	<p>536</p>	<p>534</p>	<p>RMN 1H δ (d6- DMSO): 3,4 (2H, s); 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, s); 7,2 (4H,</p>

5					m); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6-7,7 (4H, m); 10,1 (1H, br s).
10					
15	6 (ejemplo de referencia)		1	519	RMN 1H δ (d ₆ -DMSO): 5,2 (4H, s); 6,95 (1H, m); 7,25 (2H, m); 7,4 (5H, m); 7,5 (2H, m); 7,55-7,65 (4H, m); 7,9 (2H, m); 8,2 (1H, s); 10,3 (1H, br s).
20					
25					
30					
35					
40	7 (ejemplo de referencia)		1	577	Espectro muy malo
45	* Para los Ejemplos KK ₁ y KK ₅ , los ésteres intermedios se prepararon mediante la Ruta 1:				



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

ES 2 285 341 T3



RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,2 (3H, t); 3,6 (2H, s); 4,1 (2H, q); 5,25 (4H, s); 6,95 (1H, t); 7,2 (4H, m); 7,4 (4H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (2H, m); 7,7 (2H, m); 10,15 (1H, br s).

Ejemplo LL

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

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

Ejemplo MM

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

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

*Aspectos biológicos**Ensayos*

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

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

Ensayo de proximidad de centelleo de GLK/GLKRP

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 285 341 T3

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

Producción de GLK recombinante y GLKRP

10 *Preparación de ARNm*

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

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

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

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

25 *Clonación en vectores Bluescript II*

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

Transformaciones

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

Expresión

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

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

Biotinilación de GLK

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

ES 2 285 341 T3

Composiciones farmacéuticas

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

	(a) <u>Comprimido I</u>		<u>mg/comprimido</u>
10	Compuesto X		100
	Lactosa Ph. Eur		182,75
	Croscarmelosa sódica		12,0
15	Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)		2,25
	Estearato de magnesio		3,0
20			
	(b) <u>Comprimido II</u>		<u>mg/comprimido</u>
	Compuesto X		50
25	Lactosa Ph. Eur		223,75
	Croscarmelosa sódica		6,0
	Almidón de maíz		15,0
30	Polivinilpirrolidona (pasta al 5% p/v)		2,25
	Estearato de magnesio		3,0
35			
	(c) <u>Comprimido III</u>		<u>mg/comprimido</u>
40	Compuesto X		1,0
	Lactosa Ph. Eur		93,25
	Croscarmelosa sódica		4,0
45	Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)		0,75
	Estearato de magnesio		1,0
50			
	(d) <u>Cápsula</u>		<u>mg/cápsula</u>
	Compuesto X		10
55	Lactosa Ph. Eur		488,5
	Magnesio		1,5
60			
65			

ES 2 285 341 T3

5	(e) <u>Inyección I</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
	Compuesto X	5,0% p/v
	Solución 1M de hidróxido de sodio	15,0% v/v
	Ácido clorhídrico 0,1 M (para ajustar el pH a 7,6)	
10	Polietilenglicol 400	4,5% p/v
	Agua para inyección hasta 100%	
15	(f) <u>Inyección II</u>	<u>(10 mg/ml)</u>
	Compuesto X	1,0% p/v
	Fosfato de sodio BP	3,6% p/v
20	Solución 0,1 M de hidróxido de sodio	15,0% v/v
	Agua para inyección hasta 100%	
25	(g) <u>Inyección III</u>	<u>(1 mg/ml, tamponada a pH 6)</u>
	Compuesto X	0,1% p/v
30	Fosfato de sodio BP	2,26% p/v
	Ácido cítrico	0,38% p/v
35	Polietilenglicol 400	3,5% p/v
	Agua para inyección hasta 100%	
40	(h) <u>Aerosol I</u>	<u>mg/ml</u>
	Compuesto X	10,0
	Trioleato de sorbitán	13,5
45	Triclorofluorometano	910,0
	Diclorodifluorometano	490,0
50	(i) <u>Aerosol II</u>	<u>mg/ml</u>
	Compuesto X	0,2
55	Trioleato de sorbitán	0,27
	Triclorofluorometano	70,0
	Diclorodifluorometano	280,0
60	Diclorotetrafluoroetano	1094,0

65

ES 2 285 341 T3

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

Nota

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

Referencias

- 1 Printz, R. L., Magnuson, M. A. y Granner; D. K. (1993) *Annual Review of Nutrition* **13**, 463-96
- 2 DeFronzo, R. A. (1988) *Diabetes* **37**, 667-87
- 3 Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. y Passa, P. (1993) *New England Journal of Medicine* **328**, 697-702
- 4 Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. y Polonsky, K. S. (1996) *Annual Review of Physiology* **58**, 171-86
- 5 Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. y Shulman, G. I. (1996) *Journal of Clinical Investigation* **98**, 1755-61
- 6 Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Muñoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. y Barbetti, F. (2002) *Diabetes* **51**, 1240-6
- 7 Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C. A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M. y Herold, K. C. (1998) *New England Journal of Medicine* **338**, 226-30
- 8 Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. y Dohm, G. L. (1995) *Hormone & Metabolic Research* **27**, 19-22

ES 2 285 341 T3

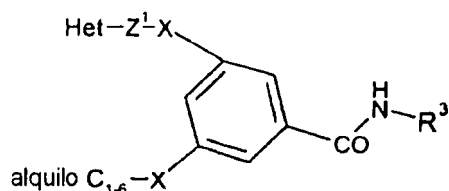
- 9 Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. y Connelly, S. (2001) *Diabetes* **50**, 2287-95
- 5 10 Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A. y Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes* **50**, 622-9
- 11 Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. y Valera, A. (1996) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **93**, 7225-30
- 10 12 Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. y Guinovart, J. J. (1999) *Journal of Biological Chemistry* **274**, 31833-8
- 13 Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. y Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes Care* **24**, 1882-7
- 15 14 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. y Blazquez, E. (2002) *Journal of Neurochemistry* **80**, 45-53
- 15 Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. y Levin, B. E. (2000) *Diabetes* **49**, 693-700
- 20 16 Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. y Blazquez, E. (2000) *Journal of Neurochemistry* **74**, 1848-57
- 17 Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. y Mobbs, C. V. (1999) *Diabetes* **48**, 1763-1772
- 25 18 Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg, H. y Pipeleers, D. G. (2001) *Diabetes* **50**, 1-11
- 19 Levin, B. E. (2001) *International Journal of Obesity* **25**
- 20 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. y Blazquez, E. (1996) *Journal of Neurochemistry* **66**, 920-7
- 30 21 Mobbs, C. V., Kow, L. M. y Yang, X. J. (2001) *American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism* **281**, E649-54
- 35 22 Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. y Routh, V. H. (1999) *American Journal of Physiology* **276**, R1223-31
- 23 Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. y Ashford, M. L. (1997) *Nature* **390**, 521-5
- 24 Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. y Ashford, M. L. (2000) *Nature Neuroscience* **3**, 757-8
- 40 25 Levin, B. E. y Dunn-Meynell, A. A. (1997) *Brain Research* **776**, 146-53
- 26 Levin, B. E., Govek, E. K. y Dunn-Meynell, A. A. (1998) *Brain Research* **808**, 317-9
- 45 27 Levin, B. E., Brown, K. L. y Dunn-Meynell, A. A. (1996) *Brain Research* **739**, 293-300
- 28 Rowe, I. C., Boden, P. R. y Ashford, M. L. (1996) *Journal of Physiology* **497**, 365-77
- 50 29 Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. y Shiraishi, T. (1985) *Life Sciences* **37**, 2475-82
- 30 Kurata, K., Fujimoto, K. y Sakata, T. (1989) *Metabolism: Clinical & Experimental* **38**, 46-51
- 55 31 Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. y Fukagawa, K. (1986) *Physiology & Behavior* **37**, 615-20.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IIb), o una sal o solvato del mismo:



Fórmula (IIb)

en la que:

Het es un heterociclilo monocíclico, y los grupos Het y alquilo C₁₋₆ están opcionalmente, de forma independiente, sustituidos con hasta 3 grupos seleccionados de R⁴, y el grupo alquilo C₁₋₆ contiene opcionalmente un doble enlace;

cada X es un enlazador seleccionado independientemente de:

-O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)SO₂-Z-, -SO₂N(R⁶)-Z-, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R⁶)CO-Z-, -CON(R⁶)-Z-, -C(O)N-(R⁶)S(O)₂-Z-, -S(O)₂N(R⁶)C(O)-Z-, -C(O)-Z-, -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z-, -O-Z-N(R⁶)-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-;

cada Z es independientemente un enlace directo, alquilenilo C₂₋₆ o un grupo de la fórmula

$-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{R}^{6a})_2-(\text{CH}_2)_q-$;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, -CH_{3-a}F_a, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -COOH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, OH o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

o R⁵-X¹-, en el que X¹ es independientemente como se define anteriormente en X y R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -CH_{3-a}F_a, fenilo, naftilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₇; y

R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -CH_{3-a}F_a, CN, OH, NH₂, COOH, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

cada Z¹ es, independientemente, un enlace directo, alquilenilo C₂₋₆ o un grupo de la fórmula

$-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{R}^{6a})_2-(\text{CH}_2)_q-$;

R³ es heterociclilo, en el que el átomo en la posición 2 del anillo heterociclilo con relación al grupo amida, al que está unido R³, es un nitrógeno con hibridación sp², y R³ está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos R⁷;

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

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

cada R⁷ se selecciona independientemente de:

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

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

cada a es independientemente 1, 2 ó 3;

ES 2 285 341 T3

p es un número entero entre 0 y 3;

q es un número entero entre 0 y 3;

5 y $p+q < 4$;

con la condición de que

- 10 (i) cuando R^3 sea 2-piridilo y X sea distinto de -Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R^6)-C(O)-Z-O-Z- o -O-Z-N(R^6)-Z-, entonces R^3 no puede estar monosustituído en la posición 5 con un grupo R^7 seleccionado de COOH o C(O)O-alquilo C_{1-6} ;
- (ii) una cadena alquilo no ramificada y no sustituida no puede exceder en longitud de alquilo C_6 ;
- 15 (iii) solamente un grupo X puede ser -NHC(O)- o -C(O)NH-;
- (iv) cuando X se selecciona independientemente de -C(O)NH-, -NHC(O)-, -O-, -S(O₂)NH- o un enlace directo, en el que un grupo X es -NHC(O)- o -C(O)NH-, Het-Z¹ se selecciona de 4,5-dihidro-5-oxo-pirazolilo, tienilo o piridilo, y Het-Z¹ está opcionalmente sustituido con R^4 , entonces R^3 no puede ser tiazol no sustituido, 20 4,5-dihidro-5-oxo-pirazolilo sustituido con triclorofenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno sustituido con etoxicarbonilo o piridilo mono- o disustituido opcionalmente, de forma independiente, con metilo, etoxi o propilcarbonilamino;
- 25 (v) cuando R^3 es 2-piridilo, X es Z o -C(O)-Z-O-Z-, y Z se selecciona de tal modo que X es de ese modo un enlace directo, -(CH₂)₁₋₄-, -CH=CH-Z- o -C(O)O-Z-, entonces R^3 no puede estar mono-sustituido en la posición 5 con un grupo R^7 seleccionado de COOH o C(O)O-alquilo C_{1-6} .

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo, en el que Het se selecciona de isoxazolilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, morfolino, tetrahidrofurano, piperidilo, piperazinilo, 30 tiomorfolino, tetrahidropirano, tienilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, indolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo y piridilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o solvato del mismo, en el que R^3 se selecciona de tiazol, benzotiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirazol, imidazol, pirimidina, oxazol e indol.

35 4. Un compuesto según la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 3, o una sal o solvato del mismo, en el que Z es un enlace directo, -CH₂- o -C(CH₃)₂-.

40 5. Un compuesto según la reivindicación 4, o una sal o solvato del mismo, en el que Z es un enlace directo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato del mismo, en el que Z¹ se selecciona de un enlace directo, -(CH₂)₁₋₂-, y un grupo de la fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-, en la que R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

45 7. Un compuesto según la reivindicación 6, o una sal o solvato del mismo, en el que Z¹ es un enlace directo, -CH₂- o -(CH₂)₂-.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o solvato del mismo, en el que cada X se selecciona independientemente de:

50 -Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R^6)-Z-, -N(R^6)CO-Z-, -CON(R^6)-Z-, -N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-, -SO₂N(R^6)-Z-, -N(R^6)SO₂-Z- o -O-Z-N(R^6)-Z-;

55 9. Un compuesto según la reivindicación 8, o una sal o solvato del mismo, en el que X se selecciona de: -Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R^6)-Z- y -N(R^6)CO-Z-;

10. Un compuesto según la reivindicación 9, o una sal o solvato del mismo, en el que cada X se selecciona de: -CH=CH-Z-, -O-Z- y -C(O)-Z-.

60 11. Un compuesto según la reivindicación 10, o una sal o solvato del mismo, en el que X es -O-Z-.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato del mismo, en el que cada R^4 se selecciona independientemente de halo, CH_{3-a}F_a, OCH_{3-a}F_a, CN, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , COOH, C(O)Oalquilo C_{1-6} , (CH₂)₀₋₃COOH, O(CH₂)₀₋₃COOH, CO-fenilo, CONH₂, CONH-fenilo, SO₂NH₂, SO₂-alquilo C_{1-6} , OH, o fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^5 , en el que R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o C(O)O-alquilo C_{1-6} ;

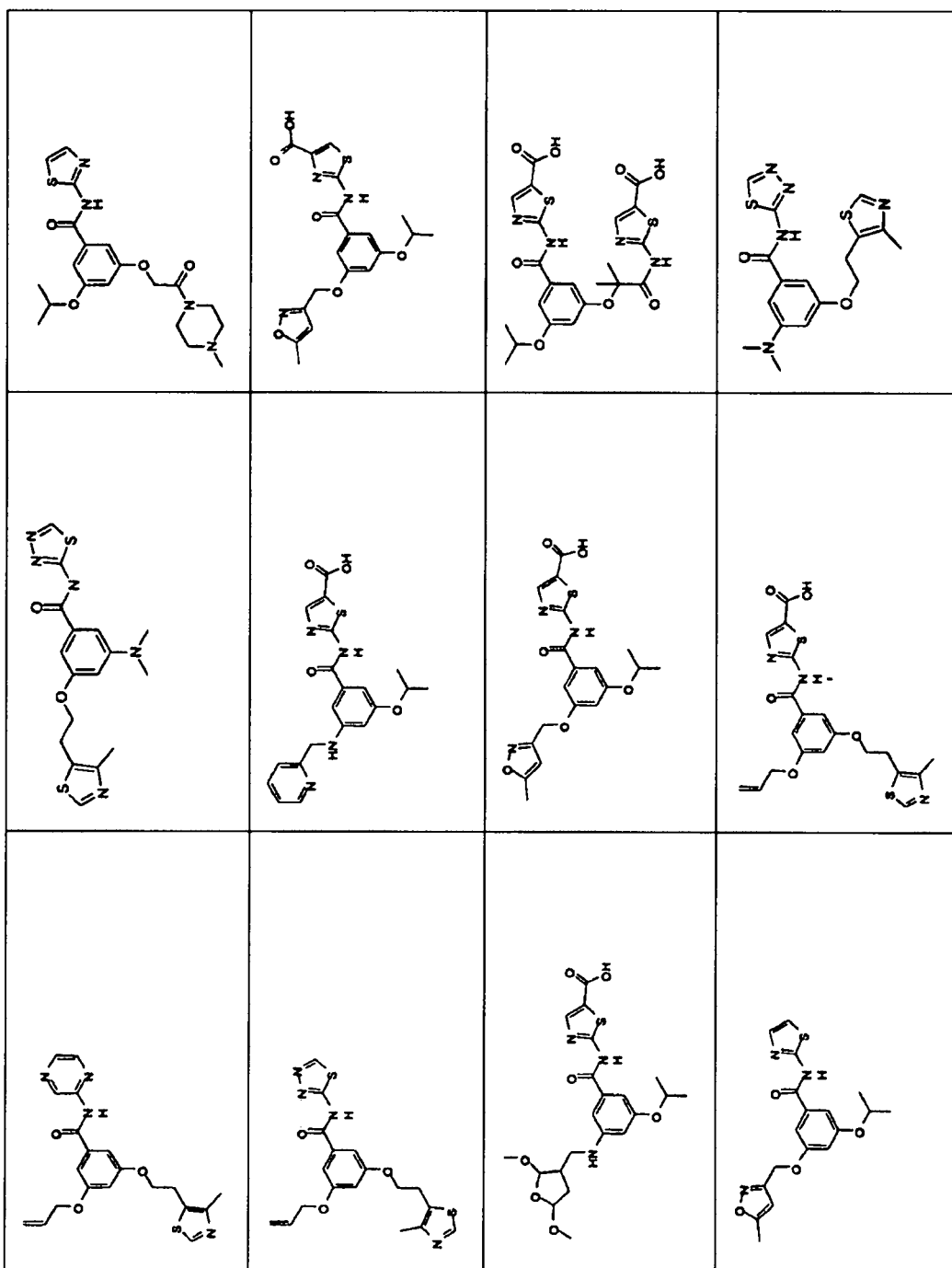
ES 2 285 341 T3

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal o solvato del mismo, en el que R³ no está sustituido, o está sustituido con un grupo R⁷.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o solvato del mismo, en el que cada R⁷ se selecciona independientemente de OH, CN, NH₂, SO₃H, tioxo, halo, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-OH, O-alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄-halo, (CH₂)₀₋₁COOH, (CH₂)₀₋₁C(O)OR⁸, (CH₂)₀₋₁NH(CH₂)₀₋₂R⁸, (CH₂)₀₋₁NHC(O)-(CH₂)₀₋₂R⁸, (CH₂)₀₋₁C(O)NH(CH₂)₀₋₂R⁸, -(CH₂)₀₋₂S(O)₀₋₂R⁸, -(CH₂)₀₋₁N(R⁶)SO₂-R⁸, (CH₂)₀₋₁C(O)N(R⁶)S(O)₂R⁸ o (CH₂)₀₋₁heterociclilo.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo, en el que dicho compuesto se selecciona de:

15



65

5

10

15

20

25

30

35

40

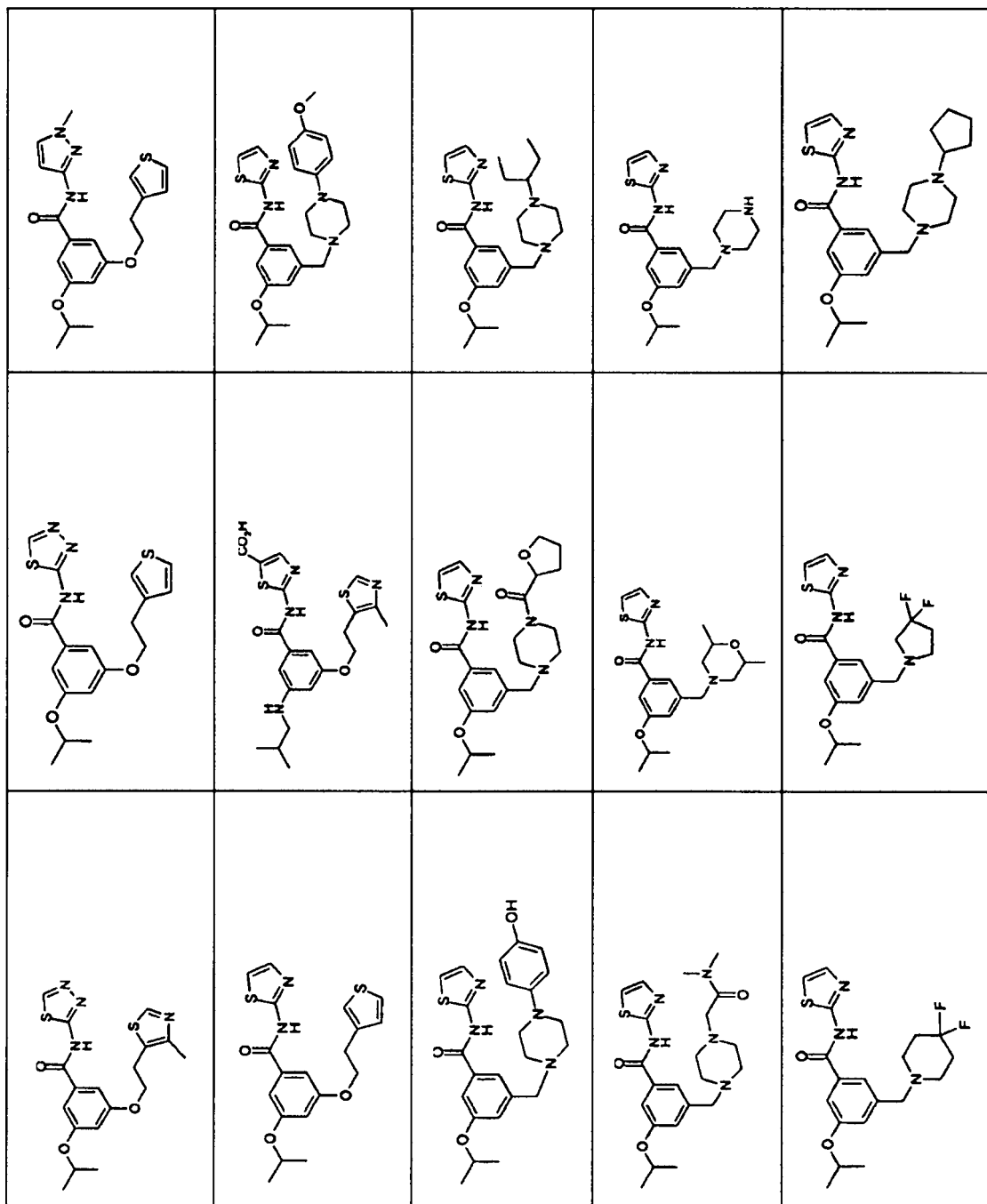
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

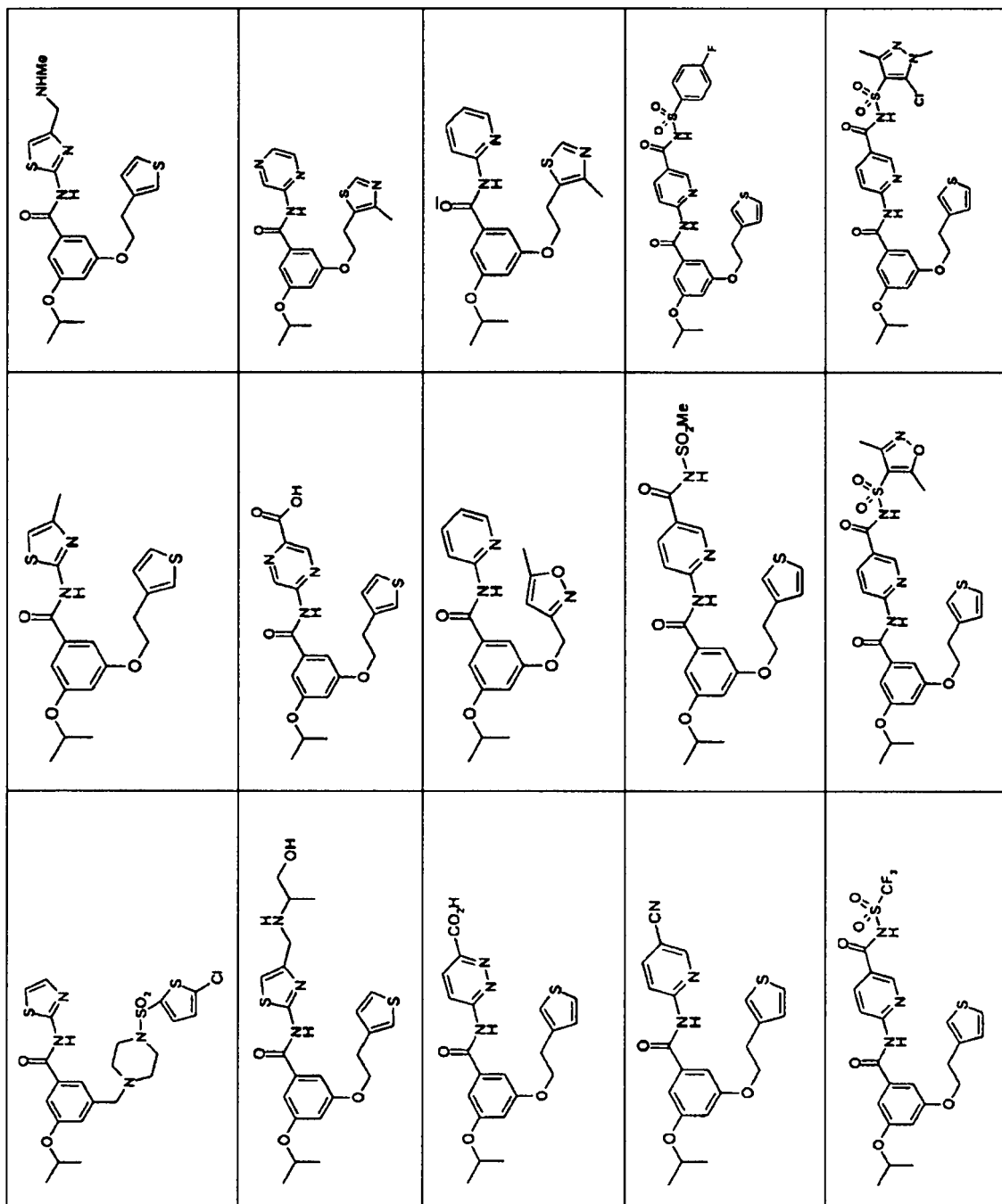
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

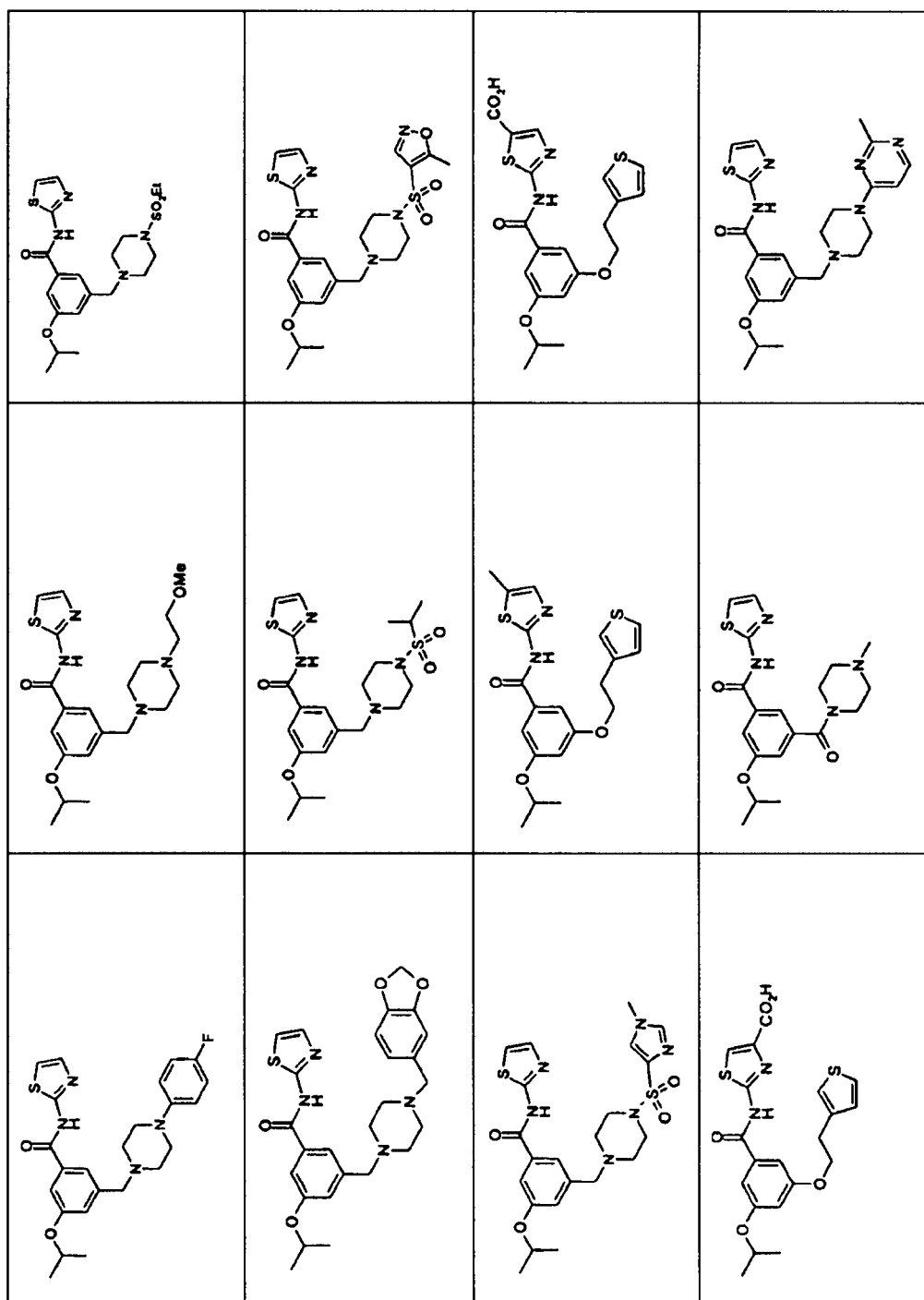
40

45

50

55

60



65

5

10

15

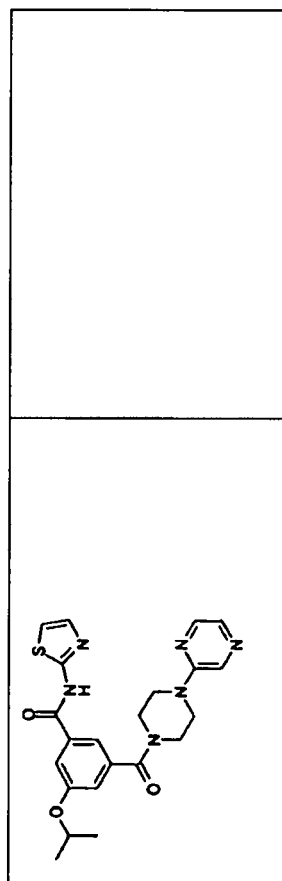
20

25

30

35

40

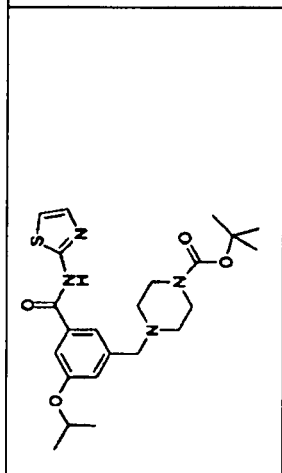


45

50

55

60



65

ES 2 285 341 T3

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal o solvato, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. El uso de un compuesto de Fórmula (Iif), como se define en la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención combinados de diabetes y obesidad.

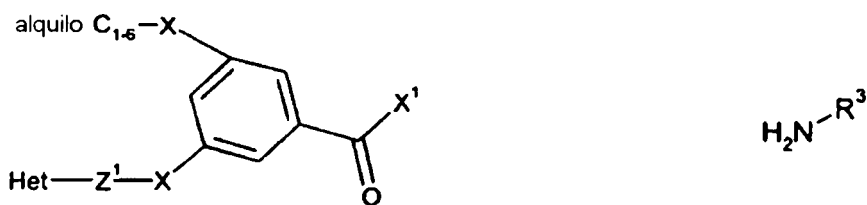
18. Un compuesto de Fórmula (Iif) o una sal o solvato del mismo, como se define en la reivindicación 1, para uso como medicamento.

19. El uso de un compuesto de Fórmula (Iif) según la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por GLK.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Iif) según la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en la preparación de un medicamento para uso del tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por GLK.

21. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (Iif), o una sal o solvato del mismo, como se define en la reivindicación 1, que comprende:

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



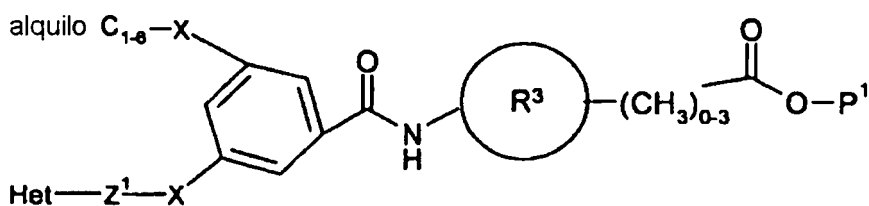
Fórmula (IIIa)

Fórmula (IIIb);

en la que X¹ es un grupo saliente

o

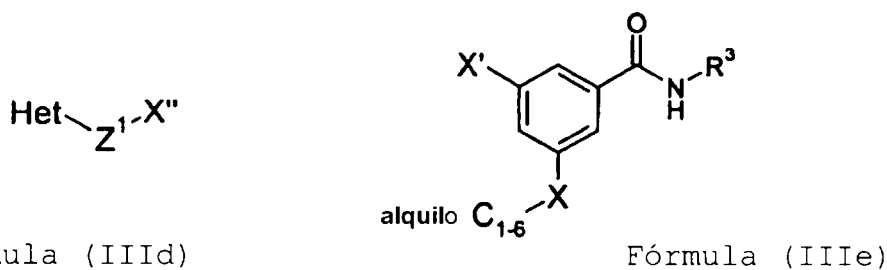
b) para compuestos de Fórmula (Iif) en la que R³ está sustituido con $-(CH_2)_{0-3}CO_2H$, desproteger un compuesto de Fórmula (IIIc),



Fórmula (IIIc)

en la que P¹ es un grupo protector;

c) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IIIId) con un compuesto de Fórmula (IIIe),



Fórmula (IIIId)

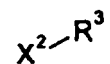
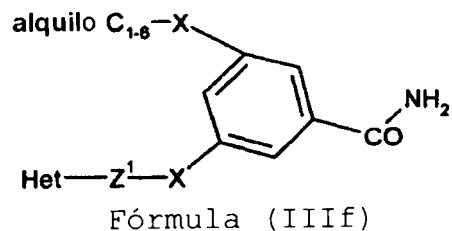
Fórmula (IIIe)

en las que X' y X'' comprenden grupos que, cuando reaccionan juntos, forman el grupo X;

ES 2 285 341 T3

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

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



Fórmula (IIIg)

15 en las que X² es un grupo saliente;

y después, si es necesario:

20 i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);

ii) eliminar cualesquiera grupos protectores;

25 iii) formar una sal o solvato del mismo.

30

35

40

45

50

55

60

65