Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

02-83305

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

02-83305

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** Acidos malonamicos y derivados de los mismos como ligandos de receptor.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07C 233/01, A61K 31/196

71. **SOLICITANTE** Pfizer Products INC.

DOMICILIO Eastern Point Road, Groton, CT. 06340, Estados Unidos de América

74. **APODERADO** Carlos P. Obando

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Septiembre 17, 2002.

20208

(FORMA P-10)

PETITORIO

F 1/385

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 083305 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02083305 00000000 Folios: 385
Fecha (AMD): 2002-09-17 16:53:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE :

[X]	Patente de Invención	[ ]	Patente de Modelo de Utilidad
[ ]	Capítulo I.	[X]	Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, CT 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: New York, Estados Unidos de América.

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500 Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Gary Erik Aspnes; Yuan-Ching Phoebe Chiang; Kimberly Gail Estep

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB01/00317 Fecha Marzo 7, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/72692 Fecha Octubre 4, 2001

(6) Título (54) ACIDOS MALONAMICOS Y DERIVADOS DE LOS MISMOS COMO LIGANDOS DE RECEPTOR TIROIDEO

(7) Clasificación Internacional (51) C07C 233/01 ; A61K 31/196

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	US	Marzo 31, 2000	60/193,618

(9) Comprobante de pago No. 51,157; 36,960 **Fecha** 05-08-02; 07-08-02

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

(10) **ANEXOS**

2

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [ ] Otros

(11) **FIGURA CARATERISTICA**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Bta T.P. 74.295

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

43

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02003305 00000000 Folios: 305
Fecha (AMD): 2002-09-17 16:55:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 02 - 51,157
FECHA : AGOSTO 5 DE 2002

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	DEVOLUCION TASA			474	05/08/2002	300,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	300,000.00
		TOTAL : $	300,000.00

SON: TRESCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

54

NIT : 800176089-2 SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02063385 00000000 Folios: 385

Fecha (AMD): 2002-09-17 16:55:37

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 36.960

FECHA : JUNIO 7 DE 2002

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE [redacted]IS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9226066	07/06/2002	28,841,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	78,000.00
		TOTAL : $	78,000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

PODER DE PFIZER PRODUCTS INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Products Inc. sociedad establecida en Nueva York, NY, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1.compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asistente General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY, 4. la compañía está legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood - Notario Públ... Horne Engall & Freedam- sello notarial en alto relieve.

COMO NOTARIO ONCE (11) BOGOTÉ CERTIFICO QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
07 FEB 2001
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.

Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

No. D653464 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood, ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason.

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete
Inglés - Español
Resolución No 2117 del 7...

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por PFIZER PRODUCTS INC.,compañía domiciliada en Eastern Point Road, Connecticut, Estados Unidos, a CARLOS R. OLARTE.

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

J. Trevor Lumb

Vicepresidente

Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407608_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1

COMO NOTARIO ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
07 2001
BOGOTA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.

COMO NOTARIO ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

07 FEB 2001

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PANTRA
NOTARIO ONCE (11) E.

97

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 16-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 9893 TELEFAX: 020 7637 5804
E-MAIL:CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor **KENNETH GREENWOOD**, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por **J. M. A. MASON**, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que **PFIZER PRODUCTS INC.** es una Sociedad debidamente constituída, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que el Señor **J. TREVOR LUMB**, en su calidad de Vicepresidente de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario **KENNETH GREENWOOD**.

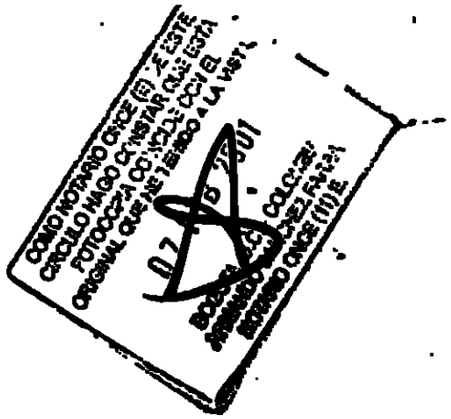
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0182
Derechos: US$106.00, CANCELADOS.

JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

COMO NOTARIO ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
07 FEB 2001
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

407608

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB -2 P 3:11

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1466
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of January

19 2001 , the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That J. Trevor Lumb

[redacted] legal age and domiciled in U.S.A.

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

Pfizer Inc

4. [redacted] the juridical person

Pfizer Inc

having its home office in

New York, NY.

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact he referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This Day Of
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN
Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los dias del mes de

de 19 ,el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona juridica

4. Que la persona juridica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

COMO NOTARIO ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
07 FEB 2001
NOTARIA ONCE (E) BOGOTA

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legitima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

El Notario Público

10
9

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D653464**

Date **8 January, 2001**

This document bears
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. M. A. Mason**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

DESPACHO NOTARIO ONCE (E) DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
07 FEB
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
NOTARIO ONCE (11) E.

10

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3748
TELEFONO: 285-1499
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PFIZER PRODUCTS, INC.

located in
Eastern Point Road
Connecticut, United States of America

declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Letters Patent, mergers,changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, United States of America.

On the 2nd day of January 2001

J. Trevor Lumb
Vice President

PODER

La abajo firmada.

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road
Connecticut, Estados Unidos de América

declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de :

Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de nombre, cesiones, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de nombre

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado. elevar solicitudes, formular descripciones , protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

DESPACHO NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
07 FEB
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ BARRA

Dado y firmado en

A los dias del mes de 19

4203

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 320/02 de un documento escrito en Inglés. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 9 de agosto de 2002 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= =

Traspaso de invento a la compañía PFIZER PRODUCTS INC. Certificación notarial suscrita por Kenneth Greenwood, Notario Público de Egham, Surrey, Reino Unido, y legalizaciones subsiguientes.

PC10748AMAG

CO-1

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**, cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.** todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil Mejora en **ÁCIDOS MALONÁMICOS Y DERIVADOS DE LOS MISM S UTILIZADOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES TIROIDEOS**, en cuanto hace a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC.** de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente.

(Fdo.) Gary Erik Aspnes	01 Febrero 2001
Lugar, fecha y firma – Gary Erik ASPNES	Groton, Connecticut, EUA
(Fdo.) Yuan-Ching Phoebe Chiang	01 Febrero 2001
Lugar, fecha y firma – Yuan-Ching Phoebe CHIANG	Groton, Connecticut, EUA
(Fdo.) Kimberly Gail Estep	02 Febrero 2002
Lugar, fecha y firma – Kimberly Gail ESTEP	Groton, Connecticut, EUA

Certificado, verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey

A los 19 días del mes de julio de 2001

(Fdo.) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PÚBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, sello notarial)

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01618
DE MINJUSTICIA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   Este documento público

2. ha sido firmado por K Greenwood

3. actuando en calidad de Notario Público

4. lleva el sello/estampilla de el antedicho Notario Público

Certificado

5. en Londres 6. el 20 de febrero de 2001

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Commonwealth

8. No. **G865265**

9. Sello/Estampilla

(Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y de la Commonwealth)

10. Firma

(Fdo.) **T.S. Cunningham**

Por el Secretario de Estado

= =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

Judith
P/F enviar a todos ir
Gracias
Luz Marina

PC10748AMAG 16
CO-1 14

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **MALONAMIC ACIDS AND DERIVATIVES THEREOF AS THYROID RECEPTOR LIGANDS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Place, date and signature - Gary Erik ASPNES	01 February 2001 Groton, Connecticut, USA
Place, date and signature - Yuan-Ching Phoebe CHIANG	01 February 2001 Groton, Connecticut, USA
Place, date and signature - Kimberly Gail ESTEP	02 February 2001 Groton, Connecticut, USA

Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 19th Day Of May 2001

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

[redacted]

cu25

15

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par: **K Greenwood**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de: **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de: **The Said Notary Public**

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **20 February 2001**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No: **G865265**

9. Stamp: / timbre:

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

10. Signature: **T.S. Cunningham**

[redacted]

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 October 2001 (04.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/72692 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 233/01, 309/29, 311/14, A61K 31/18, 31/196, A61P 5/16

(21) International Application Number: PCT/IB01/00317

(22) International Filing Date: 7 March 2001 (07.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/193,618 31 March 2000 (31.03.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: ASPNES, Gary, Erik [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). CHIANG, Yuan-Ching, Phoebe [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). ESTEP, Kimberly, Gail [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

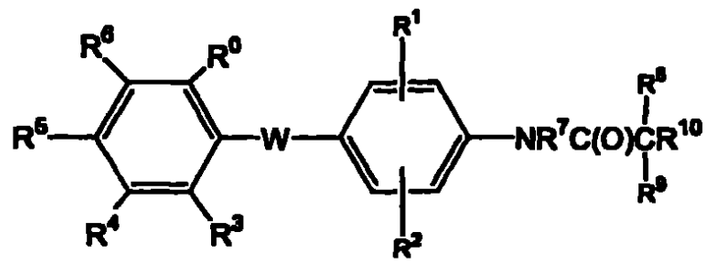
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MALONAMIC ACIDS AND DERIVATIVES THEREOF AS THYROID RECEPTOR LIGANDS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel thyroid receptor ligands and, more particularly, relates to malonamic acids and derivatives thereof of Formula (I), which are useful in the treatment of obesity, overweight condition, hyperlipidemia, glaucoma, cardiac arrhythmias, skin disorders, thyroid disease, hypothyroidism, thyroid cancer and related disorders and diseases such as diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, congestive heart failure, hypercholesteremia, depression and osteoporosis. The present invention also provides methods, pharmaceutical compositions and kits for treating such diseases and disorders.

WO 01/72692 A1

MALONAMIC ACIDS AND DERIVATIVES THEREOF AS THYROID RECEPTOR LIGANDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel thyroid receptor ligands and, more particularly, relates to malonamic acids, and derivatives thereof, which are useful in the treatment of obesity, overweight condition, hyperlipidemia, glaucoma, cardiac arrhythmias, skin disorders, thyroid disease, hypothyroidism, thyroid cancer and related disorders and diseases such as diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, congestive heart failure, hypercholesteremia, depression, osteoporosis and hair loss. The present invention also provides methods, pharmaceutical compositions and kits for treating such diseases and disorders.

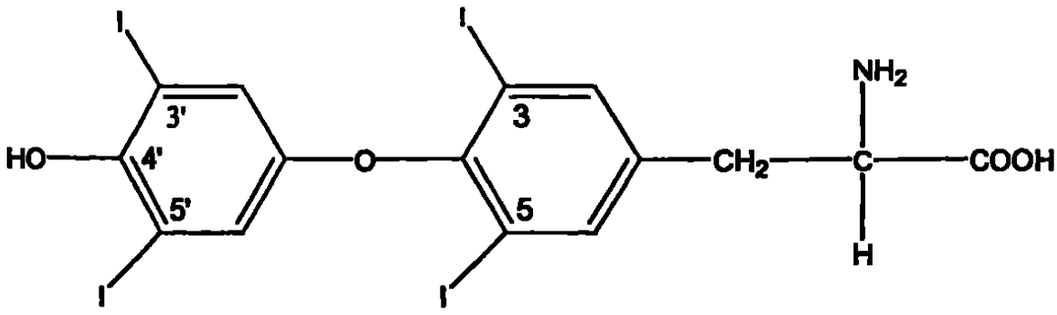
BACKGROUND OF THE INVENTION

Thyroid hormones are important in normal development and in maintaining metabolic homeostasis. For example, thyroid hormones stimulate the metabolism of cholesterol to bile acids and enhance the lipolytic responses of fat cells to other hormones.

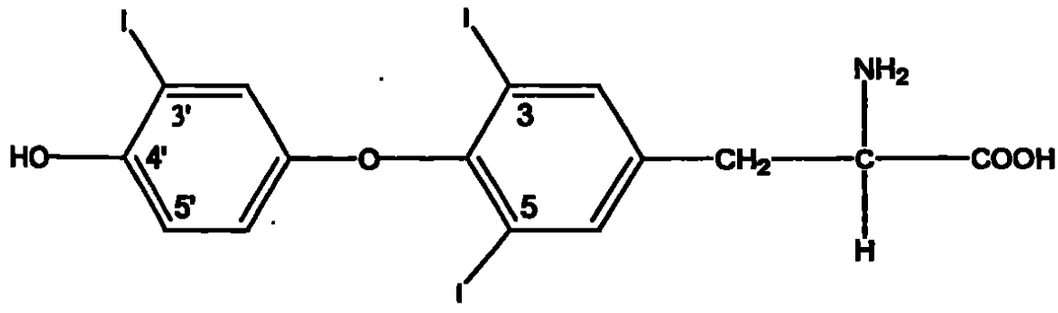
Thyroid hormones also affect cardiac function both directly and indirectly, e.g., by increasing the metabolic rate. For example, tachycardia, increased stroke volume, increased cardiac index, cardiac hypertrophy, decreased peripheral vascular resistance and increased pulse pressure are observed in patients with hyperthyroidism.

Disorders of the thyroid gland are generally treated by administering either naturally occurring thyroid hormones or analogues that mimic the effects of thyroid hormones. Such analogues are called thyromimetics or thyroid receptor ligands.

Two naturally occurring thyroid hormones, 3,5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine (also referred to as "T_4" or thyroxine) and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (also referred to as "T_3"), are shown below:



T_4



T_3

T_3 is more biologically active than T_4, and differs from T_4 by the absence of the 5' iodine. T_3 may be produced directly in the thyroid gland, or in peripheral tissues, by the removal of the 5' iodine of T_4 by deiodinase enzymes. Thyroid receptor ligands can be designed to be structurally similar to T_3. In addition, naturally occurring metabolites of T_3 are known.

As discussed above, thyroid hormones affect cardiac functioning, for example, by causing an increase in heart rate, and accordingly, an increase in oxygen consumption. While the increase in oxygen consumption can result in certain desired metabolic effects, nonetheless, it does place an extra burden on the heart, which in some situations, may give rise to damaging side effects. Therefore, as described in A.H. Underwood et al., *Nature*, 324: 425-429 (1986), efforts have been made to synthesize thyroid hormone analogs that function to lower lipids and serum cholesterol, without generating the adverse cardiac effects referred to above.

U.S. Patent Nos. 4,766,121; 4,826,876; 4,910,305; and 5,061,798 disclose thyroid hormone mimetics, namely, 3,5-dibromo-3'-[6-oxo-3(1H)-pyridazinylmethyl]-thyronines.

U.S. Patent No. 5,284,971 discloses thyromimetic cholesterol lowering agents, namely, 4-(3-cyclohexyl-4-hydroxy or -methoxy phenylsulfonyl)-3,5 dibromo-phenylacetic acid compounds.

U.S. Patent Nos. 5,401,772 (also published European Patent Application 0 580 550); 5,654,468 and 5,569,674 disclose certain lipid lowering agents, namely, heteroacetic acid derivatives, more specifically oxamic acid derivatives, which compete with radiolabeled T_3 in binding assays using rat liver nuclei and plasma membrane preparations.

Certain oxamic acids and derivatives thereof are known in the art, e.g., U.S. Patent No. 4,069,343 describes the use of certain oxamic acids to prevent immediate type hypersensitivity reactions; U.S. Patent No. 4,554,290 describes the use of certain oxamic acids to control pests on animals and plants; and U.S. Patent No. 5,232,947 describes the use of certain oxamic acids to improve damaged cerebral functions of the brain.

In addition, certain oxamic acid derivatives of thyroid hormones are known in the art. For example, N. Yokoyama *et al.* in an article published in the *Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (4): 695-707 (1995) describe replacing a $-CH_2$ group in a naturally occurring metabolite of T_3 with an -NH group resulting in $-HNCOCO_2H$. Likewise, R. E. Steele *et al.* in an article published in International Congressional Service (*Atherosclerosis* X) 108: 321-324 (1995) and Z.F. Stephan *et al.* in an article published in *Atherosclerosis*, 126: 53-63 (1996), describe a certain oxamic acid derivative useful as a lipid-lowering thyromimetic agent that has reduced adverse cardiac activities.

Commonly assigned International Patent Application Publication No. WO 00/51971, published 8 September 2000, and commonly assigned published European Patent Application EP 1 033 364, published 6 September 2000, disclose certain oxamic acids and derivatives thereof as thyroid receptor ligands. Commonly assigned U.S. nonprovisional patent application, Ser. No. 09/671668, filed 27 September 1999, discloses certain 6-azauracil derivatives as thyroid receptor ligands. Commonly assigned U.S. provisional patent application, Ser. No. 60/177987, filed 25 January 2000, discloses certain tetrazole compounds as thyroid receptor ligands.

D.M.T. Chan et al., *Tetrahedron Letters*, 39: 2933-2936 (1998) discloses new N- and O-arylations with phenylboronic acids and cupric acetate.

International Patent Application Publication No. WO 00/58279, published 5 October 2000, discloses diaryl derivatives and their use as medicaments.

International Patent Application Publication No. WO 00/07972, published 17 February 2000, discloses glucocorticoid and thyroid hormone receptor ligands for the treatment of metabolic disorders.

International Patent Application Publication No. WO 00/39077, published 6 July 2000, discloses novel thyroid receptor ligands.

A. H. Taylor et al., "Beneficial Effects of a Novel Thyromimetic on Lipoprotein Metabolism," *Molecular Pharmacology*, 52:542-547 (1997), discloses beneficial effects of a novel thyromimetic on lipoprotein metabolism.

J.L. Stanton et al., "Synthesis and Biological Activity of Phenoxyphenyl Oxamic Acid Derivatives Related to L-Thyronine," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10: 1661-1663 (2000), discloses the synthesis and biological activity of phenoxyphenyl oxamic acid derivatives related to L-thyronine.

International Patent Application Publication No. WO 00/72810, published 7 December 2000, discloses a method of treating hair loss using certain sulfonyl thyromimetic compounds. International Patent Application Publication No. WO 00/72811, published 7 December 2000, discloses methods of treating hair loss using certain compounds described therein. International Patent Application Publication No. WO 00/72812, published 7 December 2000, discloses methods of treating hair loss using certain diphenylether derivatives. International Patent Application Publication No. WO 00/72813, published 7 December 2000, discloses methods of treating hair loss using certain diphenylmethane derivatives. International Patent Application Publication No. WO 00/72920, published 7 December 2000, discloses certain substituted biaryl ether compounds and compositions for treating hair loss. International Patent Application Publication No. WO 00/73292, published 7 December 2000, discloses certain biaryl compounds and compositions for treating hair loss.

Obesity is a major health risk that leads to increased mortality and incidence of Type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. In the US, more than 50% of the adult population is overweight, and almost 1/4 of the population is considered to be obese (BMI greater than or equal to 30). The incidence of obesity is increasing in the U.S. at a 3% cumulative annual growth rate. While the vast majority

of obesity occurs in the US and Europe, the prevalence of obesity is also increasing in Japan. The prevalence of obesity in adults is 10%-25% in most countries of western Europe.

Obesity is a devastating disease. In addition to harming physical health, obesity can wreak havoc on mental health because obesity affects self-esteem, which ultimately can affect a person's ability to interact socially with others. Unfortunately, obesity is not well understood, and societal stereotypes and presumptions regarding obesity only tend to exacerbate the psychological effects of the disease. Because of the impact of obesity on individuals and society, much effort has been expended to find ways to treat obesity, but little success has been achieved in the long-term treatment and/or prevention of obesity. The present invention provides methods of treating obesity by administering to an obese patient or a patient at risk of becoming obese a therapeutically effective amount of a thyromimetic of the present invention.

The thyromimetics of the present invention can also be used to treat diabetes, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, thyroid disease, thyroid cancer, hypothyroidism, depression, glaucoma, cardiac arrhythmias, congestive heart failure, and osteoporosis.

In spite of the early discovery of insulin and its subsequent widespread use in the treatment of diabetes, and the later discovery of and use of sulfonylureas, biguanides and thiazolidenediones, such as troglitazone, rosiglitazone or pioglitazone, as oral hypoglycemic agents, the treatment of diabetes remains less than satisfactory.

The use of insulin currently requires multiple daily doses, usually by self-injection. Determination of the proper dosage of insulin requires frequent estimations of the sugar in urine or blood. The administration of an excess dose of insulin causes hypoglycemia, with effects ranging from mild abnormalities in blood glucose to coma, or even death. Treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus (Type II diabetes, NIDDM) usually consists of a combination of diet, exercise, oral hypoglycemic agents, e.g., thiazolidenediones, and, in more severe cases, insulin. However, the clinically available hypoglycemic agents can have side effects that limit their use, or an agent may not be effective with a particular patient. In the case of insulin dependent diabetes mellitus (Type I), insulin is usually the primary course of therapy. Hypoglycemic agents that have fewer side effects or succeed where others fail are needed.

Atherosclerosis, a disease of the arteries, is recognized to be a leading cause of death in the United States and Western Europe. The pathological sequence leading to atherosclerosis and occlusive heart disease is well known. The earliest stage in this sequence is the formation of "fatty streaks" in the carotid, coronary and cerebral arteries and in the aorta. These lesions are yellow in color due to the presence of lipid deposits found principally within smooth-muscle cells and in macrophages of the intima layer of the arteries and aorta. Further, it is postulated that most of the cholesterol found within the fatty streaks, in turn, give rise to development of "fibrous plaques," which consist of accumulated intimal smooth muscle cells laden with lipid and are surrounded by extra-cellular lipid, collagen, elastin and proteoglycans. The cells plus matrix form a fibrous cap that covers a deeper deposit of cell debris and more extra-cellular lipid. The lipid is primarily free and esterified cholesterol. A fibrous plaque forms slowly, and is likely in time to become calcified and necrotic, advancing to a "complicated lesion," which accounts for arterial occlusion and tendency toward mural thrombosis and arterial muscle spasm that characterize advanced atherosclerosis.

Epidemiological evidence has firmly established hyperlipidemia as a primary risk factor in causing cardiovascular disease (CVD) due to atherosclerosis. In recent years, leaders of the medical profession have placed renewed emphasis on lowering plasma cholesterol levels, and low density lipoprotein cholesterol in particular, as an essential step in prevention of CVD. The upper limits of "normal" are now known to be significantly lower than heretofore appreciated. As a result, large segments of Western populations are now realized to be at particularly high risk. Such independent risk factors include glucose intolerance, left ventricular hypertrophy, hypertension, and being of the male sex. Cardiovascular disease is especially prevalent among diabetic subjects, at least in part because of the existence of multiple independent risk factors in this population. Successful treatment of hyperlipidemia in the general population, and in diabetic subjects in particular, is therefore of exceptional medical importance.

Hypertension (or high blood pressure) is a condition that occurs in the human population as a secondary symptom to various other disorders such as renal artery stenosis, pheochromocytoma or endocrine disorders. However, hypertension is also evidenced in many patients in whom the causative agent or disorder is unknown. While such "essential" hypertension is often associated with disorders such as

obesity, diabetes and hypertriglyceridemia, the relationship between these disorders has not been elucidated. Additionally, many patients display the symptoms of high blood pressure in the complete absence of any other signs of disease or disorder.

It is known that hypertension can directly lead to heart failure, renal failure and stroke (brain hemorrhaging). These conditions are capable of causing death in a patient. Hypertension can also contribute to the development of atherosclerosis and coronary disease. These conditions gradually weaken a patient and can lead to death.

The exact cause of essential hypertension is unknown, though a number of factors are believed to contribute to the onset of the disease. Among such factors are stress, uncontrolled emotions, unregulated hormone release (the renin, angiotensin, aldosterone system), excessive salt and water due to kidney malfunction, wall thickening and hypertrophy of the vasculature resulting in constricted blood vessels and genetic factors.

The treatment of essential hypertension has been undertaken bearing the foregoing factors in mind. Thus, a broad range of beta-blockers, vasoconstrictors, angiotensin converting enzyme inhibitors and the like have been developed and marketed as antihypertensives. The treatment of hypertension utilizing these compounds has proven beneficial in the prevention of short-interval deaths such as heart failure, renal failure and brain hemorrhaging.

Hypertension has been associated with elevated blood insulin levels, a condition known as hyperinsulinemia. Insulin, a peptide hormone whose primary actions are to promote glucose utilization, protein synthesis and the formation and storage of neutral lipids, also acts to promote vascular cell growth and increase renal sodium retention, among other things. These latter functions can be accomplished without affecting glucose levels and are known causes of hypertension. Peripheral vasculature growth, for example, can cause constriction of peripheral capillaries while sodium retention increases blood volume. Thus, the lowering of insulin levels in hyperinsulinemics can prevent abnormal vascular growth and renal sodium retention caused by high insulin levels and thereby alleviate hypertension.

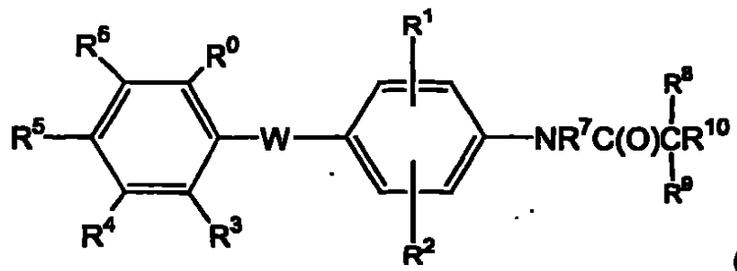
Hair loss is a common problem, which occurs, for example, through natural processes or is often chemically promoted through the use of certain therapeutic drugs designed to alleviate conditions such as cancer. Often such hair loss is accompanied by lack of hair regrowth which causes partial or full baldness.

As is well known in the art, hair growth occurs by a cycle of activity which involves alternating periods of growth and rest. This cycle is often divided into three main stages which are known as anagen, catagen and telogen. Anagen is the growth phase of the cycle and may be characterized by penetration of the hair follicle deep into the dermis with rapid proliferation of cells, which are differentiating to form hair. The next phase is catagen, which is a transitional stage marked by the cessation of cell division, and during which the hair follicle regresses through the dermis and hair growth is ceased. The next phase, telogen, is often characterized as the resting stage during which the regressed follicle onctains a germ with tightly packed dermal papilla cells. At telogen, the initiation of a new anagen phase is caused by rapid cell proliferation in the germ, expansion of the dermal papilla, and elaboration of basement membrane components. When hair growth ceases, most of the hair follicles reside in telogen and anagen is not engaged, thus causing the onset of full or partial baldness.

Interestingly, it is known that the thyroid hormone known as thyroxine ("T4") converts to thyronine ("T3") in human skin by deiodinase I, a selenoprotein. Selenium deficiency causes a decrease in T3 levels due to a decrease in deiodinase I activity; this reduction in T3 levels is strongly associated with hair loss. Consistent with this observation, hair growth is a reported side effect of administration of T4. Furthermore, T3 and T4 have been the subject of several patent publications relating to treatment of hair loss, including, for example, International Patent Application Publication No. WO 00/72810, published 7 December 2000; International Patent Application Publication No. WO 00/72811, published 7 December 2000; International Patent Application Publication No. WO 00/72812, published 7 December 2000; International Patent Application Publication No. WO 00/72813, published 7 December 2000; International Patent Application Publication No. WO 00/72920, published 7 December 2000; and International Patent Application Publication No. WO 00/73292, published 7 December 2000; and references cited therein.

SUMMARY OF THE INVENTION

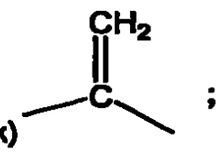
The present invention provides compounds of Formula I



(I)

isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs;

wherein W is (a) -O-, (b) -S-, (c) -SO-, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-,



; (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^a$ or (k)

R^0 is (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_6)$alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) $-(C_3-C_6)$cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) $-(C_1-C_4)$alkyl, (ii) halogen, (iii) $-CF_3$ and (iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^h$, (d) $-S(O)_2R^h$ or (e) halogen;

R^1, R^2, R^3 and R^6 are each independently (a) hydrogen, (b) halogen, (c) $-(C_1-C_6)$alkyl, (d) $-CF_3$, (e) $-OCF_3$, (f) $-O(C_1-C_6)$alkyl, or (g) -CN;

R^4 is (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_{12})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V, (c) $-(C_2-C_{12})$alkenyl, (d) $-(C_2-C_{12})$alkynyl, (e) halogen, (f) -CN, (g) $-OR^b$, (h) $-SR^c$, (i) $-S(O)R^c$, (j) $-S(O)_2R^c$, (k) aryl, (l) heteroaryl, (m) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (n) heterocycloalkyl, (o) $-S(O)_2NR^cR^d$, (p) $-C(O)NR^cR^d$, (q) $-C(O)OR^c$, (r) $-NR^aC(O)R^d$, (s) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, (t) $-NR^aS(O)_2R^d$, (u) $-NR^aR^d$ or (v) $-C(O)R^c$;

or R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a carbocyclic ring of formula $-(CH_2)_l-$ or a heterocyclic ring of formula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ wherein Q is -O-, -S- or $-NR^e-$; l is 3, 4, 5 or 6; k is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and l is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and wherein the carbocyclic ring and the heterocyclic ring

are each substituted with zero to four substituents independently selected from (a) –(C_1-C_4)alkyl, (b) –OR^b, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) -NR^aR^a;

R^5 is (a) -OH, (b) –O(C_1-C_6)alkyl, (c) –OC(O)R^f, (d) F, or (e) –C(O)OR^c;

or R^4 and R^5 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring selected from the group consisting of –CR^c=CR^a-NH-, -N=CR^a-NH, -CR^c=CR^a-O-, -CR^c=CR^a-S-, -CR^c=N-NH- and –CR^a=CR^a-CR^a=N-;

R^7 is (a) hydrogen or (b) -(C_1-C_6)alkyl;

R^8 and R^9 are each independently (a) hydrogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) aryl, or (d) halogen;

R^{10} is (a) –(C_0-C_1)alkyl-C(O)OH, (b) –(C_0-C_1)alkyl-C(O)OR^f, (c) –(C_0-C_1)alkyl-C(O)NR^cR^d, or (d) –(C_0-C_1)alkyl-OH;

R^a for each occurrence is independently (a) hydrogen or (b) –(C_1-C_6)alkyl substituted with zero or one –(C_3-C_6)cycloalkyl or methoxy;

R^b for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) -(C_1-C_{12})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V, (c) aryl, (d) heteroaryl, (e) -(C_3-C_{10})cycloalkyl, (f) heterocycloalkyl, (g) -C(O)NR^cR^d, or (h) -C(O)R^f;

R^c and R^d for each occurrence are each independently (a) hydrogen, (b) -(C_1-C_{12})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group VI, (c) -(C_2-C_{12})alkenyl, (d) -(C_2-C_{12})alkynyl, (e) aryl, (f) heteroaryl, (g) –(C_3-C_{10})cycloalkyl or (h) heterocycloalkyl;

provided that when R^4 is the moiety –SR^c, –S(O)R^a or –$S(O)_2R^c$, R^c is other than hydrogen;

or R^c and R^d are taken together along with the atom(s) to which they are attached to form a 3-10 membered heterocyclic ring which may optionally contain a second heterogroup selected from -O-, -NR^a- or –S-; and wherein the heterocyclic ring is substituted with zero to four substituents independently selected from (a) –(C_1-C_4)alkyl, (b) –OR^b, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) -NR^aR^a;

R^a for each occurrence is (a) hydrogen, (b) –CN, (c) -(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substitutents independently selected from Group V, (d) -(C_2-C_{10})alkenyl, (e) -(C_2-C_{10})alkoxy, (f) -(C_3-C_{10})cycloalkyl, (g) aryl, (h) heteroaryl, (i) -C(O)R^f, (j) -C(O)OR^f, (k) -C(O)NR^aR^f or (l) -$S(O)_2R^f$;

R^f for each occurrence is independently (a) -(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from the Group VI, (b) -(C_2-C_{10})alkenyl,

(c) -(C_2-C_{10})alkynyl, (d) -(C_3-C_{10})cycloalkyl, (e) aryl, (f) heteroaryl or (g) heterocycloalkyl;

R^g for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) –(C_2-C_6)alkenyl, (d) aryl, (e) -C(O)R^f, (f) -C(O)OR^f, (g) -C(O)NR^aR^f, (h) -$S(O)_2R^f$ or (i) -(C_3-C_8)cycloalkyl;

R^h is (a) -(C_1-C_6)alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) -(C_3-C_8)cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) -(C_1-C_4)alkyl, (ii) halogen, (iii) $-CF_3$ and (iv) $-OCF_3$; (b) phenyl substituted with zero to two substituents independently selected from the group consisting of (1) -(C_1-C_4)alkyl, (2) halogen, (3) $-CF_3$ and (4) $-OCF_3$; (c) -(C_3-C_8)cycloalkyl or (d) heterocycloalkyl;

Group V is (a) halogen, (b) $-CF_3$, (c) $-OCF_3$, (d) -OH, (e) –oxo, (f) –(C_1-C_6)alkoxy, (g) –CN, (h) aryl, (i) heteroaryl, (j) –(C_3-C_{10})cycloalkyl, (k) heterocycloalkyl, (l) $-SR^f$, (m) $-S(O)R^f$, (n) $-S(O)_2R^f$, (o) $-S(O)_2NR^aR^f$ (p) $-NR^aR^g$ or (q) $-C(O)NR^aR^f$;

Group VI is (a) halogen, (b) hydroxy, (c) oxo, (d) -(C_1-C_6)alkoxy, (e) aryl, (f) heteroaryl, (g) -(C_3-C_8)cycloalkyl, (h) heterocycloalkyl, (i) –CN, or (j) $-OCF_3$;

provided that when the substituent R^4 is –(C_1-C_{12})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V wherein the Group V substituent is oxo, the oxo group is substituted on a carbon atom other than the C_1 carbon atom in –(C_1-C_{12})alkyl;

aryl for each occurrence is independently phenyl or naphthyl substituted with zero to four substituents independently selected from (a) halogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) –CN, (d) $-SR^f$, (e) $-S(O)R^f$, (f) $-S(O)_2R^f$, (g) –(C_3-C_6)cycloalkyl, (h) $-S(O)_2NR^aR^f$, (i) $-NR^aR^g$, (j) $-C(O)NR^aR^f$, (k) $-OR^b$, (l) -perfluoro-(C_1-C_4)alkyl, or (m) $-COOR^f$;

provided that when the substituent(s) on aryl are $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^aR^f$, $-NR^aR^g$, $-C(O)NR^aR^f$, $-OR^b$, or $-COOR^f$, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

heteroaryl for each occurrence is independently a 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S; wherein in the bicyclic ring, a monocyclic heteroaryl ring is fused to a benzene ring or to another heteroaryl ring; and having zero to three substituents independently selected from (a) halogen, (b) –(C_1-C_4)alkyl, (c) $-CF_3$, (d) $-OR^b$, (e) $-NR^aR^g$, or (f) $-CO_2R^f$;

provided that when the substituent(s) on heteroaryl are $-OR^b$, $-NR^aR^g$ or

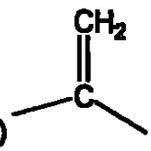
$-CO_2R^f$, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

heterocycloalkyl for each occurrence is independently a 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, NR^e or S; and having zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^eR^g$.

The present invention also provides methods of using compounds of Formula I for treating hair loss.

More particularly, the present invention provides compounds of Formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

wherein W is (a) -O-, (b) -S-, (c) $-SO-$, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-,



; (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^e$ or (k)

R^g is (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_8)$alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) $-(C_1-C_4)$alkyl, (ii) halogen, (iii) $-CF_3$ and (iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^h$, (d) $-S(O)_2R^h$ or (e) halogen;

R^1, R^2, R^3 and R^6 are each independently (a) hydrogen, (b) halogen, (c) $-(C_1-C_8)$alkyl, (d) $-CF_3$, (e) $-OCF_3$, (f) $-O(C_1-C_8)$alkyl, or (g) -CN;

R^4 is (a) $-(C_1-C_{12})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V, (b) $-(C_2-C_{12})$alkenyl, (c) $-(C_2-C_{12})$alkynyl, (d) halogen, (e) -CN, (f) $-OR^b$, (g) aryl, (h) heteroaryl, (i) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (j) heterocycloalkyl, (k) $-C(O)OR^c$, (l) $-NR^aC(O)R^d$, (m) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, (n) $-NR^aS(O)_2R^d$, (o) $-NR^aR^d$ or (p) $-C(O)R^c$;

or R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a carbocyclic ring of formula $-(CH_2)_l-$ or a heterocyclic ring of formula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ wherein Q is -O-, -S- or $-NR^e-$; l is 3, 4, 5 or 6; k is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and l is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and wherein the carbocyclic ring and the heterocyclic ring are each substituted with zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^eR^g$;

R^5 is (a) -OH, (b) $-O(C_1-C_8)$alkyl, (c) $-OC(O)R^f$, (d) F, or (e) $-C(O)OR^c$;

or R^4 and R^5 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring selected from the group consisting of $-CR^c=CR^a-NH-$, $-N=CR^a-NH$, $-CR^c=CR^a-O-$, $-CR^c=CR^a-S-$, $-CR^c=N-NH-$ and $-CR^a=CR^a-CR^a=N-$;

R^7 is (a) hydrogen or (b) $-(C_1-C_8)$alkyl;

R^8 and R^9 are each independently (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_8)$alkyl, (c) aryl, or (d) halogen;

R^{10} is (a) $-(C_0-C_1)$alkyl-C(O)OH, (b) $-(C_0-C_1)$alkyl-C(O)OR^f, (c) $-(C_0-C_1)$alkyl-C(O)NR^cR^d, or (d) $-(C_0-C_1)$alkyl-OH;

R^a for each occurrence is independently (a) hydrogen or (b) $-(C_1-C_8)$alkyl substituted with zero or one $-(C_3-C_8)$cycloalkyl or methoxy;

R^b for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_{12})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V, (c) aryl, (d) heteroaryl, (e) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (f) heterocycloalkyl, (g) $-C(O)NR^cR^d$, or (h) $-C(O)R^f$;

R^c and R^d for each occurrence are each independently (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_{12})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group VI, (c) $-(C_2-C_{12})$alkenyl, (d) $-(C_2-C_{12})$alkynyl, (e) aryl, (f) heteroaryl, (g) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl or (h) heterocycloalkyl;

or R^c and R^d are taken together along with the atom(s) to which they are attached to form a 3-10 membered heterocyclic ring which may optionally contain a second heterogroup selected from -O-, $-NR^a-$ or -S-; and wherein the heterocyclic ring is substituted with zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^aR^a$;

R^e for each occurrence is (a) hydrogen, (b) -CN, (c) $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substitutents independently selected from Group V, (d) $-(C_2-C_{10})$alkenyl, (e) $-(C_2-C_{10})$alkoxy, (f) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (g) aryl, (h) heteroaryl, (i) $-C(O)R^f$, (j) $-C(O)OR^f$, (k) $-C(O)NR^aR^f$ or (l) $-S(O)_2R^f$;

R^f for each occurrence is independently (a) $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from the Group VI, (b) $-(C_2-C_{10})$alkenyl, (c) $-(C_2-C_{10})$alkynyl, (d) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (e) aryl, (f) heteroaryl or (g) heterocycloalkyl;

R^g for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_8)$alkyl, (c) $-(C_2-C_8)$alkenyl, (d) aryl, (e) $-C(O)R^f$, (f) $-C(O)OR^f$, (g) $-C(O)NR^aR^f$, (h) $-S(O)_2R^f$ or (i) $-(C_3-C_8)$cycloalkyl;

R^h is (a) -(C_1-C_6)alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) -(C_3-C_6)cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) -(C_1-C_4)alkyl, (ii) halogen, (iii) -CF_3 and (iv) –OCF_3; (b) phenyl substituted with zero to two substituents independently selected from the group consisting of (1) -(C_1-C_4)alkyl, (2) halogen, (3) -CF_3 and (4) –OCF_3; (c) -(C_3-C_6)cycloalkyl or (d) heterocycloalkyl;

Group V is (a) halogen, (b) –CF_3, (c) –OCF_3, (d) -OH, (e) –oxo, (f) –(C_1-C_6)alkoxy, (g) –CN, (h) aryl, (i) heteroaryl, (j) –(C_3-C_{10})cycloalkyl, (k) heterocycloalkyl, (l) –SR^f, (m) –$S(O)R^f$, (n) –$S(O)_2R^f$, (o) –$S(O)_2NR^eR^f$ (p) –NR^eR^g or (q) –$C(O)NR^eR^f$;

Group VI is (a) halogen, (b) hydroxy, (c) oxo, (d) -(C_1-C_6)alkoxy, (e) aryl, (f) heteroaryl, (g) -(C_3-C_6)cycloalkyl, (h) heterocycloalkyl, (i) -CN, or (j) -OCF_3;

provided that when the substituent R^4 is –(C_1-C_{12})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V wherein the Group V substituent is oxo, the oxo group is substituted on a carbon atom other than the C_1 carbon atom in –(C_1-C_{12})alkyl;

aryl for each occurrence is independently phenyl or naphthyl substituted with zero to four substituents independently selected from (a) halogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) -CN, (d) –SR^f, (e) -$S(O)R^f$, (f) -$S(O)_2R^f$, (g) –(C_3-C_6)cycloalkyl, (h) -$S(O)_2NR^eR^f$, (i) -NR^eR^g, (j) -$C(O)NR^eR^f$, (k) -OR^b, (l) -perfluoro-(C_1-C_4)alkyl, or (m) –$COOR^f$;

provided that when the substituent(s) on aryl are –SR^f, -$S(O)R^f$, -$S(O)_2R^f$, -$S(O)_2NR^eR^f$, -NR^eR^g, -$C(O)NR^eR^f$, -OR^b, or –$COOR^f$, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

heteroaryl for each occurrence is independently a 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S; wherein in the bicyclic ring, a monocyclic heteroaryl ring is fused to a benzene ring or to another heteroaryl ring; and having zero to three substituents independently selected from (a) halogen, (b) –(C_1-C_4)alkyl, (c) -CF_3, (d) -OR^b, (e) -NR^eR^g, or (f) -CO_2R^f;

provided that when the substituent(s) on heteroaryl are -OR^b, -NR^eR^g or -CO_2R^f, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

heterocycloalkyl for each occurrence is independently a 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, NR^e or S; and having zero to four substituents independently selected from (a) –(C_1-C_4)alkyl, (b) –OR^b, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) -NR^eR^g.

More particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein W is O.

More particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^1 is located at the 5-position and R^2 is located at the 3-position.

More particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^0 is hydrogen, and R^1 and R^2 are each independently hydrogen, –(C_1-C_6)alkyl, halogen or CN.

More particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^3 is hydrogen, -(C_1-C_4)alkyl or halogen; R^4 is (a) –(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from F, hydroxy, oxo, aryl, heteroaryl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, or heterocycloalkyl, (b) -$S(O)_2NR^cR^d$, (c) –$C(O)NR^cR^d$, (d) -$S(O)_2R^c$, (e) –(C_3-C_8)cycloalkyl, (f) heterocycloalkyl, (g) –$C(O)R^c$, (h) –OR^b, (i) –SR^c, (j) –$S(O)R^c$, (k) –$NR^aC(O)R^d$, (l) –$NR^aC(O)NR^cR^d$ or (m) –$NR^aS(O)_2R^d$;

or R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a carbocyclic ring of formula -$(CH_2)_l$- or a heterocyclic ring of formula –$(CH_2)_k$-Q-$(CH_2)_l$- wherein Q is -O-, -S- or –NR^e-; l is 3, 4, 5 or 6; k is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and l is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and wherein the carbocyclic ring and the heterocyclic ring are each substituted with zero to four substituents independently selected from (a) –(C_1-C_4)alkyl, (b) –OR^b, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) -NR^aR^a;

provided that when the substituent R^4 is –(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents, the oxo group is substituted on a carbon atom other than the C_1 carbon atom in –(C_1-C_{10})alkyl.

More particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^4 is (a) –(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from F, hydroxy, oxo, aryl, heteroaryl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, or heterocycloalkyl, (b) –(C_3-C_8)cycloalkyl, (c) heterocycloalkyl, (d) –$C(O)R^c$, (e) –OR^b, (f) –$NR^aC(O)R^d$, (g) –$NR^aC(O)NR^cR^d$ or (h) –$NR^aS(O)_2R^d$.

More particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^5 is –OH, -$OC(O)R^f$ or –F; and R^f is -(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group VI.

More particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^6 is hydrogen, halogen or –(C_1-C_4)alkyl; R^7 is hydrogen or methyl; and R^8 and R^9 are each independently hydrogen, -(C_1-C_6)alkyl or halogen. Even more

particularly, the present invention provides such compounds wherein R^6 is hydrogen; R^7 is hydrogen; and R^6 and R^9 are each independently hydrogen, methyl or –F.

More particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^{10} is -C(O)OH, -C(O)OCH_3 or –C(O)OCH_2CH_3 or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

More particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^4 is (a) –(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from F, hydroxy, oxo, aryl, heteroaryl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, or heterocycloalkyl, (b) -$S(O)_2NR^cR^d$, (c) –$C(O)NR^cR^d$, (d) -$S(O)_2R^c$, (e) –(C_3-C_8)cycloalkyl, (f) heterocycloalkyl or (g) –$C(O)R^c$.

Even more particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^4 is -$S(O)_2NR^cR^d$ wherein R^c is hydrogen or –(C_1-C_8)alkyl; R^d is -(C_3-C_8)cycloalkyl, –(C_1-C_{10})alkyl, aryl or heteroaryl; or R^c and R^d are taken together along with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3-8 membered heterocyclic ring which may optionally contain a second heterogroup selected from -O-, -NR^e- or –S-. Even more particularly, the present invention provides such compounds wherein R^1 and R^2 are each independently –CH_3 or –Cl ; R^3 is hydrogen; R^5 is -OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is -C(O)OH, -C(O)OCH_3 or -C(O)OCH_2CH_3. Most particularly, the present invention provides compounds such as the following: a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is –SO_2-NH-cyclopropyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is –SO_2-NH-cyclobutyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-NH-cyclobutyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-NH-cyclobutyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-NH-cyclopropyl and R^{10} is –C(O)OH; and a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-NH-cyclopropyl and R^{10} is –C(O)OH.

Even more particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^4 is –$C(O)NR^cR^d$ wherein R^c is hydrogen or –(C_1-C_8)alkyl; R^d is (a) -(C_3-C_8)cycloalkyl, (b) –(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group VI, (c) aryl or (d) heteroaryl; or R^c and R^d are taken together along with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3-8 membered heterocyclic ring which may optionally contain a second heterogroup selected from -O-, -NR^e- or –S-. Even more particularly, the present invention provides such compounds wherein R^1 and R^2 are each independently –CH_3 or –Cl ;

R^3 is hydrogen; R^5 is -OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$. Most particularly, the present invention provides compounds such as the following: a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-C(O)N(CH_3)$-cyclobutyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-C(O)N(CH_3)$-cyclobutyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$ and R^{10} is –C(O)OH; and a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is –C(O)NH-(1S)-$CH(CH_3)$-cyclohexyl and R^{10} is –C(O)OH.

Even more particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^4 is $-S(O)_2R^c$ wherein R^c is $-(C_0-C_2)$alkyl-(C_3-C_8)cycloalkyl, $-(C_1-C_{10})$alkyl, aryl or $-(C_0-C_2)$alkyl-heterocycloalkyl. Even more particularly, the present invention provides such compounds wherein R^1 and R^2 are each independently – CH_3 or –Cl ; R^3 is hydrogen; R^5 is -OH; R^6, R^7 and R^9 are each hydrogen; R^8 is hydrogen or methyl; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$. Most particularly, the present invention provides compounds such as the following: a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is $-C(O)OCH_3$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is Cl , R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is $-C(O)OCH_2CH_3$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclopropyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl , R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclopropyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is $-C(O)OCH_2CH_3$; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is $-C(O)OCH_3$; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl , R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclopentyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, R^8 is methyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclohexyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, R^8 is methyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclopentyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is

CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclohexyl, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-phenyl-4-F, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; and a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is Cl, R^4 is $-SO_2$-phenyl-4-F, R^8 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH.

Even more particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^4 is -(C_0-C_2)alkyl-(C_3-C_8)cycloalkyl, –(C_1-C_{10})alkyl, or -(C_0-C_2)alkyl-aryl. Even more particularly, the present invention provides such compounds wherein R^1 and R^2 are each independently $-CH_3$ or –Cl ; R^3 is hydrogen; R^5 is -OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$. Most particularly, the present invention provides a compound such as the following: a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-CH_2$-phenyl-4-F and R^{10} is –C(O)OH.

Even more particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^4 is –CH(OH)-aryl, –CH(OH)-heteroaryl, –CH(OH)-(C_0-C_2)alkyl-(C_3-C_8)cycloalkyl or –CH(OH)-(C_0-C_2)alkyl-heterocycloalkyl. Even more particularly, the present invention provides such compounds wherein R^1 and R^2 are each independently $-CH_3$ or –Cl ; R^3 is hydrogen; R^5 is -OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$. Most particularly, the present invention provides compounds such as the following: a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –CH(OH)-phenyl-4-F and R^{10} is –C(O)OH or $-C(O)OCH_3$; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-CH(OH)-CH_2$-cyclopentyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-CH(OH)-CH_2$-cyclobutyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –CH(OH)-phenyl-4-F and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –CH(OH)-cyclopentyl and R^{10} is –C(O)OH; and a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –CH(OH)-cyclobutyl and R^{10} is –C(O)OH.

Even more particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^4 is –C(O)-aryl, –C(O)-heteroaryl, –C(O)-(C_0-C_2)alkyl-(C_3-C_8)cycloalkyl or –C(O)-(C_0-C_2)alkyl-heterocycloalkyl. Even more particularly, the present invention provides such compounds wherein R^1 and R^2 are each independently $-CH_3$ or –Cl ; R^3 is hydrogen; R^5 is -OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$. Most particularly, the present invention provides compounds such as the following: a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –C(O)-phenyl-4-F and R^{10} is –C(O)OH or $-C(O)OCH_3$; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-C(O)-CH_2$-cyclopentyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1

is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –C(O)-CH_2-cyclobutyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –C(O)-cyclobutyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –C(O)-cyclopentyl and R^{10} is –C(O)OH; and a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –C(O)-phenyl-4-F and R^{10} is –C(O)OH.

Even more particularly, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a carbocyclic ring of formula $-(CH_2)_l-$ wherein l is 3 and the carbocyclic ring is optionally substituted with zero to three substituents independently selected from the group consisting of oxo and methyl; or a heterocyclic ring of formula $-(CH_2)_k$-Q-$(CH_2)_l-$ wherein Q is $-NR^8$, R^8 is hydrogen or $-(C_1-C_6)$alkyl; and k is 1; l is 1; and the heterocyclic ring is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of oxo and methyl. Even more particularly, the present invention provides such compounds wherein R^1 and R^2 are each independently $-CH_3$ or –Cl ; R^3 is hydrogen; R^5 is -OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$. Most particularly, the present invention provides compounds such the following: a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form an indanyl, and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form an indanyl, and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a 2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindolyl, and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a 2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindolyl, and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a 2-methyl-1-oxo-indanyl, and R^{10} is –C(O)OH; and a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a 2,2-dimethyl-1-oxo-indanyl, and R^{10} is –C(O)OH.

In a more particular aspect, the present invention provides compounds of Formula I or prodrugs of said compounds, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds or prodrugs;

wherein W is O and R^9 is hydrogen;

R^1 and R^2 are each independently hydrogen, –(C_1-C_6)alkyl or halogen;

R^3 and R^6 are each independently hydrogen or halogen;

R^4 is (a) –(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from F, hydroxy, oxo, aryl, heteroaryl, -(C_3-C_8)cycloalkyl or heterocycloalkyl; (b) -$S(O)_2NR^cR^d$, (c) –$C(O)NR^cR^d$, (d) -$S(O)_2R^c$, (e) –(C_3-C_8)cycloalkyl, (f) heterocycloalkyl or (g) –$C(O)R^c$;

or wherein R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a carbocyclic ring of formula -$(CH_2)_l$- wherein l is 3 and the carbocyclic ring is optionally substituted with zero to three substituents independently selected from the group consisting of oxo and methyl; or a heterocyclic ring of formula –$(CH_2)_k$-Q-$(CH_2)_l$- wherein Q is –NR^e, R^e is hydrogen or methyl, and k is 1; l is 1; and the heterocyclic ring is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of oxo and methyl;

provided that when the substituent R^4 is –(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents, the oxo group is substituted on a carbon atom other than the C_1 carbon atom in –(C_1-C_{10})alkyl;

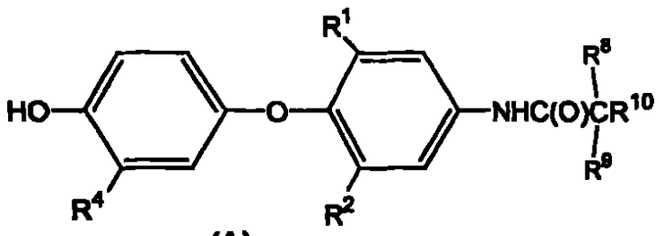
R^5 is –OH;

R^7, R^8 and R^9 are each independently hydrogen or methyl;

R^{10} is -C(O)OH or -$C(O)O(C_1$-C_6)alkyl;

R^c for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) –(C_1-C_{10})alkyl, (c) -(C_0-C_2)alkyl-(C_3-C_8)cycloalkyl, (d) aryl, (e) -(C_0-C_2)alkyl-heterocycloalkyl or (f) heteroaryl; R^d is (a) -(C_3-C_8)cycloalkyl, (b) –(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group VI, (c) aryl or (d) heteroaryl; or R^c and R^d are taken together along with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3-8 membered heterocyclic ring which may optionally contain a second heterogroup selected from -O-, -NR^e- or –S-.

The present invention also provides compounds of formula A

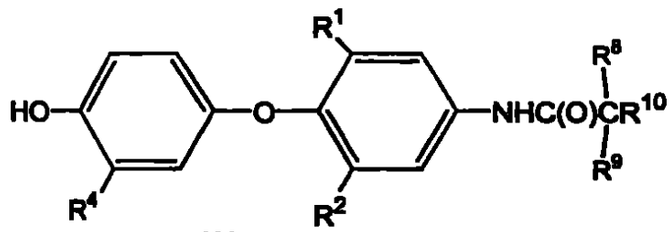


(A)

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; wherein R^1 and R^2 are each independently $-CH_3$ or $-Cl$; R^4 is $-SO_2$-NH-cyclopropyl, $-SO_2$-NH-cyclobutyl, $-SO_2$-NH-cyclopentyl, $-SO_2$-NH-cyclohexyl, $-SO_2$-NH-(C_1-C_8)alkyl or $-SO_2$-NH-phenyl optionally substituted with fluoro; R^8 and R^9 are each independently hydrogen or methyl; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$.

More particularly, the present invention provides compounds of formula A selected from the group consisting of: a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclopropyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclobutyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclobutyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclobutyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclopropyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclopropyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-SO_2$-NH-$CH(CH_3)_2$, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-SO_2$-NH-$(CH_2)_3$-CH_3, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-SO_2$-NH-$(CH_2)_5$-CH_3, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-SO_2$-NH-(4-fluoro-phenyl), R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclohexyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; and a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclohexyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$.

Also, the present invention provides compounds of formula A



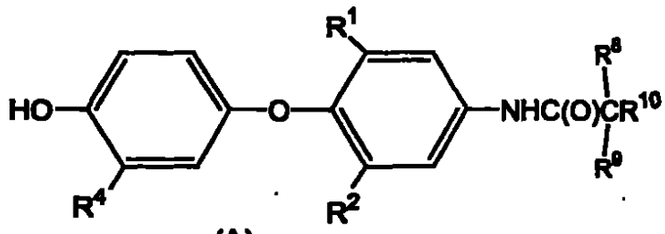
(A)

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; wherein R^1 and R^2 are each independently $-CH_3$ or $-Cl$; R^4 is $-C(O)N(CH_3)$-(C_3-C_8)cycloalkyl, $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)NH-CH(CH_3)$-cyclohexyl, $-C(O)NH-CH_2$-cyclohexyl, $-C(O)N(CH_3)-CH_2$-cyclohexyl, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)$-cyclohexyl, or $-C(O)NH$-phenyl optionally substituted with fluoro; R^8 and R^9 are each independently hydrogen or methyl; and R^{10} is $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$.

More particularly, the present invention provides compounds of formula A selected from the group consisting of: a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-C(O)N(CH_3)$-cyclobutyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-C(O)N(CH_3)$-cyclobutyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OCH_3$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-C(O)N(CH_3)$-cyclobutyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-C(O)NH-CH(CH_3)$-cyclohexyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-C(O)N(CH_3)$-cyclopentyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-C(O)NH$-(4-fluoro-phenyl), R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-C(O)NH-CH_2$-cyclohexyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-C(O)N(CH_3)-CH_2$-cyclohexyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-C(O)N(CH_3)$-cyclohexyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is $-C(O)OH$; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is –

C(O)N(CH_3)-cyclopentyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is –C(O)N(CH_3)-cycloheptyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is –C(O)N(CH_3)-CH($CH(CH_3)_2$)$_2$, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is –C(O)OH; and a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is –C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)-cyclohexyl, R^8 and R^9 are each hydrogen, and R^{10} is –C(O)OH.

The present invention also provides compounds of formula A



(A)

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; wherein R^1 and R^2 are each independently –CH_3 or –Cl ; R^4 is –SO_2-CH_2-cyclopropyl, –SO_2-CH_2-cyclobutyl, –SO_2-CH_2-cyclopentyl, –SO_2-CH_2-cyclohexyl, –SO_2-cyclopentyl or –SO_2-cyclohexyl; ; R^8 and R^9 are each independently hydrogen or methyl; and R^{10} is -C(O)OH, -C(O)OCH_3 or –C(O)OCH_2CH_3.

More particularly, the present invention provides compounds of formula A selected from the group consisting of: a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OCH_3; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is methyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is Cl , R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is H, R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OCH_2CH_3; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is –SO_2-CH_2-cyclopropyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl , R^4 is –SO_2-CH_2-cyclopropyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –

SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OCH_2CH_3; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OCH_3; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is methyl and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl , R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-CH_2-cyclopentyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is methyl, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-CH_2-cyclohexyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-CH_2-cyclobutyl, R^8 is methyl, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-CH_2-cyclopentyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-CH_2-cyclohexyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-cyclopentyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; and a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is –SO_2-cyclopentyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH.

In addition, the present invention provides methods of treating a condition selected from the group consisting of obesity, overweight condition, hyperlipidemia, glaucoma, cardiac arrhythmias, skin disorders, thyroid disease, hypothyroidism, thyroid cancer, diabetes, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, congestive heart failure, hypercholesteremia, depression, osteoporosis and hair loss, in a mammal which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug. More particularly, the present invention provides such methods wherein the condition is obesity. More particularly, the present invention provides such methods wherein the condition is diabetes.

In addition, the present invention provides methods of inducing weight loss in a mammal which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound

or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug.

The present invention also provides methods of increasing energy expenditure in a mammal which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug.

In addition, the present invention provides methods of treating a condition selected from the group consisting of obesity, overweight condition, hyperlipidemia, glaucoma, cardiac arrhythmias, skin disorders, thyroid disease, hypothyroidism, thyroid cancer, diabetes, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease; congestive heart failure, hypercholesteremia, depression, osteoporosis and hair loss, comprising:

administering to a patient having or at risk of having a condition selected from the group consisting of obesity, overweight condition, hyperlipidemia, glaucoma, cardiac arrhythmias, skin disorders, thyroid disease, hypothyroidism, thyroid cancer, diabetes, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, congestive heart failure, hypercholesteremia, depression, osteoporosis and hair loss, a therapeutically effective amount of

1) a compound of Formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, as defined in claim 1; and

2) an additional compound useful for treating a condition selected from the group consisting of obesity, overweight condition, hyperlipidemia, glaucoma, cardiac arrhythmias, skin disorders, thyroid disease, hypothyroidism, thyroid cancer, diabetes, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, congestive heart failure, hypercholesteremia, depression, osteoporosis and hair loss. More particularly, the present invention provides such methods wherein the condition is obesity. More particularly, the present invention provides such methods wherein the additional compound is a lipase inhibitor. Most particularly, the present invention provides such methods wherein the lipase inhibitor is selected from the group consisting of lipstatin, tetrahydrolipstatin (orlistat), FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactone, esterastin, ebelactone A, ebelactone B and RHC 80267, stereoisomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and stereoisomers. Also,

more particularly, the present invention provides such methods wherein the additional compound is an anorectic agent. Most particularly, the present invention provides such methods wherein the anorectic agent is selected from the group consisting of phentermine, sibutramine, fenfluramine, dexfenfluramine and bromocriptine.

In another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug.

In another aspect, the present invention provides kits for treating a condition selected from the group consisting of obesity, overweight condition, hyperlipidemia, glaucoma, cardiac arrhythmias, skin disorders, thyroid disease, hypothyroidism, thyroid cancer, diabetes, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, congestive heart failure, hypercholesteremia, depression, osteoporosis and hair loss, the kit comprising:

a) a first pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, as defined in claim 1;

b) a second pharmaceutical composition comprising an additional compound useful for treating a condition selected from the group consisting of obesity, overweight condition, hyperlipidemia, glaucoma, cardiac arrhythmias, skin disorders, thyroid disease, hypothyroidism, thyroid cancer, diabetes, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, congestive heart failure, hypercholesteremia, depression, osteoporosis and hair loss; and

c) a container.

In another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, as defined in claim 1; and an additional compound useful to treat a condition selected from the group consisting of obesity, overweight condition, hyperlipidemia, glaucoma, cardiac arrhythmias, skin disorders, thyroid disease, hypothyroidism, thyroid cancer, diabetes, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, congestive heart failure, hypercholesteremia, depression, osteoporosis and hair loss. More particularly, the present invention provides such compositions wherein the condition is obesity. More particularly, the present invention provides

such compositions wherein the additional compound is a lipase inhibitor. Most particularly, the present invention provides such compositions wherein the lipase inhibitor is selected from the group consisting of lipstatin, tetrahydrolipstatin (orlistat), FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactone, esterastin, ebelactone A, ebelactone B and RHC 80267, stereoisomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and stereoisomers. In addition, more particularly, the present invention provides such compositions wherein the additional compound is an anorectic agent. Most particularly, the present invention provides such compositions wherein the anorectic agent is selected from the group consisting of phentermine, sibutramine, fenfluramine, dexfenfluramine and bromocriptine.

Also provided are methods of treating diabetes, the methods comprising the steps of administering to patients having or at risk of having diabetes, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

In a preferred embodiment of the method of treating diabetes, the diabetes is Type I diabetes.

In another preferred embodiment of the method of treating diabetes, the diabetes is Type II diabetes.

Also provided are methods of treating atherosclerosis, the methods comprising administering to patients having or at risk of having atherosclerosis, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating hypertension, the methods comprising administering to patients having or at risk of having hypertension, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating coronary heart disease, the methods comprising administering to patients having or at risk of having coronary heart disease, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating hypercholesterolemia, the methods comprising administering to patients having or at risk of having hypercholesterolemia, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating hyperlipidemia, the methods comprising administering to patients having or at risk of having hyperlipidemia, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating thyroid disease, the methods comprising administering to patients having or at risk of having thyroid disease, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating hypothyroidism, the methods comprising administering to patients having or at risk of having hypothyroidism, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating depression, the methods comprising administering to patients having or at risk of having depression, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating obesity, the methods comprising administering to obese patients or patients at risk of becoming obese, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating osteoporosis, the methods comprising administering to patients having or at risk of having osteoporosis, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said

compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating thyroid cancer, the methods comprising administering to patients having or at risk of having thyroid cancer, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

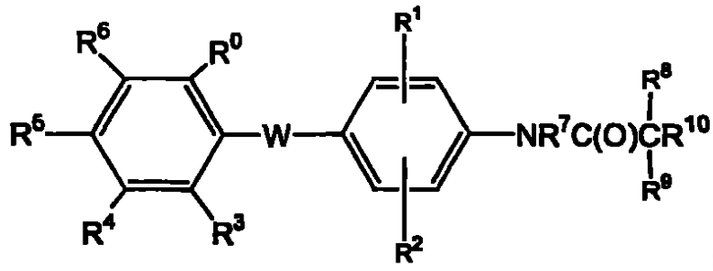
Also provided are methods of treating glaucoma, the methods comprising administering to patients having or at risk of having glaucoma, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating cardiac arrhythmias, the methods comprising administering to patients having or at risk of having cardiac arrhythmias, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating congestive heart failure, the methods comprising administering to patients having or at risk of having congestive heart failure, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

Also provided are methods of treating hair loss, the methods comprising administering to patients having or at risk of having hair loss, therapeutically effective amounts of compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs.

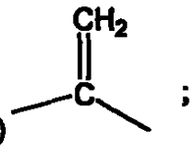
In addition, the present invention provides processes for preparing compounds of Formula I



(I)

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

wherein W is (a) -O-, (b) -S-, (c) -SO-, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-,



; (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^a$ or (k)

R^0 is (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_6)$alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) $-(C_3-C_6)$cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) $-(C_1-C_4)$alkyl, (ii) halogen, (iii) $-CF_3$ and (iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^h$, (d) $-S(O)_2R^h$ or (e) halogen;

R^1, R^2, R^3 and R^6 are each independently (a) hydrogen, (b) halogen, (c) $-(C_1-C_6)$alkyl, (d) $-CF_3$, (e) $-OCF_3$, (f) $-O(C_1-C_6)$alkyl, or (g) -CN;

R^4 is (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_{12})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V, (c) $-(C_2-C_{12})$alkenyl, (d) $-(C_2-C_{12})$alkynyl, (e) halogen, (f) -CN, (g) $-OR^b$, (h) $-SR^c$, (i) $-S(O)R^c$, (j) $-S(O)_2R^c$, (k) aryl, (l) heteroaryl, (m) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (n) heterocycloalkyl, (o) $-S(O)_2NR^cR^d$, (p) $-C(O)NR^cR^d$, (q) $-C(O)OR^c$, (r) $-NR^aC(O)R^d$, (s) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, (t) $-NR^aS(O)_2R^d$, (u) $-NR^aR^d$ or (v) $-C(O)R^c$;

or R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a carbocyclic ring of formula $-(CH_2)_l-$ or a heterocyclic ring of formula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ wherein Q is -O-, -S- or $-NR^e-$; l is 3, 4, 5 or 6; k is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and l is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and wherein the carbocyclic ring and the heterocyclic ring are each substituted with zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^aR^a$;

R^5 is (a) -OH, (b) $-O(C_1-C_6)$alkyl, (c) $-OC(O)R^f$, (d) F, or (e) $-C(O)OR^c$;

or R^4 and R^5 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring selected from the group consisting of $-CR^c=CR^a-NH-$, $-N=CR^a-NH-$, $-CR^c=CR^a-O-$, $-CR^c=CR^a-S-$, $-CR^c=N-NH-$ and $-CR^a=CR^a-CR^a=N-$;

R^7 is hydrogen;

R^8 and R^9 are each independently (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_6)$alkyl, (c) aryl, or (d) halogen;

R^{10} is (a) $-(C_0-C_1)$alkyl-C(O)OH, (b) $-(C_0-C_1)$alkyl-C(O)OR^f or (c) $-(C_0-C_1)$alkyl-C(O)NR^cR^d;

R^a for each occurrence is independently (a) hydrogen or (b) $-(C_1-C_6)$alkyl substituted with zero or one $-(C_3-C_6)$cycloalkyl or methoxy;

R^b for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_{12})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V, (c) aryl, (d) heteroaryl, (e) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (f) heterocycloalkyl, (g) $-C(O)NR^cR^d$, or (h) $-C(O)R^f$;

R^c and R^d for each occurrence are each independently (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_{12})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group VI, (c) $-(C_2-C_{12})$alkenyl, (d) $-(C_2-C_{12})$alkynyl, (e) aryl, (f) heteroaryl, (g) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl or (h) heterocycloalkyl;

provided that when R^4 is the molety $-SR^c$, $-S(O)R^c$ or $-S(O)_2R^c$, R^c is other than hydrogen;

or R^c and R^d are taken together along with the atom(s) to which they are attached to form a 3-10 membered heterocyclic ring which may optionally contain a second heterogroup selected from -O-, $-NR^e-$ or -S-; and wherein the heterocyclic ring is substituted with zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^aR^a$;

R^e for each occurrence is (a) hydrogen, (b) -CN, (c) $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substitutents independently selected from Group V, (d) $-(C_2-C_{10})$alkenyl, (e) $-(C_2-C_{10})$alkoxy, (f) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (g) aryl, (h) heteroaryl, (i) $-C(O)R^f$, (j) $-C(O)OR^f$, (k) $-C(O)NR^aR^f$ or (l) $-S(O)_2R^f$;

R^f for each occurrence is independently (a) $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from the Group VI, (b) $-(C_2-C_{10})$alkenyl, (c) $-(C_2-C_{10})$alkynyl, (d) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (e) aryl, (f) heteroaryl or (g) heterocycloalkyl;

R^g for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) –(C_2-C_6)alkenyl, (d) aryl, (e) -C(O)R^f, (f) -C(O)OR^f, (g) -C(O)N$R^a$$R^f$, (h) -S(O)$_2$$R^f$ or (i) -(C_3-C_6)cycloalkyl;

R^h is (a) -(C_1-C_6)alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) -(C_3-C_6)cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) -(C_1-C_4)alkyl, (ii) halogen, (iii) -CF_3 and (iv) –OCF_3; (b) phenyl substituted with zero to two substituents independently selected from the group consisting of (1) -(C_1-C_4)alkyl, (2) halogen, (3) -CF_3 and (4) –OCF_3; (c) -(C_3-C_6)cycloalkyl or (d) heterocycloalkyl;

Group V is (a) halogen, (b) –CF_3, (c) –OCF_3, (d) -OH, (e) –oxo, (f) –(C_1-C_6)alkoxy, (g) –CN, (h) aryl, (i) heteroaryl, (j) –(C_3-C_{10})cycloalkyl, (k) heterocycloalkyl, (l) –SR^f, (m) –S(O)R^f, (n) –S(O)$_2$$R^f$, (o) –S(O)$_2NR^a$$R^f$ (p) –N$R^a$$R^g$ or (q) –C(O)N$R^a$$R^f$;

Group VI is (a) halogen, (b) hydroxy, (c) oxo, (d) -(C_1-C_6)alkoxy, (e) aryl, (f) heteroaryl, (g) -(C_3-C_8)cycloalkyl, (h) heterocycloalkyl, (i) -CN, or (j) -OCF_3;

provided that when the substituent R^4 is –(C_1-C_{12})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V wherein the Group V substituent is oxo, the oxo group is substituted on a carbon atom other than the C_1 carbon atom in –(C_1-C_{12})alkyl;

aryl for each occurrence is independently phenyl or naphthyl substituted with zero to four substituents independently selected from (a) halogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) -CN, (d) –SR^f, (e) -S(O)R^f, (f) -S(O)$_2$$R^f$, (g) –($C_3$-$C_8$)cycloalkyl, (h) -S(O)$_2NR^a$$R^f$, (i) -N$R^a$$R^g$, (j) -C(O)N$R^a$$R^f$, (k) -O$R^b$, (l) -perfluoro-($C_1$-$C_4$)alkyl, or (m) –COO$R^f$;

provided that when the substituent(s) on aryl are –SR^f, -S(O)R^f, -S(O)$_2$$R^f$, -S(O)$_2NR^a$$R^f$, -N$R^a$$R^g$, -C(O)N$R^a$$R^f$, -O$R^b$, or –COO$R^f$, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

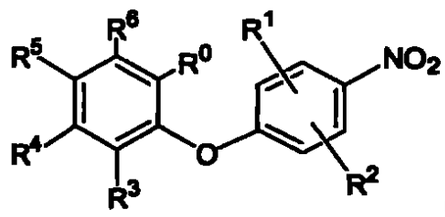
heteroaryl for each occurrence is independently a 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S; wherein in the bicyclic ring, a monocyclic heteroaryl ring is fused to a benzene ring or to another heteroaryl ring; and having zero to three substituents independently selected from (a) halogen, (b) –(C_1-C_4)alkyl, (c) -CF_3, (d) -OR^b, (e) -N$R^a$$R^g$, or (f) -$CO_2$$R^f$;

provided that when the substituent(s) on heteroaryl are -OR^b, -N$R^a$$R^g$ or -$CO_2$$R^f$, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

heterocycloalkyl for each occurrence is independently a 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, NR^e or S; and having zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^aR^a$;

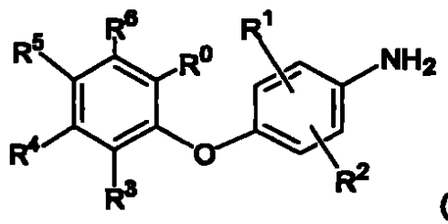
which comprises:

(a) reducing a compound of formula I-A



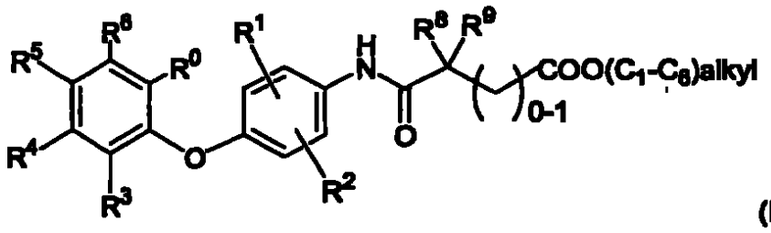
(I-A)

to its corresponding aniline of formula I-B



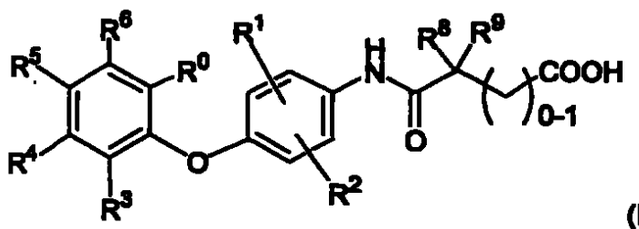
(I-B);

(b) acylating said aniline to its corresponding ester of formula I-C



(I-C);

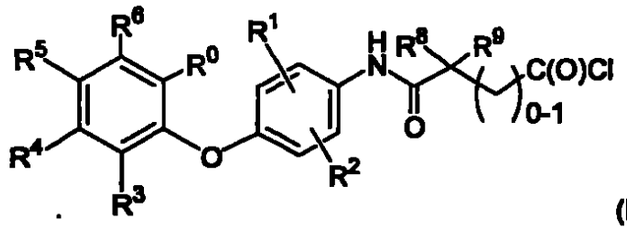
and (c) hydrolyzing said ester to its corresponding acid of formula I-D



(I-D)

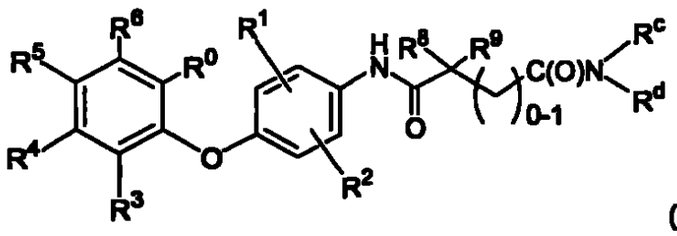
and which further optionally comprises:

(d) converting said acid to its corresponding acid chloride of formula I-E



(I-E)

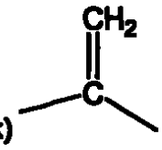
and (e) reacting said acid chloride with an amine of formula NHR^cR^d to give the corresponding amide of formula I-F



(I-F);

provided that if R^4 contains a primary or secondary amine, it is suitably protected during the reaction steps above.

More particularly, the present invention provides processes for preparing compounds of Formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; wherein W is (a) -O-, (b) -S-, (c) -SO-, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-,



; (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^a$ or (k)

R^0 is (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_6)$alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) $-(C_3-C_6)$cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) $-(C_1-C_4)$alkyl, (ii) halogen, (iii) $-CF_3$ and (iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^h$, (d) $-S(O)_2R^h$ or (e) halogen;

R^1, R^2, R^3 and R^6 are each independently (a) hydrogen, (b) halogen, (c) $-(C_1-C_6)$alkyl, (d) $-CF_3$, (e) $-OCF_3$, (f) $-O(C_1-C_6)$alkyl, or (g) -CN;

ring is substituted with zero to four substituents independently selected from (a) –(C_1-C_4)alkyl, (b) –OR^b, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) -NR^aR^a;

R^a for each occurrence is (a) hydrogen, (b) –CN, (c) -(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substitutents independently selected from Group V, (d) -(C_2-C_{10})alkenyl, (e) -(C_2-C_{10})alkoxy, (f) -(C_3-C_{10})cycloalkyl, (g) aryl, (h) heteroaryl, (i) -$C(O)R^f$, (j) -$C(O)OR^f$, (k) -$C(O)NR^aR^f$ or (l) -$S(O)_2R^f$;

R^f for each occurrence is independently (a) -(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from the Group VI, (b) -(C_2-C_{10})alkenyl, (c) -(C_2-C_{10})alkynyl, (d) -(C_3-C_{10})cycloalkyl, (e) aryl, (f) heteroaryl or (g) heterocycloalkyl;

R^g for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) –(C_2-C_6)alkenyl, (d) aryl, (e) -$C(O)R^f$, (f) -$C(O)OR^f$, (g) -$C(O)NR^aR^f$, (h) -$S(O)_2R^f$ or (i) -(C_3-C_6)cycloalkyl;

R^h is (a) -(C_1-C_6)alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) -(C_3-C_6)cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) -(C_1-C_4)alkyl, (ii) halogen, (iii) -CF_3 and (iv) –OCF_3; (b) phenyl substituted with zero to two substituents independently selected from the group consisting of (1) -(C_1-C_4)alkyl, (2) halogen, (3) -CF_3 and (4) –OCF_3; (c) -(C_3-C_6)cycloalkyl or (d) heterocycloalkyl;

Group V is (a) halogen, (b) –CF_3, (c) –OCF_3, (d) -OH, (e) –oxo, (f) –(C_1-C_6)alkoxy, (g) –CN, (h) aryl, (i) heteroaryl, (j) –(C_3-C_{10})cycloalkyl, (k) heterocycloalkyl, (l) –SR^f, (m) –$S(O)R^f$, (n) –$S(O)_2R^f$, (o) –$S(O)_2NR^aR^f$ (p) –NR^aR^g or (q) –$C(O)NR^aR^f$;

Group VI is (a) halogen, (b) hydroxy, (c) oxo, (d) -(C_1-C_6)alkoxy, (e) aryl, (f) heteroaryl, (g) -(C_3-C_6)cycloalkyl, (h) heterocycloalkyl, (i) -CN, or (j) -OCF_3;

provided that when the substituent R^4 is –(C_1-C_{12})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V wherein the Group V substituent is oxo, the oxo group is substituted on a carbon atom other than the C_1 carbon atom in –(C_1-C_{12})alkyl;

aryl for each occurrence is independently phenyl or naphthyl substituted with zero to four substituents independently selected from (a) halogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) -CN, (d) –SR^f, (e) -$S(O)R^f$, (f) -$S(O)_2R^f$, (g) –(C_3-C_6)cycloalkyl, (h) -$S(O)_2NR^aR^f$, (i) -NR^aR^g, (j) -$C(O)NR^aR^f$, (k) -OR^b, (l) -perfluoro-(C_1-C_4)alkyl, or (m) –$COOR^f$;

provided that when the substituent(s) on aryl are –SR^f, -$S(O)R^f$, -$S(O)_2R^f$,

$-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^g$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OR^b$, or $-COOR^f$, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

heteroaryl for each occurrence is independently a 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S; wherein in the bicyclic ring, a monocyclic heteroaryl ring is fused to a benzene ring or to another heteroaryl ring; and having zero to three substituents independently selected from (a) halogen, (b) $-(C_1-C_4)$alkyl, (c) $-CF_3$, (d) $-OR^b$, (e) $-NR^eR^g$, or (f) $-CO_2R^f$;

provided that when the substituent(s) on heteroaryl are $-OR^b$, $-NR^eR^g$ or $-CO_2R^f$, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

heterocycloalkyl for each occurrence is independently a 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, NR^e or S; and having zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^eR^g$;

which comprises the reaction steps set forth above; provided that if R^4 contains a primary or secondary amine, it is suitably protected during the reaction steps above.

More particularly, the present invention provides such processes wherein R^1 is located at the 5-position and R^2 is located at the 3-position.

More particularly, the present invention provides such processes wherein R^0 is hydrogen, and R^1 and R^2 are each independently hydrogen, $-(C_1-C_6)$alkyl, halogen or CN.

More particularly, the present invention provides such processes wherein R^3 is hydrogen, $-(C_1-C_4)$alkyl or halogen; R^4 is (a) $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from F, hydroxy, oxo, aryl, heteroaryl, $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, or heterocycloalkyl, (b) $-S(O)_2NR^cR^d$, (c) $-C(O)NR^cR^d$, (d) $-S(O)_2R^c$, (e) $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, (f) heterocycloalkyl, (g) $-C(O)R^c$, (h) $-OR^b$, (i) $-SR^c$, (j) $-S(O)R^c$, (k) $-NR^aC(O)R^d$, (l) $-NR^aC(O)NR^cR^d$ or (m) $-NR^aS(O)_2R^d$;

or R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a carbocyclic ring of formula $-(CH_2)_l-$ or a heterocyclic ring of formula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ wherein Q is -O-, -S- or $-NR^e-$; l is 3, 4, 5 or 6; k is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and l is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and wherein the carbocyclic ring and the heterocyclic ring are each substituted with zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^eR^g$;

provided that when the substituent R^4 is $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents, the oxo group is substituted on a carbon atom other than the C_1 carbon atom in $-(C_1-C_{10})$alkyl.

More particularly, the present invention provides such processes wherein R^4 is (a) $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from F, hydroxy, oxo, aryl, heteroaryl, $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, or heterocycloalkyl, (b) $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, (c) heterocycloalkyl, (d) $-C(O)R^c$, (e) $-OR^b$, (f) $-NR^aC(O)R^d$, (g) $-NR^aC(O)NR^cR^d$ or (h) $-NR^aS(O)_2R^d$;

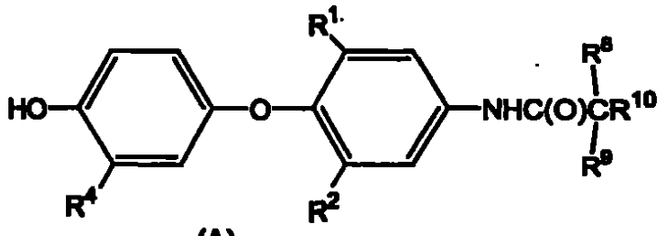
More particularly, the present invention provides such processes wherein R^5 is $-OH$, $-OC(O)R^f$ or $-F$; and R^f is $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group VI.

More particularly, the present invention provides such processes wherein R^6 is hydrogen, halogen or $-(C_1-C_4)$alkyl; R^7 is hydrogen or methyl; and R^8 and R^9 are each independently hydrogen, $-(C_1-C_8)$alkyl or halogen.

More particularly, the present invention provides such processes wherein R^6 is hydrogen; R^7 is hydrogen; and R^8 and R^9 are each independently hydrogen, methyl or $-F$.

More particularly, the present invention provides such processes wherein R^{10} is $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$; or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In addition, the present invention provides processes for preparing compounds of formula A



(A)

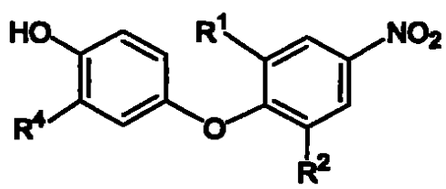
isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs; wherein R^1 and R^2 are each independently $-CH_3$ or $-Cl$; R^4 is $-SO_2$-NH-cyclopropyl, $-SO_2$-NH-cyclobutyl, $-SO_2$-NH-cyclopentyl, $-SO_2$-NH-cyclohexyl, $-SO_2$-NH-(C_1-C_8)alkyl or $-SO_2$-NH-phenyl optionally substituted with fluoro; R^8 and R^9 are each independently hydrogen or methyl; and R^{10} is $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$; or

compounds of formula A, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs; wherein R^1 and R^2 are each independently $-CH_3$ or $-Cl$; R^4 is $-C(O)N(CH_3)-(C_3-C_8)$cycloalkyl, $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)NH-CH(CH_3)$-cyclohexyl, $-C(O)NH-CH_2$-cyclohexyl, $-C(O)N(CH_3)-CH_2$-cyclohexyl, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)$-cyclohexyl, or $-C(O)NH$-phenyl optionally substituted with fluoro; R^8 and R^9 are each independently hydrogen or methyl; and R^{10} is $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$; or

compounds of formula A, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs; wherein R^1 and R^2 are each independently $-CH_3$ or $-Cl$; R^4 is $-SO_2-CH_2-$cyclopropyl, $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, $-SO_2-CH_2$-cyclopentyl, $-SO_2-CH_2$-cyclohexyl, $-SO_2$-cyclopentyl or $-SO_2$-cyclohexyl; ; R^8 and R^9 are each independently hydrogen or methyl; and R^{10} is $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$;

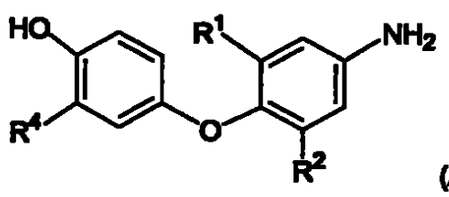
which comprises the steps of:

(a) reducing a compound of formula A-2



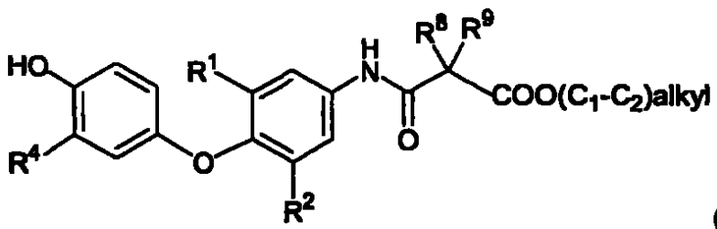
(A-2)

to its corresponding aniline of formula A-3



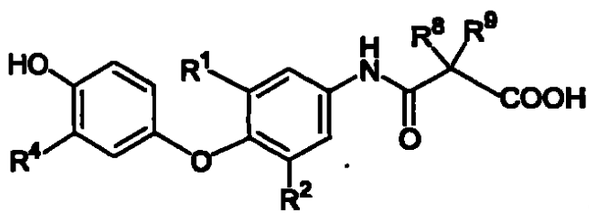
(A-3);

(b) acylating said aniline to its corresponding ester of formula A-4



(A-4);

and (c) hydrolyzing said ester to its corresponding acid of formula A-5



(A-5).

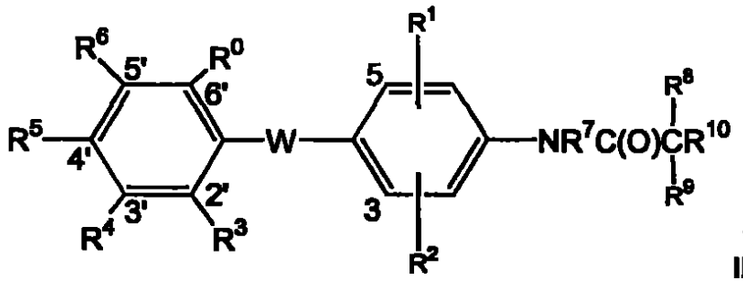
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds and isomers, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers and prodrugs. The present invention also relates to methods of treating of obesity, overweight condition, hyperlipidemia, glaucoma, cardiac arrhythmias (including atrial and ventricular arrhythmias), skin disorders, thyroid disease, hypothyroidism, thyroid cancer, diabetes, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, congestive heart failure, hypercholesteremia, depression and osteoporosis, using compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds and isomers, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers and prodrugs. This invention also relates to pharmaceutical compositions and kits.

The compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds and isomers, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers and prodrugs, may also be used for the treatment of such conditions as treating hair loss in mammals, including arresting and/or reversing hair loss and promoting hair growth. Such conditions may manifest themselves in, for example, alopecia, including male pattern baldness and female pattern baldness.

The compounds of the present invention are named according to the IUPAC or CAS nomenclature system.

In one way of naming the compounds of the present invention, the carbon atoms in the ring may be numbered as shown in the following structure II:



II

The carbon atom content of various hydrocarbon-containing moieties is indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, i.e., the prefix (C_i-C_j) indicates a moiety of the integer "i" to the integer "j" carbon atoms, inclusive. Thus, for example, (C_1-C_3)alkyl refers to alkyl of one to three carbon atoms, inclusive, or methyl, ethyl, propyl and isopropyl, and all isomeric forms and straight and branched forms thereof.

The term "alkyl" means a straight or branched chain hydrocarbon. Representative examples of alkyl groups include methiyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, pentyl, and hexyl. Preferred alkyl groups are (C_1-C_{12})alkyl.

The term "alkoxy" means an alkyl group bonded to an oxygen atom. Representative examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, tert-butoxy, propoxy, and isobutoxy. Preferred alkoxy groups are (C_1-C_{12})alkoxy.

The term "halogen" or "halo" means a radical derived from the elements chlorine, fluorine, bromine, or iodine.

The term "alkenyl" means a branched or straight chain hydrocarbon having one or more carbon-carbon double bonds.

The term "alkynyl" means a branched or straight chain hydrocarbon having one or more carbon-carbon triple bonds.

The term "cycloalkyl" means a cyclic hydrocarbon. Examples of cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl. Preferred cycloalkyl groups are (C_3-C_{10})cycloalkyl. It is also possible for the cycloalkyl group to have one or more double bonds or triple bonds, or a combination of double bonds and triple bonds, but is not aromatic. Examples of cycloalkyl groups having a double or triple bond include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cyclobutadienyl, and the like. It is also noted that the term cycloalkyl includes polycylic compounds such as bicyclic or tricyclic compounds. The cycloalkyl groups may be substituted or unsubsituted with from one to four substitutents.

The term "perfluoroalkyl" means an alkyl group in which all of the hydrogen atoms have been replaced with fluorine atoms.

The term "acyl" means a group derived from an organic acid (-COOH) by removal of the hydroxy group (-OH).

The term "aryl" means a cyclic, aromatic hydrocarbon. Examples of aryl groups include phenyl, naphthyl and biphenyl. The aryl group can be unsubstituted or substituted.

The term "heteroatom" includes oxygen, nitrogen, sulfur, and phosphorous.

The term "heteroaryl" means a cyclic, aromatic hydrocarbon in which one or more carbon atoms have been replaced with heteroatoms. If the heteroaryl group contains more than one heteroatom, the heteroatoms may be the same or different. Examples of heteroaryl groups include pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thienyl, furyl, pyrazinyl, pyrrolyl, pyranyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, indolyl, isoindolyl, indolizinyl, triazolyl, pyridazinyl, indazolyl, purinyl, quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, isothiazolyl, and benzo[b]thienyl. Preferred heteroaryl groups are five and six membered rings and contain from one to three heteroatoms independently selected from O, N, and S. The heteroaryl group, including each heteroatom, can be unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents, as chemically feasible. For example, the heteroatom S may be substituted with one or two oxo groups, which may be shown as =O.

The term "heterocycloalkyl" mean a cycloalkyl group in which one or more of the carbon atoms has been replaced with heteroatoms. If the heterocycloalkyl group contains more than one heteroatom, the heteroatoms may be the same or different. Examples of heterocycloalkyl groups include tetrahydrofuryl, morpholinyl, piperazinyl, piperidyl, and pyrrolidinyl. Preferred heterocycloalkyl groups are five and six membered rings and contain from one to three heteroatoms independently selected from O, N, and S. It is also possible for the heterocycloalkyl group to have one or more double bonds or triple bonds or a combination of double bonds and triple bonds, but it is not aromatic. Examples of heterocycloalkyl groups containing double or triple bonds include dihydrofuran, and the like. A heterocycloalkyl group, including each heteroatom, can be unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents, as chemically feasible. For example, the heteroatom S may be substituted with one or two oxo groups, which may be shown as =O.

It is also noted that the cyclic ring groups, i.e., aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, can comprise more than one ring. For example, the naphthyl group is a fused bicyclic ring system. It is also intended that the present invention include ring groups that have bridging atoms, or ring groups that have a spiro orientation. For example, "spirocycloalkyl" means a cycloalkyl ring having a spiro union (the union formed by a single atom which is the only common member of the rings). In addition, it is understood that, unless specifically noted otherwise, all suitable isomers of the cyclic ring groups are included herein.

Representative examples of five to six membered aromatic rings, optionally having one or two heteroatoms, are phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyridiazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

Representative examples of partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered rings, optionally having one to three heteroatoms, are cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and phenyl. Further exemplary five membered rings are furyl, thienyl, pyrrolyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, 2H-imidazolyl, 2-imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2-dithiolyl, 1,3-dithiolyl, 3H-1,2-oxathiolyl, 1,2,3-oxadizaolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-trizaolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 3H-1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,3,4-dioxazolyl, 5H-1,2,5-oxathiazolyl, and 1,3-oxathiolyl.

Further exemplary six membered rings are 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, 1,2-dioxinyl, 1,3-dioxinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, 1,4-dithianyl, thiomorpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, 4H-1,2-oxazinyl, 2H-1,3-oxazinyl, 6H-1,3-oxazinyl, 6H-1,2-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, 2H-1,2-oxazinyl, 4H-1,4-oxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,4-oxazinyl, o-isoxazinyl, p-isoxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,2,6-oxathiazinyl, and 1,4,2-oxadiazinyl.

Further exemplary seven membered rings are azepinyl, oxepinyl, thiepinyl and 1,2,4-triazepinyl.

Further exemplary eight membered rings are cyclooctyl, cyclooctenyl and cyclooctadienyl.

Exemplary bicyclic rings consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five and/or six membered rings, taken independently,

optionally having one to four heteroatoms are indolizinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, cyclopenta(b)pyridinyl, pyrano(3,4-b)pyrrolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzo(b)thienyl, benzo(c)thienyl, 1H-indazolyl, indoxazinyl, benzoxazolyl, anthranilyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, pteridinyl, indenyl, isoindenyl, naphthyl, tetralinyl, decalinyl, 2H-1-benzopyranyl, pyrido(3,4-b)-pyridinyl, pyrido(3,2-b)-pyridinyl, pyrido(4,3-b)-pyridinyl, 2H-1,3-benzoxazinyl, 2H-1,4-benzoxazinyl, 1H-2,3-benzoxazinyl, 4H-3,1-benzoxazinyl, 2H-1,2-benzoxazinyl and 4H-1,4-benzoxazinyl.

A cyclic ring group may be bonded to another group in more than one way. If no particular bonding arrangement is specified, then all possible arrangements are intended. For example, the term "pyridyl" includes 2-, 3-, or 4-pyridyl, and the term "thienyl" includes 2-, or 3-thienyl.

The term "substituted" means that a hydrogen atom on a molecule has been replaced with a different atom or molecule. The atom or molecule replacing the hydrogen atom is called a substituent.

The symbol "-" represents a covalent bond.

The term "radical" means a group of atoms that behaves as a single atom in a chemical reaction, e.g., an organic radical is a group of atoms which confers characteristic properties on a compound containing it, or which remains unchanged during a series of reactions.

The term "hydrate" means a crystalline form of a compound or salt thereof, containing one or more molecules of water of crystallization, e.g., a compound of Formula I or a salt thereof, containing water combined in the molecular form.

The term "pharmaceutically acceptable salts" means that the salts of the compounds of the present invention may be formed of the compound itself, prodrugs, e.g. acids, esters, isomers and the like, and include all of the pharmaceutically acceptable salts which are most often used in pharmaceutical chemistry. Pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, or prodrugs include, for example, the carboxylate salts, amino acid addition salts, esters, amides, and prodrugs of a compound that are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use with patients without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible.

The term "salts" refers to inorganic and organic salts of a compound of the present invention. These salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of a compound or by separately reacting a compound with a suitable organic or inorganic acid or base and isolating the salt thus formed. A suitable base is preferably used to prepare salts of the compounds of the present invention. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, oxalate, besylate, palmitate, stearate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, and laurylsulphonate salts, and the like. These may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. See, for example, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J Pharm Sci*, 66:1-19 (1977). More specifically, representative salts of the compounds of the present invention include sodium and potassium salts.

Examples of pharmaceutically acceptable, non-toxic esters of a compound of the present invention, if applicable, include (C_1-C_8)alkyl esters. Acceptable esters also include (C_5-C_7)cycloalkyl esters, as well as arylalkyl esters such as benzyl. (C_1-C_4)Alkyl esters are preferred. Esters of a compound of the present invention may be prepared according to methods that are well known in the art.

Examples of pharmaceutically acceptable non-toxic amides of a compound of the present invention include amides derived from ammonia, primary (C_1-C_8)alkyl amines, and secondary (C_1-C_8)dialkyl amines. In the case of secondary amines, the amine may also be in the form of a 5 or 6 membered heterocycloalkyl group containing at least one nitrogen atom. Amides derived from ammonia, (C_1-C_3)primary alkyl amines, and (C_1-C_2)dialkyl secondary amines are preferred. Amides of a compound of the present invention may be prepared according to methods well known to those skilled in the art in light of the present disclosure.

The term "polymorph" means a compound, an isomer, a prodrug or a salt thereof, such as the compound of Formula I, an isomer, a prodrug or a salt thereof, which occurs in two or more forms.

The term "prodrug" means a drug precursor which, following administration, releases the drug (e.g., a compound of the present invention) *in vivo* via some chemical or physiological process. For example, a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the *A.C.S. Symposium Series*, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_{12})alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C_1-C_2)alkylamino(C_2-C_3)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C_1-C_2)alkyl, N,N-di(C_1-C_2)alkylcarbamoyl-(C_1-C_2)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C_2-C_3)alkyl.

Similarly, if a compound of the present invention comprises an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl, 1-$((C_1-C_6)$alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-$((C_1-C_6)$alkanoyloxy)ethyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C_1-C_6)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C_1-C_6)alkanoyl, α-amino(C_1-C_4)alkanoyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

If a compound of the present invention comprises an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group

with a group such as R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently ((C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl-natural α-aminoacyl, -C(OH)C(O)OY wherein (Y is H, (C_1-C_6)alkyl or benzyl), $-C(OY_0)Y_1$ wherein Y_0 is (C_1-C_4) alkyl and Y_1 is $((C_1-C_6)$alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_4)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, $-C(Y_2)Y_3$ wherein Y_2 is H or methyl and Y_3 is mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

The term "solvate" means a molecular or ionic complex of molecules or ions of a solvent with those of a solute; a "solvate" wherein the solvent is water, forms "hydrates" or hydrated ions.

The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound or combination of compounds that ameliorates, attenuates, or eliminates a particular disease or condition or prevents or delays the onset of a particular disease or condition.

The term "patient" means animals, such as dogs, cats, cows, horses, sheep, and humans. Particularly preferred patients are mammals, including both males and females.

The phrase "pharmaceutically acceptable" means that the substance or composition must be compatible with the other ingredients of a formulation, and not deleterious to the patient.

The phrases "a compound of the present invention, a compound of Formula I, or a compound in accordance with Formula I" and the like, shall at all times be understood to include all active forms of such compounds, including, for example, the free form thereof, e.g., the free acid or base form, and also, all prodrugs, polymorphs, hydrates, solvates, stereoisomers, e.g., diastereomers and enantiomers, and the like, and all pharmaceutically acceptable salts as described above, unless specifically stated otherwise. It will also be appreciated that suitable active metabolites of compounds within the scope of Formula I, in any suitable form, are also included herein.

The phrase "reaction-inert solvent" or "inert solvent" refer to a solvent or mixture of solvents that does not interact with starting materials, reagents, intermediates or products in a manner that adversely affects the desired product.

The terms "treating", "treat" or "treatment" include preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment.

A compound of the present invention may contain asymmetric or chiral centers, and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is contemplated that all stereoisomeric forms of a compound as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part of the present invention. In addition, the present invention contemplates all geometric and positional isomers. For example, if a compound contains a double bond, both the cis and trans forms, as well as mixtures, are contemplated.

Diasteromeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diasteromeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., alcohol), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. Also, some of the compounds of this invention may be atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention.

A compound of the present invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. The present invention contemplates and encompasses both the solvated and unsolvated forms.

It is also possible that a compound of the present invention may exits in different tautomeric forms. All tautomers of a compound of the present invention are contemplated. For example, all of the tautomeric forms of the imidazole molety are included in this invention. Also, for example, all keto-enol or imine-enamine forms of the compounds are included in this invention.

Those skilled in the art will recognize that the compound names contained herein may be based on a particular tautomer of a compound. While the name for only a particular tautomer may be used, it is intended that all tautomers are encompassed by the name of the particular tautomer and all tautomers are considered part of the present invention.

It is also intended that the invention disclosed herein encompass compounds that are synthesized *in vitro* using laboratory techniques, such as those well known to synthetic chemists; or synthesized using *in vivo* techniques, such as through metabolism, fermentation, digestion, and the like. It is also contemplated that a

compound of the present invention may be synthesized using a combination of *in vitro* and *in vivo* techniques.

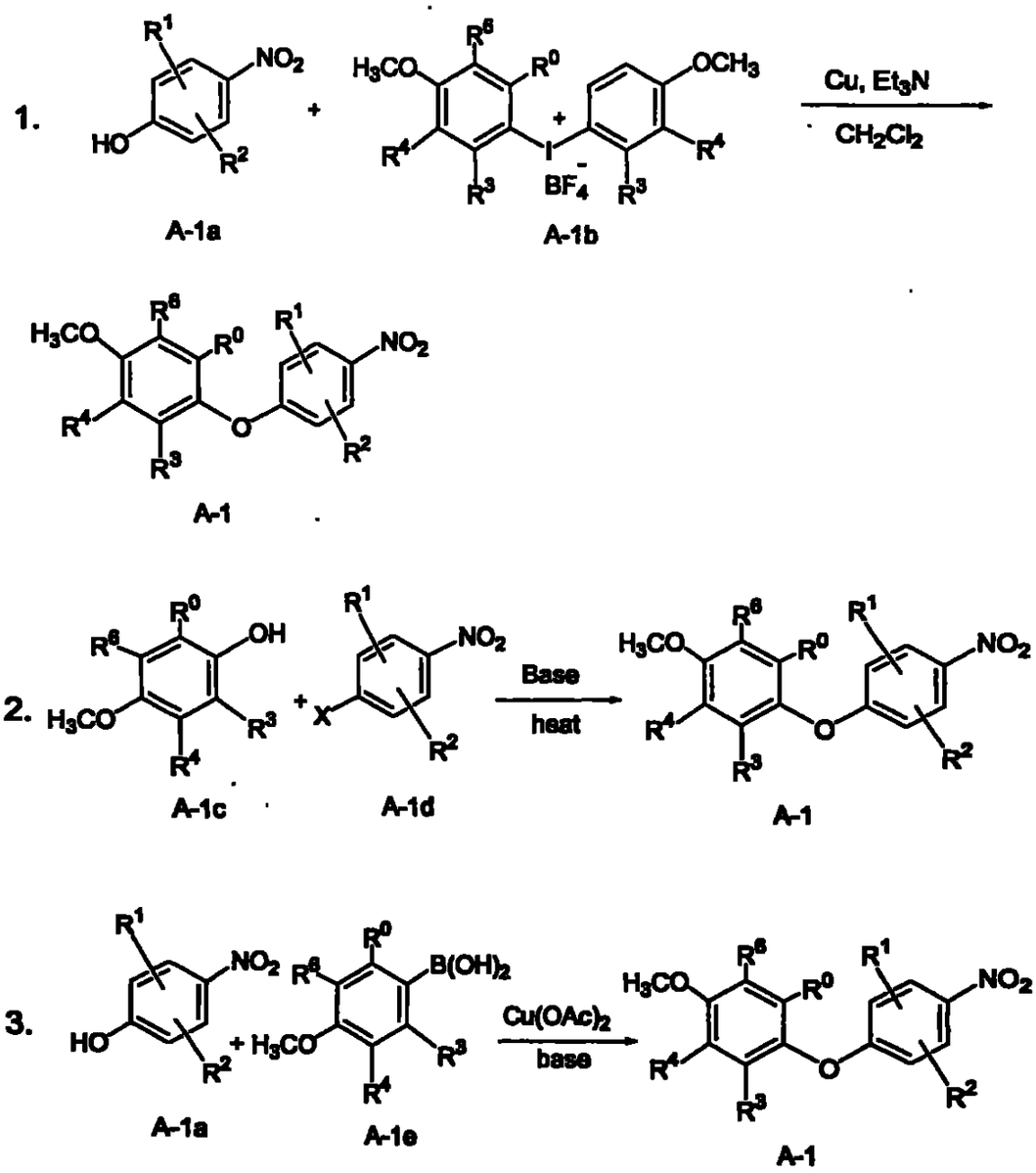
The present invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, sulfur, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of Formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

The compounds of Formula I of the present invention are prepared as described in the Schemes and Examples below, or are prepared by methods analogous thereto, which are readily known and available to one of ordinary skill in light of this disclosure. The Schemes of the present description illustrate the preparation of the compounds of the present invention and, unless otherwise indicated, the variables in the Schemes are as described above. In addition, the Examples provided herein further illustrate the preparation of the compounds of the present invention.

The starting materials for each Scheme and Example provided by this description are either commercially available or are prepared according to methods known to those skilled in the art. It should be understood that the following Schemes

are provided solely for the purposes of illustration and do not limit the invention which is defined by the claims. Variations in the sequence of reaction steps and in the reactants and conditions used would be readily apparent to one of ordinary skill in the art in light of the present disclosure. In some of the Schemes, specific reactants and conditions are given for purposes of illustration, however, they are not intended to limit the disclosure thereof.

Scheme A



Scheme A

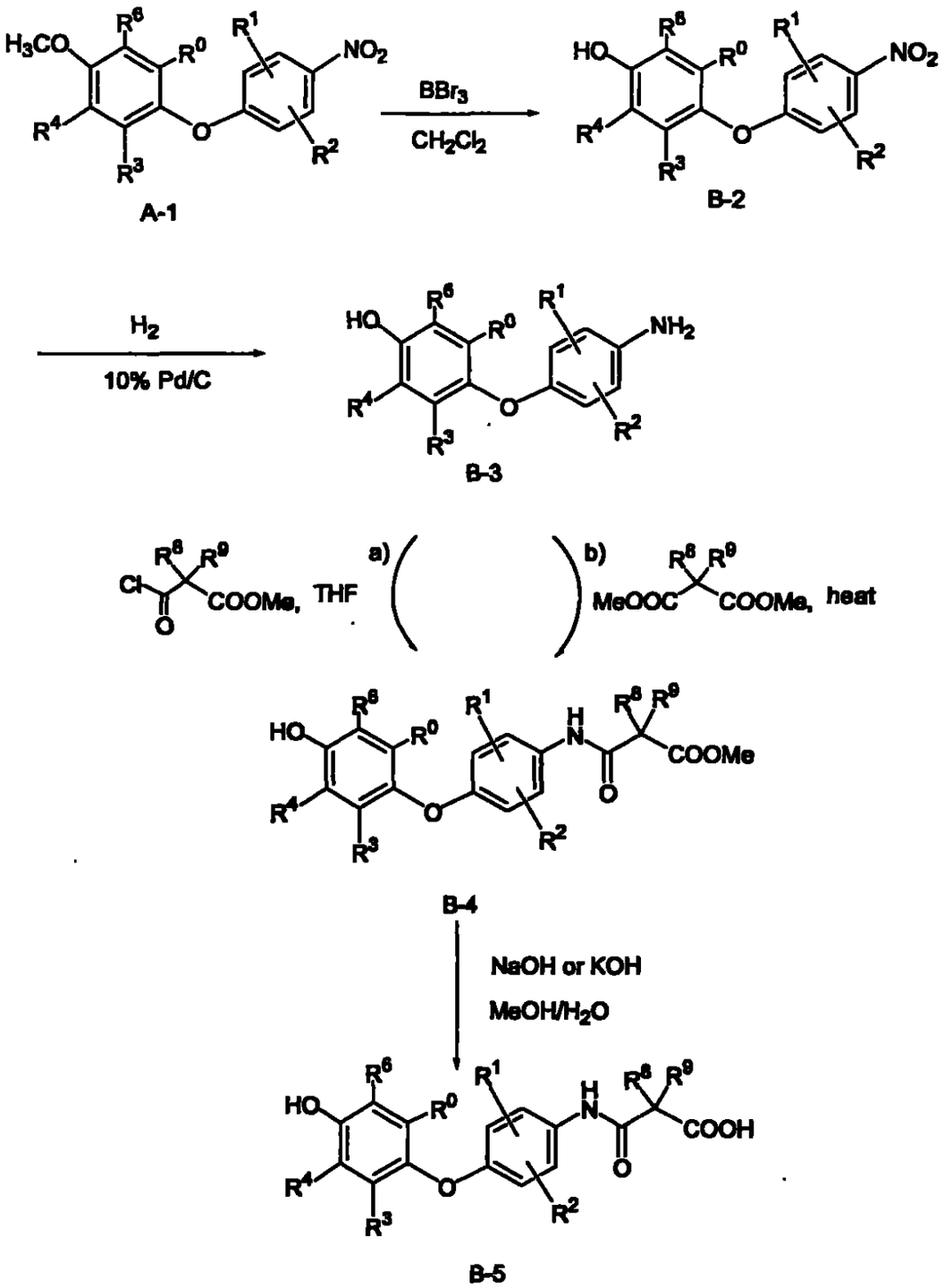
The key intermediate diphenyl ether A-1 for preparation of the malonamic acids of the present invention can be synthesized according to methods analogous to those known in the art. For example, the diphenyl ether A-1 can be prepared by coupling the 4-nitrophenol A-1a, wherein R^1 is methyl and R^2 is methyl, or wherein R^1

is chloro and R^2 is chloro, both of which are commercially available, with the bis-aryl iodonium tetrafluoroborate A-1b at room temperature in a suitable organic solvent, such as dichloromethane, in the presence of a copper catalyst such as copper bronze and a suitable base such as TEA (*J. Med. Chem*, 38, 695-707, 1995). Preparation of the bis-aryl iodonium tetrafluoroborate A-1b can be carried out from an appropriate commercially available anisole according to the procedure described in the *J. Med. Chem*, 38: 695-707 (1995).

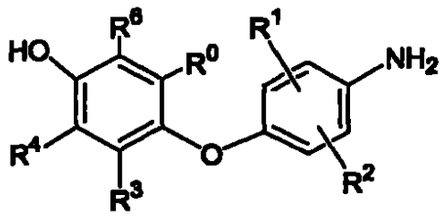
The diphenyl ether A-1 can also be prepared by coupling the commercially available phenol A-1c with the commercially available 4-halonitrobenzene A-1d, such as 4-iodonitrobenzene (X is I), 4-bromonitrobenzene (X is Br), 4-chloronitrobene (X is Cl) or 4-fluoronitrobenzene (X is F), at 130 °C in the presence of a suitable base such as potassium carbonate or potassium t-butoxide, in a polar inert solvent, such as DMSO or N-methylpyrrolidone.

A third alternative for the preparation of the diphenyl ether A-1 is to couple the nitrophenol A-1a with the phenylboronic acid A-1e, which is commercially available or which may be prepared by literature procedures, at room temperature in dichloromethane in the presence of copper (II) acetate and a suitable base, such as TEA, pyridine or a mixture of TEA and pyridine (*Tetrahedron Lett.*, 39: 2933-2936, 2937-2940 (1998)).

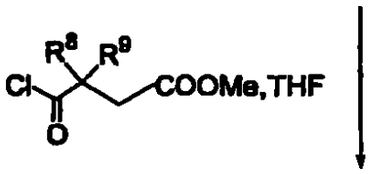
Scheme B

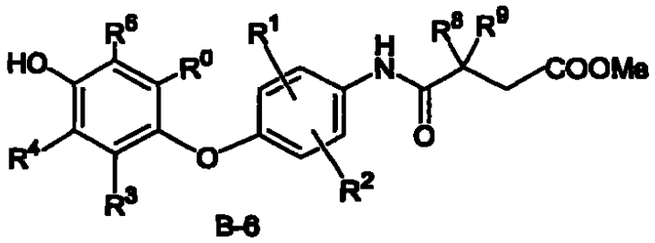

H3CO
R6
R0
R1
NO2
R4
R3
R2
A-1
BBr3
CH2Cl2
HO
B-2
H2
10% Pd/C
NH2
B-3
R8 R9
Cl
COOMe, THF
a)
b)
MeOOC
COOMe, heat
H
N
O
B-4
NaOH or KOH
MeOH/H2O
COOH
B-5

Scheme B - continued-



B-3

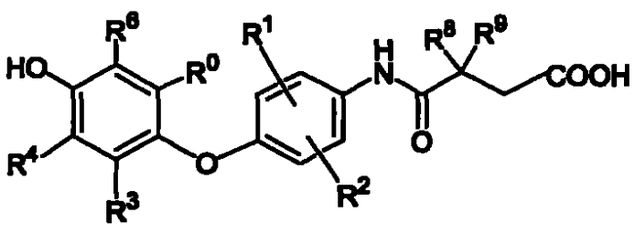




B-6

NaOH or KOH

$MeOH/H_2O$



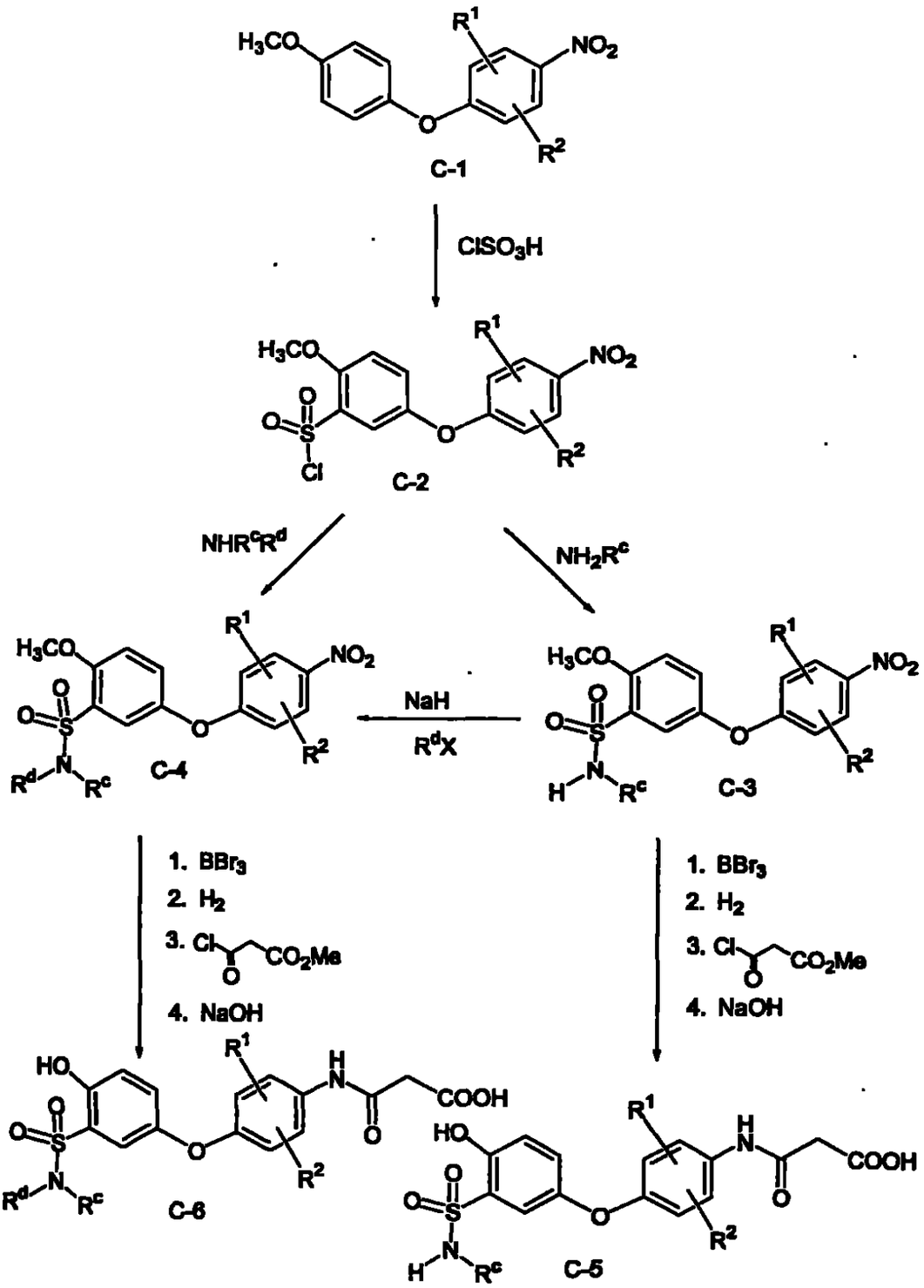
B-7

Scheme B

Preparation of the 3'-substituted or unsubstituted malonamic acids B-5 is illustrated in Scheme B. Demethylation of A-1 from Scheme A using a suitable boron trihalide such as boron trichloride or boron tribromide, in a suitable organic solvent such as dichloromethane or chloroform gives the phenol B-2. Hydrogenation of the nitrophenol B-2 in MeOH or EtOH in the presence of 10% Pd/C provides the aniline B-3. Acylation of B-3 with malonyl chloride in THF as shown in Step a) gives the ester B-4. Alternatively, as shown in Step b), the ester B-4 can be prepared by heating the aniline B-3 with an excess dimethyl malonate at ~140^{0}C. Hydrolysis of B-4 with a suitable base such as NaOH or KOH in an aqueous MeOH solution at room temperature produces the malonamic acids B-5 wherein the variables are as defined above.

In addition, acylation of B-3 with succinyl chloride in THF gives the ester B-6. Hydrolysis of B-6 with a suitable base such as NaOH or KOH in an aqueous MeOH solution at room temperature produces the malonamic acids B-7 wherein the variables are as defined above.

Scheme C

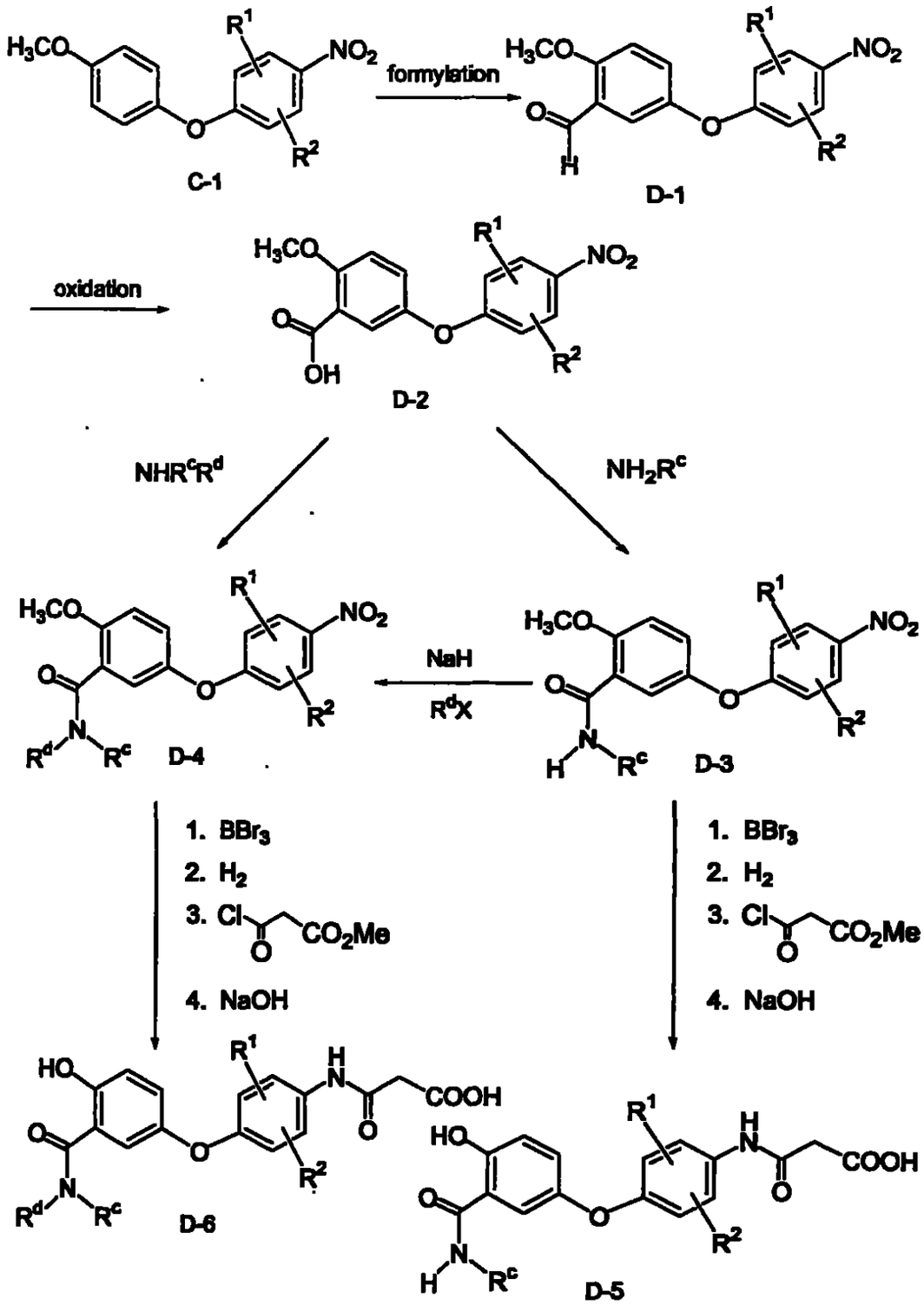


Scheme C

3'-Sulfonamides of the present invention are prepared as shown in Scheme C. Treatment of the compound C-1, which is prepared as the compound A-1, wherein R^0, R^3, R^4 and R^6 are each hydrogen, in Scheme A, with neat chlorosulfonic acid at 0^0C to room temperature gives the 3'-chlorosulfonylated compound C-2. The compound C-2 is reacted with a primary amine in a suitable solvent, such as dichloromethane, THF, MeOH, EtOH or acetonitrile, in the presence of a suitable base, such as TEA or diisopropylethylamine, to afford the compound C-3. Likewise, the compound C-4 can be prepared by reacting C-2 with a secondary amine under similar conditions. Alternatively, the compound C-4 can be prepared by alkylation of the compound C-3 using a suitable alkylating agent, such as an alkyl halide R^6X wherein X is halogen, in the presence of a suitable base, such as sodium hydride, in a suitable organic solvent such as THF.

The compound C-3 is demethylated using boron tribromide in chloroform. The demethylated phenol is then converted to the malonamic acid C-5, wherein the variables are as defined above, via hydrogenation, acylation and basic hydrolysis by procedures analogous to those described in Scheme B. Likewise, the malonamic acid C-6, wherein the variables are as defined above, can be prepared from the nitro compound C-4 via demethylation, hydrogenation, acylation and alkaline hydrolysis by procedures analogous to those described in Scheme B.

Scheme D



C-1 D-1 D-2 D-4 D-3 D-6 D-5

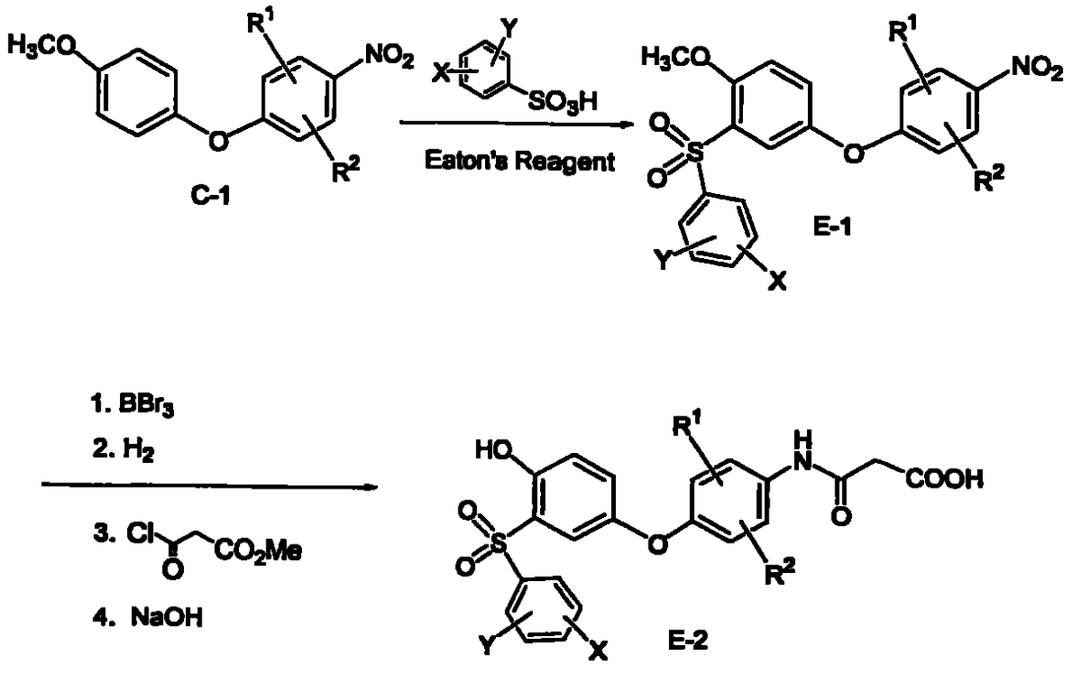
Scheme D

Formation of 3'-carboxamides of the present invention is carried out as described in Scheme D. Treatment of C-1 from Scheme C with hexamethylenetetramine at 65°C in TFA gives the 3'-aldehyde D-1. Oxidation of D-1 provides the carboxylic acid D-2. Preferred oxidation methods include Jones oxidation (chromic acid/aqueous sulfuric acid) and those employing sodium chlorite ($NaClO_2$, KH_2PO_4, 2-methyl-2-butene, t-butanol in THF). The carboxylic acid D-2 can be converted to the carboxamide D-3 or D-4 according to methods analogous to those known in the art. For example, employment of an acid chloride or mixed anhydride of D-2 with a primary amine in a suitable dried aprotic solvent, such as dichloromethane, THF, DME or DEE, in the presence of a base, such as TEA, dimethylaminopyridine or pyridine, affords the compound D-3. Likewise, the compound D-4 can be prepared from the carboxylic acid D-2 with a secondary amine under similar conditions.

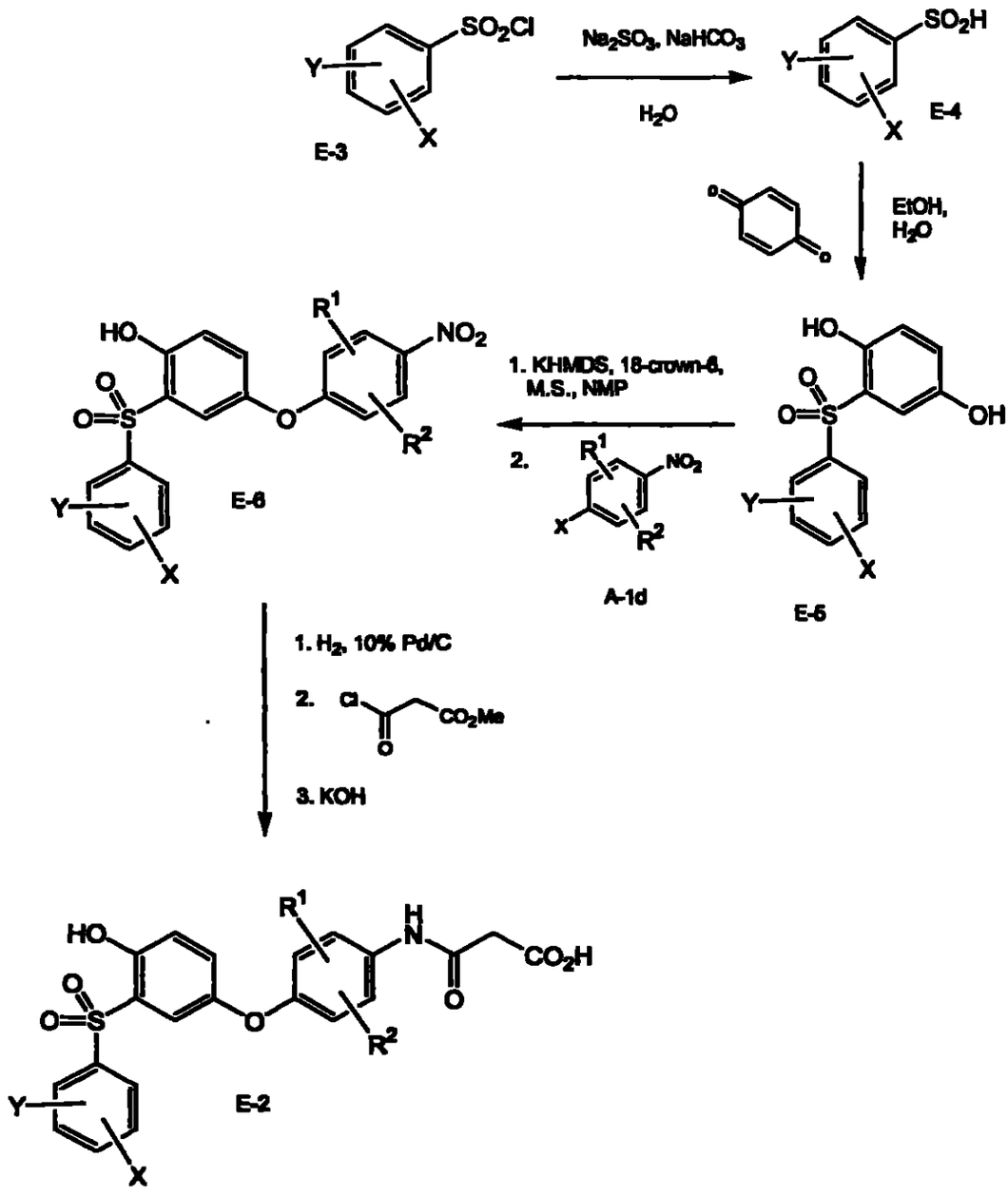
Also, the carboxylic acid D-2 can be reacted with N-hydroxysuccinimide, dicyclohexylcarbodiimide, and a primary or secondary amine in the presence of a suitable base, such as TEA in 1,2-dimethoxyethane, to give the carboxamide D-3 or D-4, respectively. Alternatively, the compound D-3 can be converted to the compound D-4 by alkylation using a suitable alkylating agent, such as an alkyl halide R^dX wherein X is halogen, in the presence of a suitable base, such as sodium hydride, in a suitable organic solvent such as DMF.

The compound D-3 is converted to the malonamic acid D-5, wherein the variables are as defined above, via demethylation, hydrogenation, acylation and basic hydrolysis by procedures analogous to those described in Scheme B. Likewise, the compound D-6, wherein the variables are as defined above, is prepared from the compound D-4 via demethylation, hydrogenation, acylation and alkaline hydrolysis by procedures analogous to those described in Scheme B.

Scheme E
Synthetic Scheme 1



Scheme E - continued -
Synthetic Scheme 2



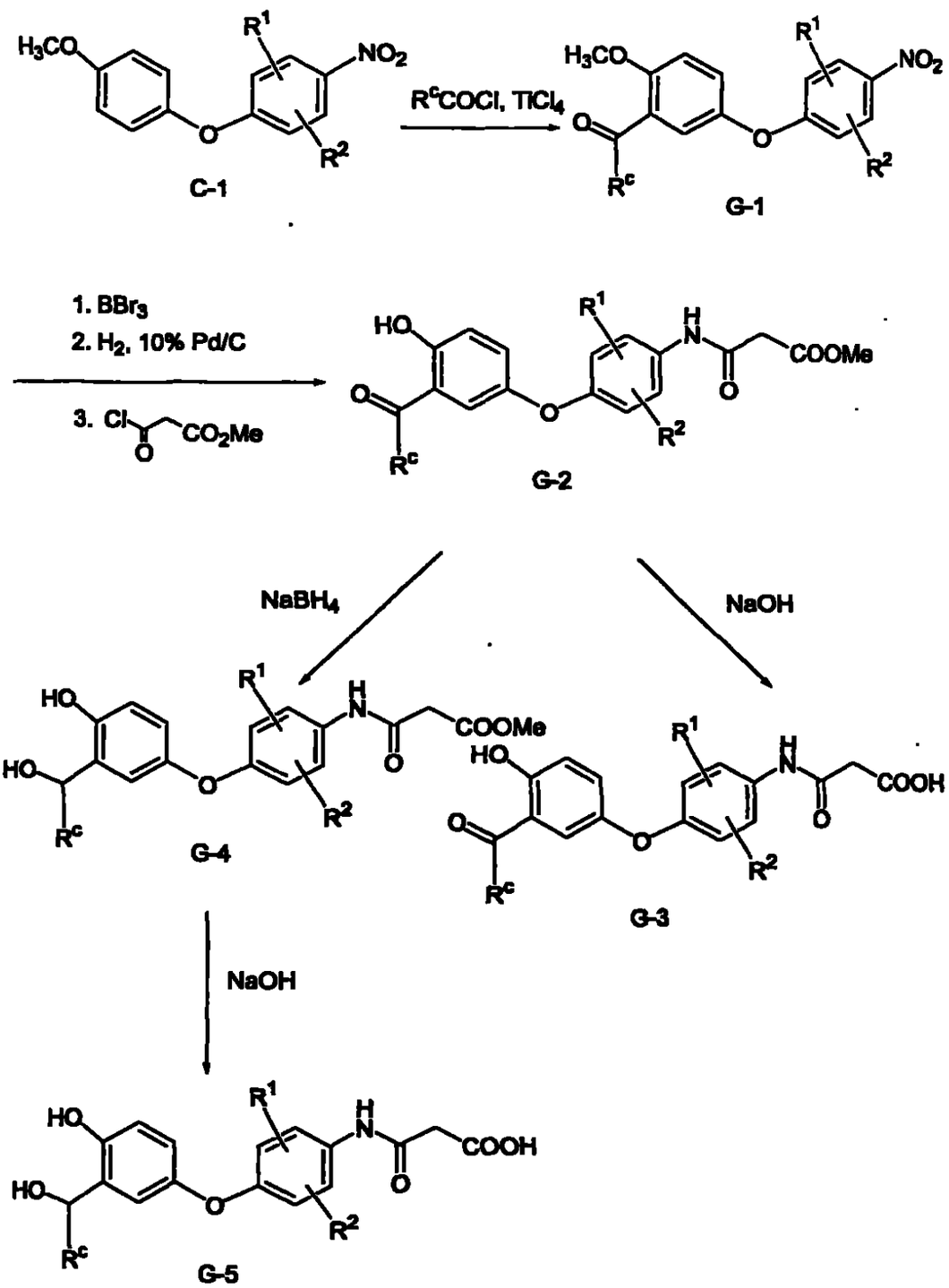
Scheme E

Preparation of 3'-arylsulfones of the present invention is outlined in Synthetic Schemes 1 and 2 as shown in Scheme E. In Synthetic Scheme 1, treatment of C-1 from Scheme C with arylsulfonic acid or arylsulfonyl chloride in the presence of a dehydrating agent, preferably P_2O_5 in methanesulfonic acid (Eaton's reagent) or

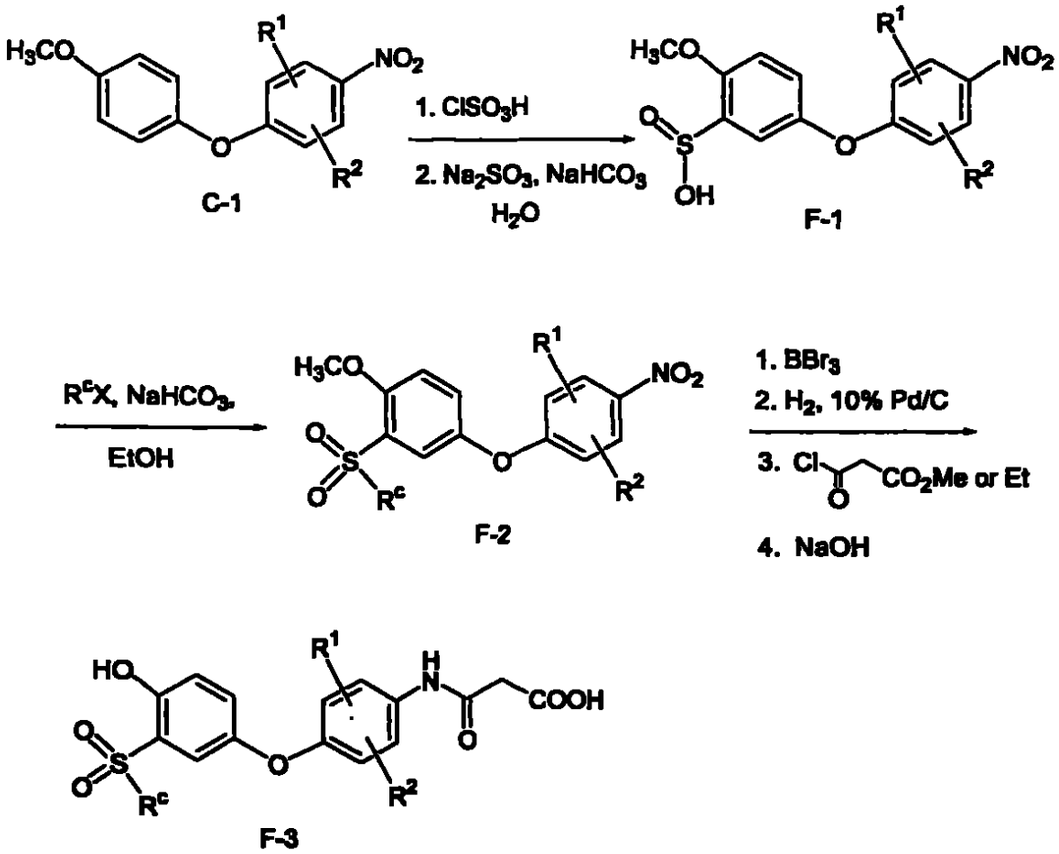
polyphosphoric acid at ~110°C gives the sulfone E-1 wherein X and Y are substituents in the phenyl ring. The nitro compound E-1 can be converted to the malonamic acid E-2, wherein the variables are as defined above, via demethylation, hydrogenation, acylation and hydrolysis by procedures analogous to those described in Scheme B.

Alternatively, the 3'-arylsulfones of the present invention may preferably be prepared as detailed in Synthetic Scheme 2. Reduction of commercially available arylsulfonyl chloride E-3 with sodium sulfite in H_2O in the presence of a base, such as sodium bicarbonate or NaOH, affords arylsulfinic acid E-4. Addition of E-4 to benzoquinone in a mixture of ethanol and water gives the dihydroxyaryl-arylsulfone E-5. Selective arylation of the dihydroxyaryl-arylsulfone E-5 may be achieved by reaction with a 4-halonitrobenzene A-1d from Scheme A after treatment with potassium bis(trimethylsilyl)amide in N-methylpyrrolidinone in the presence of 18-crown-6 and molecular sieves to give the hydroxy-nitro compound E-6. The hydroxy-nitro compound E-6 may be converted to the malonamic acid E-2 by hydrogenation, acylation, and hydrolysis in a manner analogous to those described in Scheme B.

Scheme G


H3CO
R1
NO2
R2
C-1
RcCOCl, TiCl4
O
Rc
G-1
1. BBr3
2. H2, 10% Pd/C
3. Cl
CO2Me
HO
H
N
COOMe
G-2
NaBH4
NaOH
G-4
G-3
COOH
NaOH
G-5

Scheme F



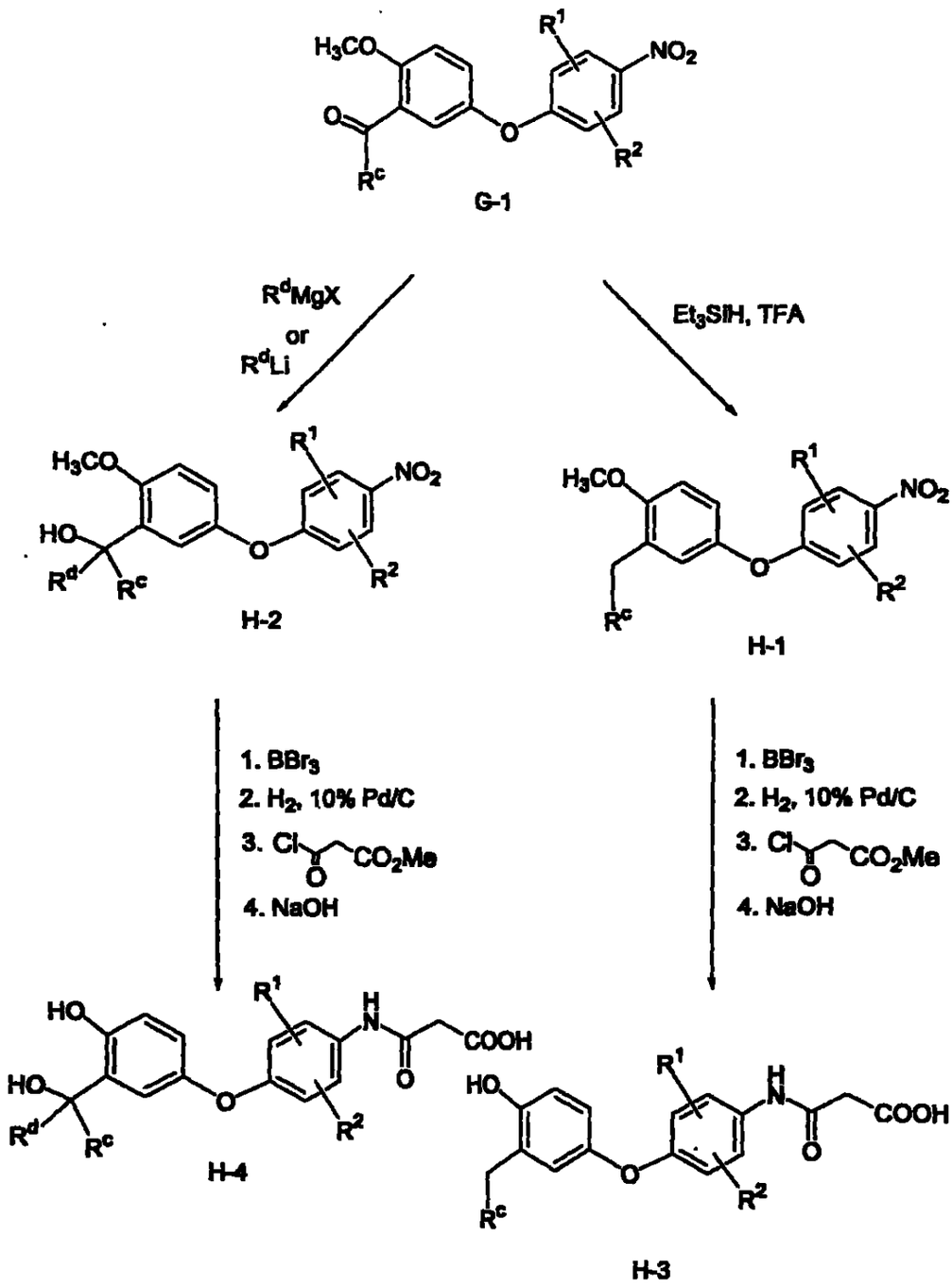
Scheme F

Preparation of 3'-alkylsulfones of the present invention is illustrated in Scheme F. The compound C-1 from Scheme C is reacted with chlorosulfonic acid to give the 3'-chlorosulfonylated compound, which is shown as the compound C-2 in Scheme C. This 3-chlorosulfonylated compound is reduced with sodium sulfite in H_2O in the presence of a base, such as sodium bicarbonate or NaOH, to afford the sulfinic acid F-1. Alkylation of the sulfinic acid F-1 with an alkyl halide R^cX wherein X is halogen in the presence of a base, such as sodium bicarbonate, NaOH, sodium hydride, sodium methoxide or potassium t-butoxide, gives the alkylsulfone F-2 wherein R^c is alkyl. The nitro compound F-2 can be converted to the malonamic acid F-3, wherein R^c is alkyl and the other variables are as defined above, via demethylation, hydrogenation, acylation and hydrolysis by procedures analogous to those described in Scheme B. The reduction may also be performed using $SnCl_2$ as the reducing agent in ethanol.

Scheme G

3'-Keto and 3'-hydroxy derivatives of the present invention are prepared as shown in Scheme G. Titanium tetrachloride-catalyzed Friedel-Crafts acylation of C-1 from Scheme C with acid chloride in dichloromethane at room temperature produces G-1 wherein R^c is as defined above. The malonamic acid ester G-2 wherein the variables are as defined above is prepared from the nitro compound G-1 via demethylation, hydrogenation and acylation by procedures analogous to those described in Scheme B. Alkaline hydrolysis of G-2 with a suitable base such as NaOH gives the malonamic acid G-3 wherein the variables are as defined above. Reduction of G-2 with sodium borohydride in MeOH affords the alcohol G-4 wherein the variables are as defined above. This reduction may also be performed by hydrogenation using Raney's nickel catalyst. Alkaline hydrolysis of G-4 with a suitable base such as NaOH yields the acid G-5 wherein the variables are as defined above.

Scheme H

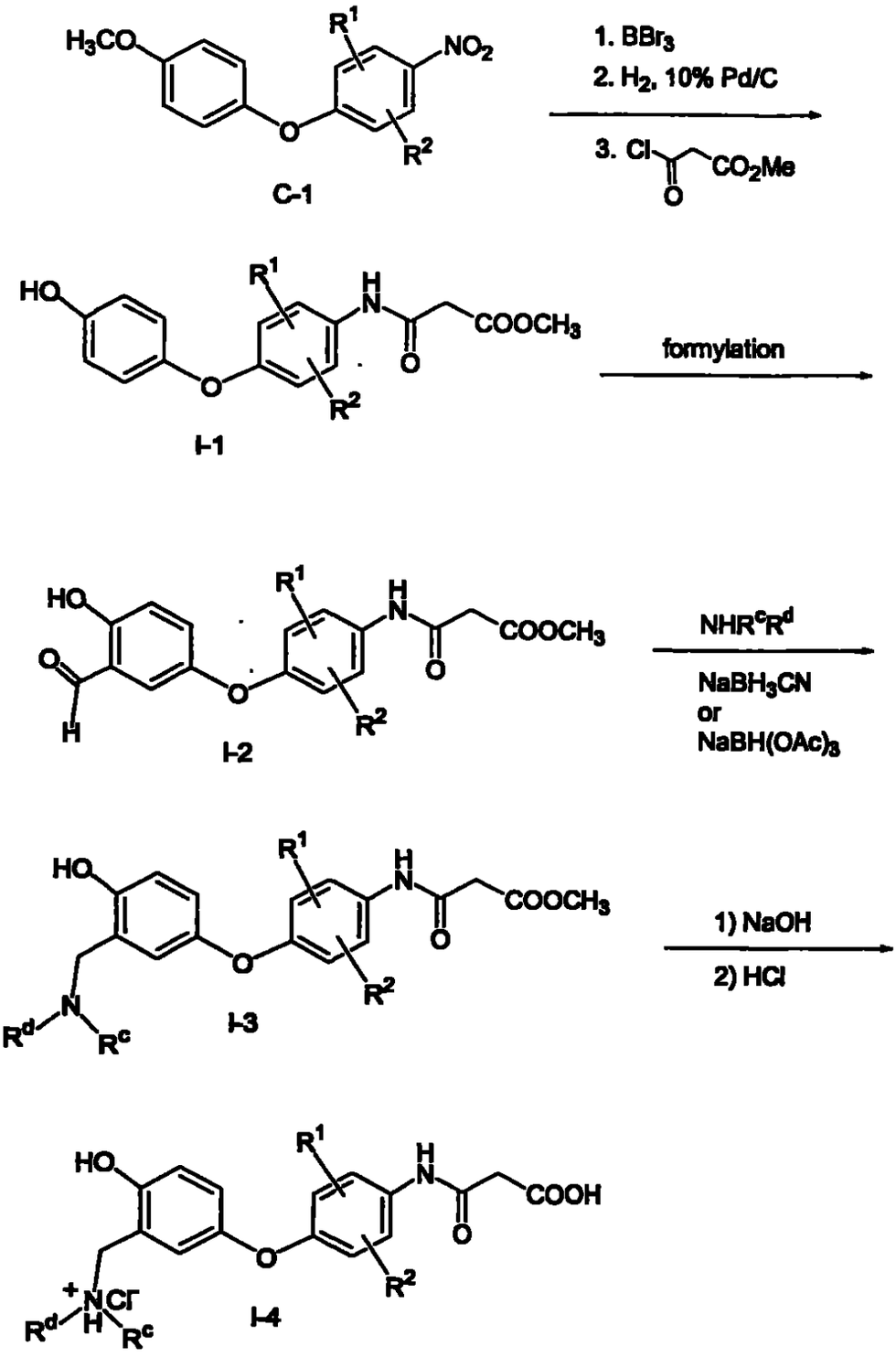

G-1
R^dMgX or R^dLi
Et_3SiH, TFA
H-2
H-1
1. BBr_3
2. H_2, 10% Pd/C
3. CO_2Me
4. NaOH
H-4
H-3

Scheme H

Formation of 3'-tertiary alcohols and 3'-methylene derivatives is carried out as described in Scheme H. Complete reduction of the ketone carbonyl group of G-1 from Scheme G, wherein R^c is as defined above, with triethylsilane and trifluoroacetic acid in dichloromethane gives the compound H-1. The malonamic acid H-3 wherein the variables are as defined above, can be prepared from H-1 via demethylation, hydrogenation, acylation and hydrolysis by procedures analogous to those described in Scheme B.

The ketone G-1 from Scheme G is reacted with a Grignard reagent or organolithium compound, wherein R^d is as defined above, in an aprotic solvent such as diethyl ether or THF to afford the alcohol H-2. The nitro compound H-2 is converted to the malonamic acid H-4, wherein the variables are as defined above, via demethylation, hydrogenation, acylation and hydrolysis by procedures analogous to those described in Scheme B.

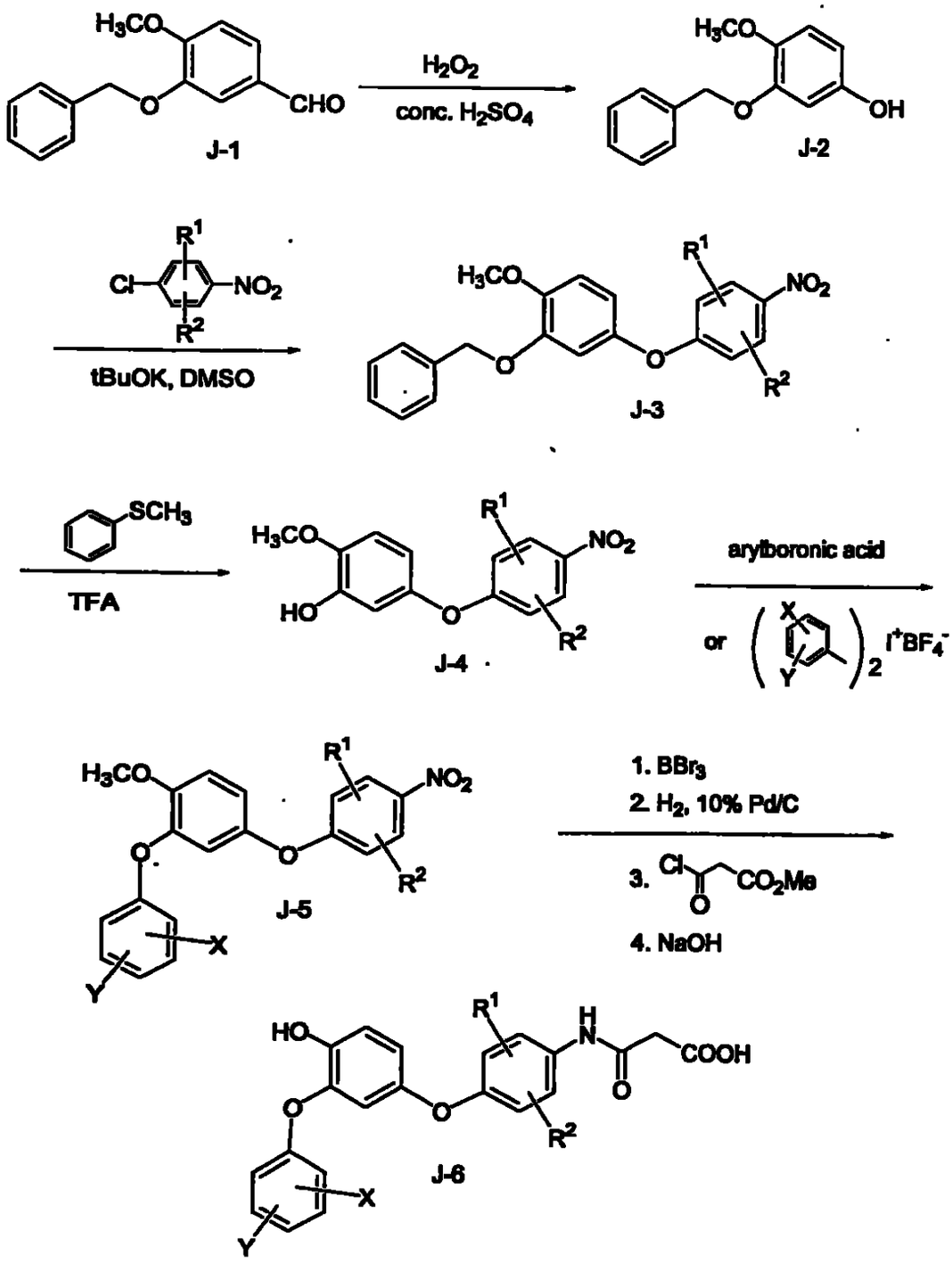
Scheme I


H3CO
R1
NO2
R2
C-1
1. BBr3
2. H2, 10% Pd/C
3. Cl
CO2Me
O
HO
H
N
COOCH3
I-1
formylation
I-2
NHRcRd
NaBH3CN
or
NaBH(OAc)3
I-3
1) NaOH
2) HCl
COOH
+NCl-
I-4

Scheme I

Preparation of 3'-methylamino derivatives of the present invention is outlined in Scheme I. The compound C-1 from Scheme C can be converted to the malonamic acid ester I-1 by demethylation, hydrogenation and acylation by procedures analogous to those described in Scheme B. Formylation of I-1 with hexamethylenetetramine at 65^{0}C in TFA gives the 3'-aldehyde I-2. The aldehyde I-2 can be converted to the methylamino derivative I-3, wherein the variables are as defined above, by methods known in the art. A preferred method utilizes reductive amination. For example, the reductive amination can be accomplished by the reaction of the aldehyde I-2 with an amine, wherein R^c and R^d are as defined above, and a reducing agent in a suitable solvent in the presence of 3 Å molecular sieves. Preferred reducing agents are sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride and sodium borohydride. Preferred organic solvents include EtOH, MeOH and 1,2-dichloroethane. Hydrolysis of I-3 with a suitable base such as NaOH yields the HCl salt I-4 on acidification wherein the variables are as defined above.

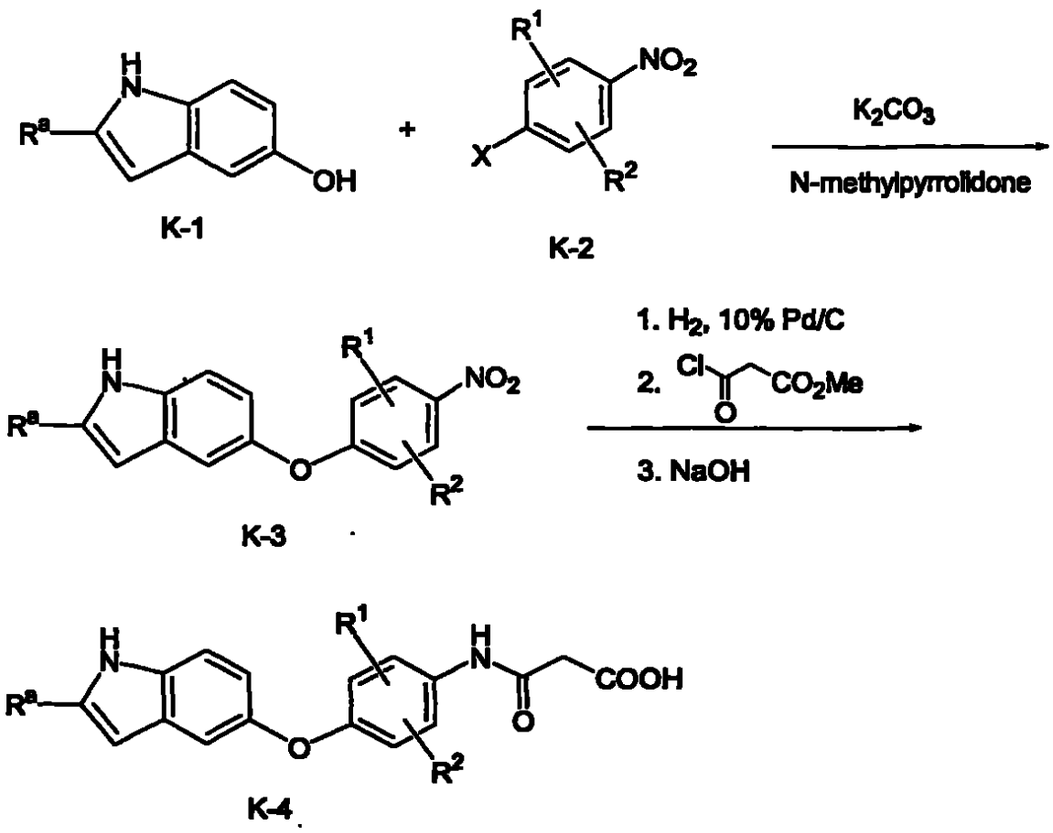
Scheme J


H3CO
CHO
O
J-1
H2O2
conc. H2SO4
H3CO
OH
O
J-2
R1
Cl
NO2
R2
tBuOK, DMSO
H3CO
R1
NO2
O
O
R2
J-3
SCH3
TFA
H3CO
HO
R1
NO2
O
R2
J-4
arylboronic acid
or
X
Y
2
I+BF4-
H3CO
R1
NO2
O
O
R2
O
X
Y
J-5
1. BBr3
2. H2, 10% Pd/C
3.
Cl
O
CO2Me
4. NaOH
HO
R1
H
N
COOH
O
O
O
R2
X
Y
J-6

Scheme J

3'-Arylethers are prepared as shown in Scheme J. The commercially available compound J-1 is reacted with hydrogen peroxide in MeOH followed by addition of conc. H_2SO_4 to give the phenol J-2. The phenol J-2 is coupled with 4-chloronitrobenzene in DMSO in the presence of potassium t-butoxide to afford the coupling ether J-3. Debenzylation of J-3 with thioanisole in TFA at room temperature produces the 3'-hydroxy compound J-4. Conversion of J-4 to the arylether J-5 can be accomplished by coupling J-4 with an arylboronic acid in the presence of copper (II) acetate and a suitable base such as TEA, pyridine or a mixture of TEA and pyridine in dichloromethane. Alternatively, the arylether J-5 can also be obtained by coupling J-4 with aryliodonium tetrafluoroborate in the presence of copper bronze and TEA in dichloromethane. The malonamic acid J-6, wherein X and Y are substituents on the phenyl ring and the other variables are as defined above, is prepared from the nitro compound J-5 via demethylation, hydrogenation, acylation and hydrolysis by procedures analogous to those described in Scheme B.

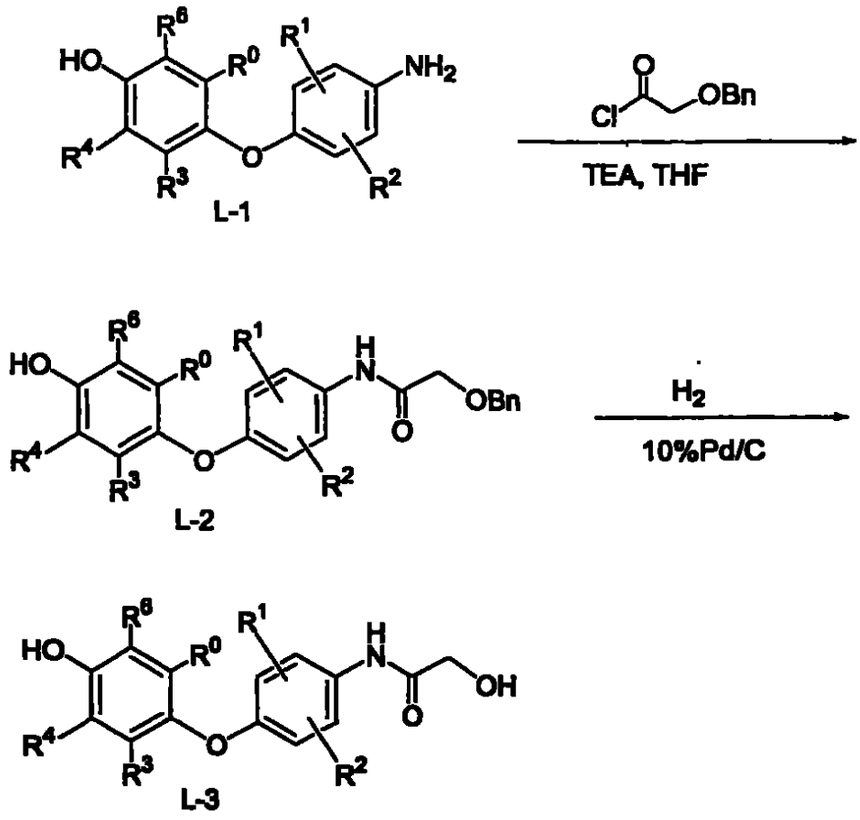
Scheme K



Scheme K

The preparation of indole analogs is illustrated in Scheme K. The ether compound K-3 can be prepared by coupling the commercially available compound K-1 with the commercially available p-halonitrobenzene K-2 (also A-1d in Scheme A), such as 4-iodonitrobenzene, in N-methylpyrrolidone at 125°C in the presence of potassium carbonate. The nitro compound K-3 is then converted to the malonamic acid K-4, wherein the variables are as defined above, via hydrogenation, acylation and hydrolysis by procedures analogous to those described in Scheme B.

Scheme L

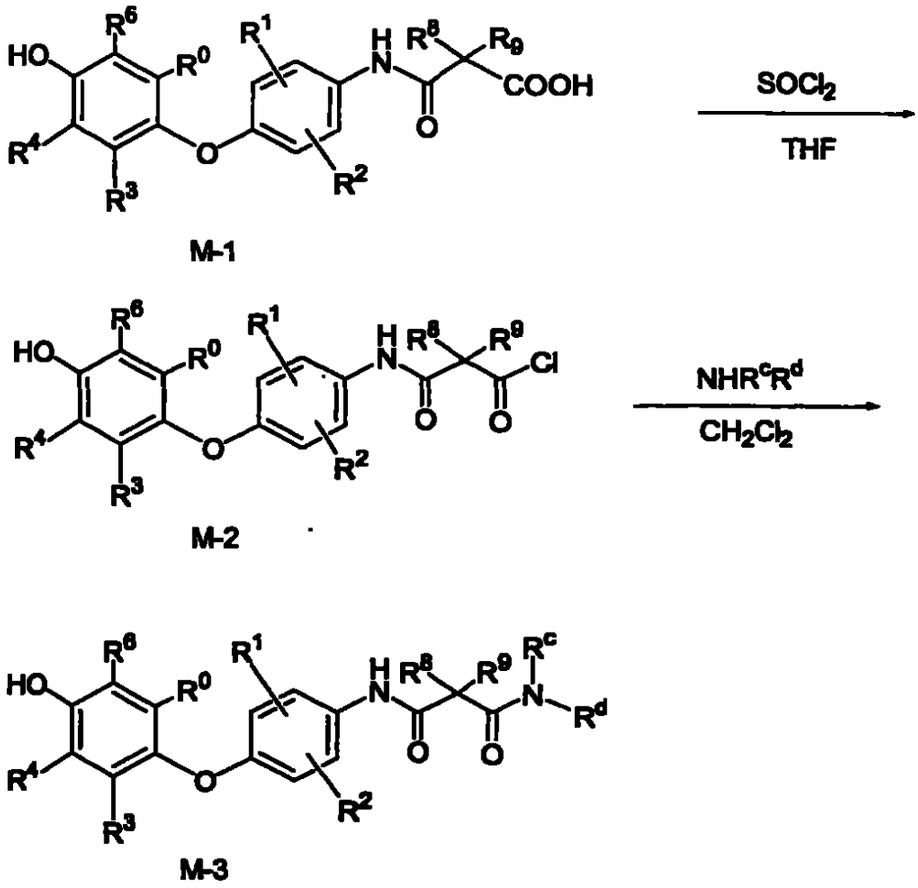


Scheme L

The preparation of C1-2-hydroxy-acetamide is outlined in Scheme L.

Acylation of the aniline L-1 prepared as described in Scheme B with benzyloxyacetyl chloride in THF in the presence of TEA gives the benzyloxyacetamide L-2. Hydrogenation of L-2 in the presence of 10% Pd/C affords the debenzylated product L-3 wherein the variables are as defined above.

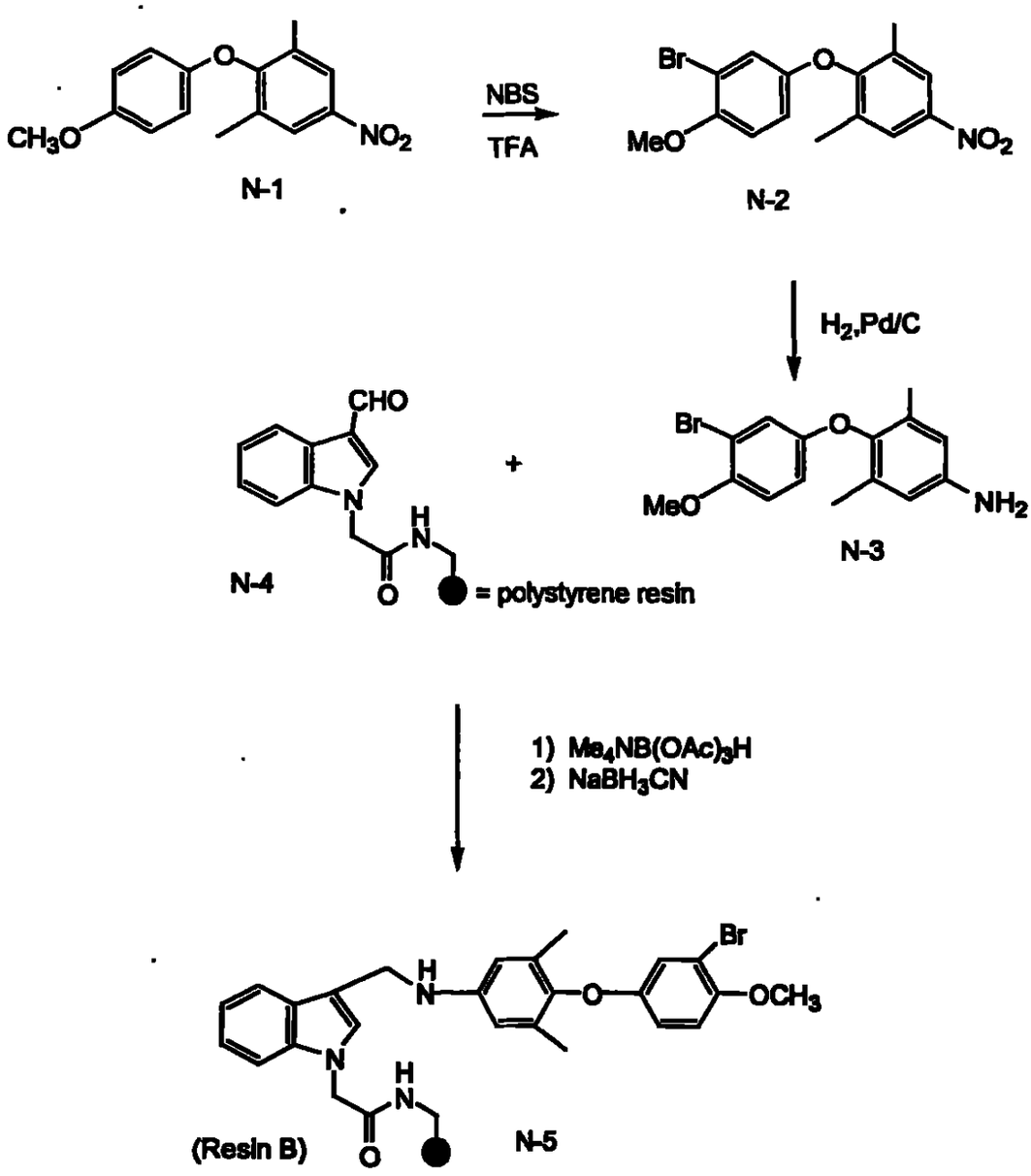
Scheme M



Scheme M

The formation of C1-malonamides is carried out as described in Scheme M. Treatment of the acid M-1, prepared as described in Scheme B above, with thionyl chloride in THF gives the acid chloride M-2. The acid chloride M-2 is reacted with an amine in a suitable solvent such as methylene chloride to give the malonamide M-3, wherein the variables are as defined above.

Scheme N

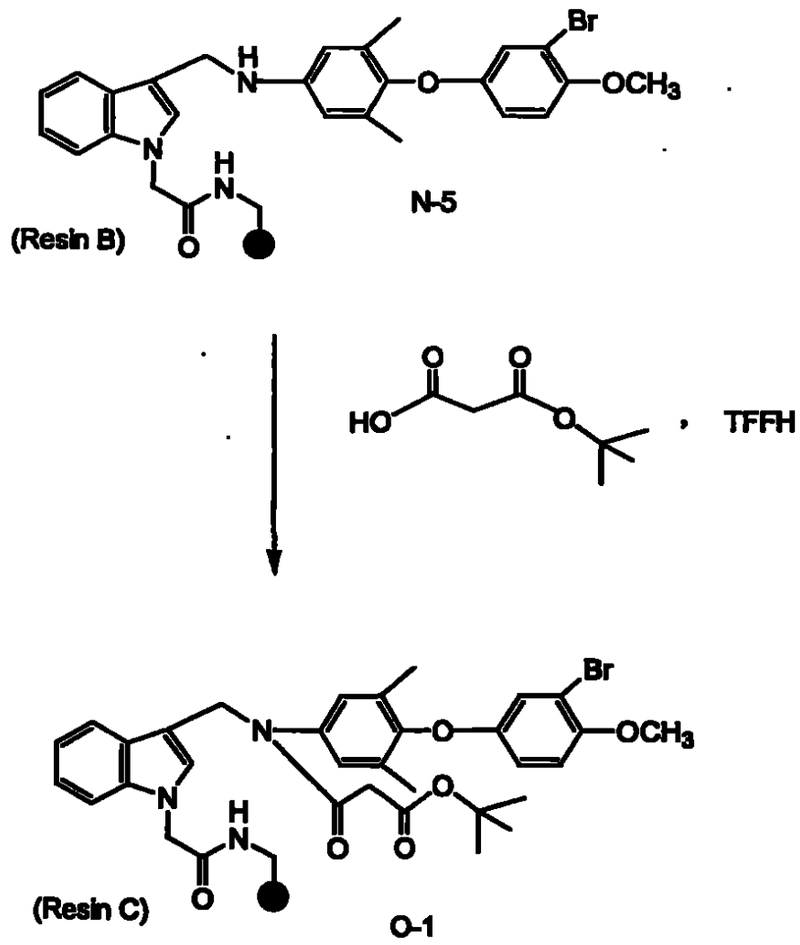


Scheme N

The compound N-1, prepared as described in Scheme A, is brominated to afford the compound N-2, using, for example, N-bromosuccinimide and trifluoroacetic acid in chloroform at reflux. The compound N-2 is reduced to the corresponding

aniline N-3, using, for example, catalytic hydrogenation (palladium/carbon catalyst in ethyl acetate). The compound N-3 is joined to a resin-bound aryl aldehyde such as an indole resin N-4, using, for example, reductive amination conditions, such as tetramethylammonium triacetoxyborohydride and sodium cyanoborohydride in dichloroethane and methanol, to afford the resin-bound aniline N-5 (Resin B).

Scheme O

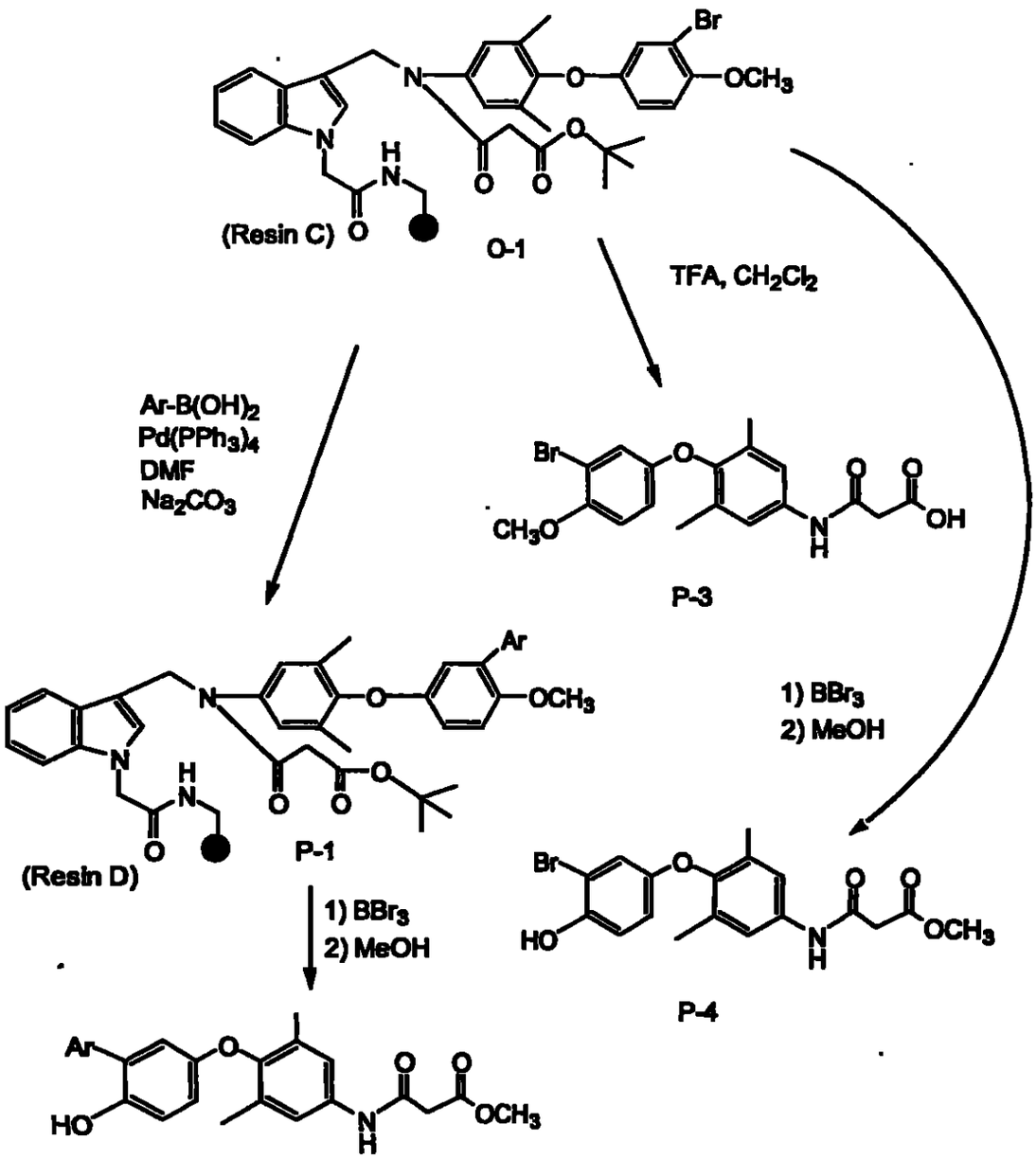


Scheme O

The functionalized resin N-5 (Resin B) is coupled to a carboxylic acid, such as mono-tert-butyl malonate, using a suitable coupling reagent, such as

tetramethylfluoroformamidinium hexafluorophosphate, in the presence of a suitable base such as N,N-diisopropylethylamine, to afford the resin-bound amide O-1 (Resin C).

Scheme P

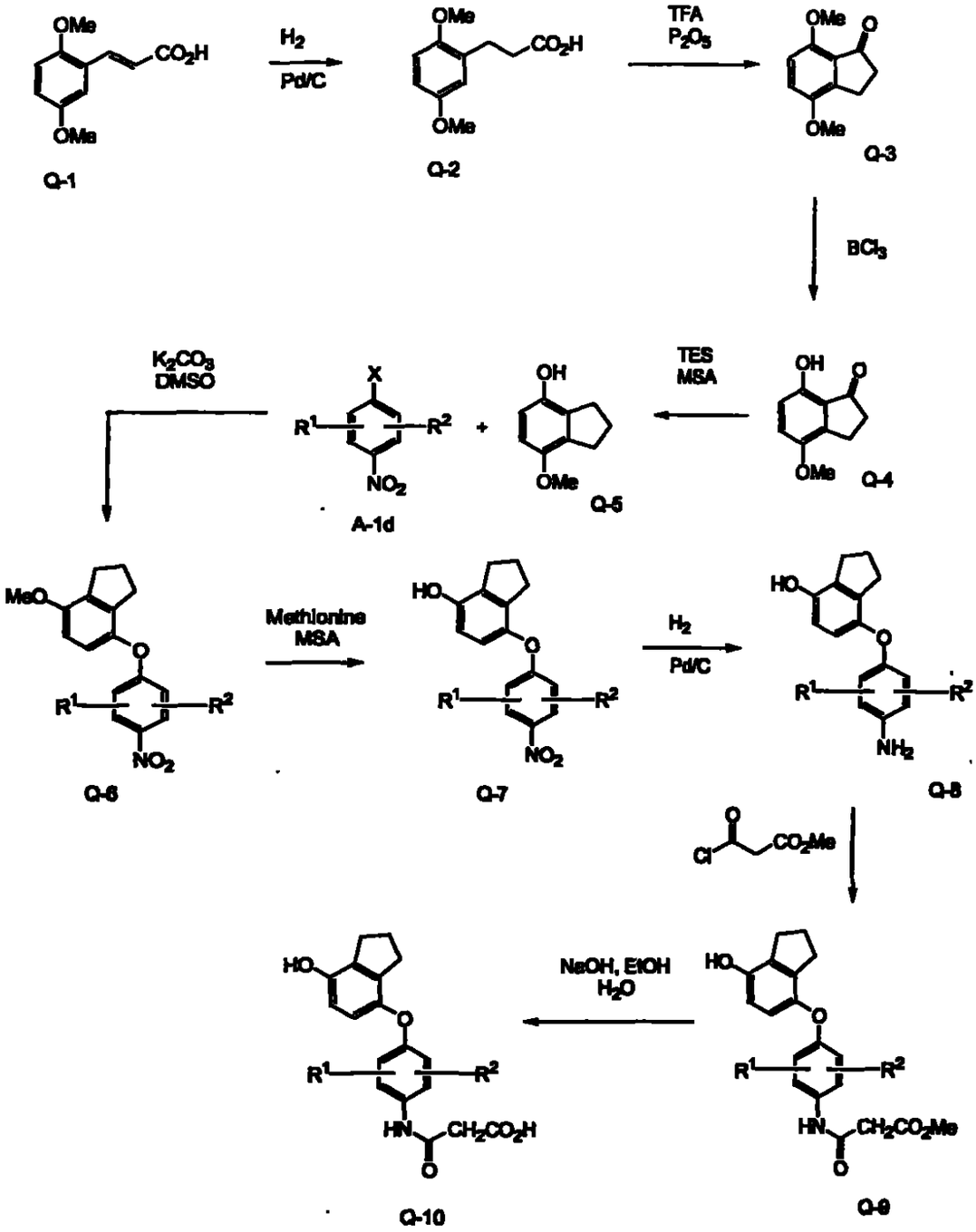


Scheme P

The functionalized resin O-1 (Resin C) is coupled to an organoboronic acid, such as 4-methoxyphenylboronic acid, in the presence of a palladium catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and a base, such as aqueous sodium carbonate, in a suitable organic solvent such as DMF or 1,2-dichloroethane, to afford the resin bound amide P-1 (Resin D) wherein aryl is optionally substituted phenyl. The resin bound amide P-1 (Resin D) is demethylated and cleaved from the resin by using a suitable boron trihalide, such as boron trichloride or boron tribromide, in a suitable organic solvent, such as 1,2-dichloroethane or 1,2-dichloromethane, and then esterified by using aqueous methanol to give the compound P-2 wherein aryl is optionally substituted phenyl. The resin O-1 (Resin C) is cleaved with trifluoroacetic acid in dichloromethane to give the malonamic acid P-3.

The functionalized resin O-1 (Resin C) is demethylated and cleaved from the resin by using a suitable boron trihalide, such as boron trichloride or boron tribromide, in a suitable organic solvent, such as 1,2-dichloroethane or 1,2-dichloromethane, and then esterified by using aqueous methanol to give the compound P-4.

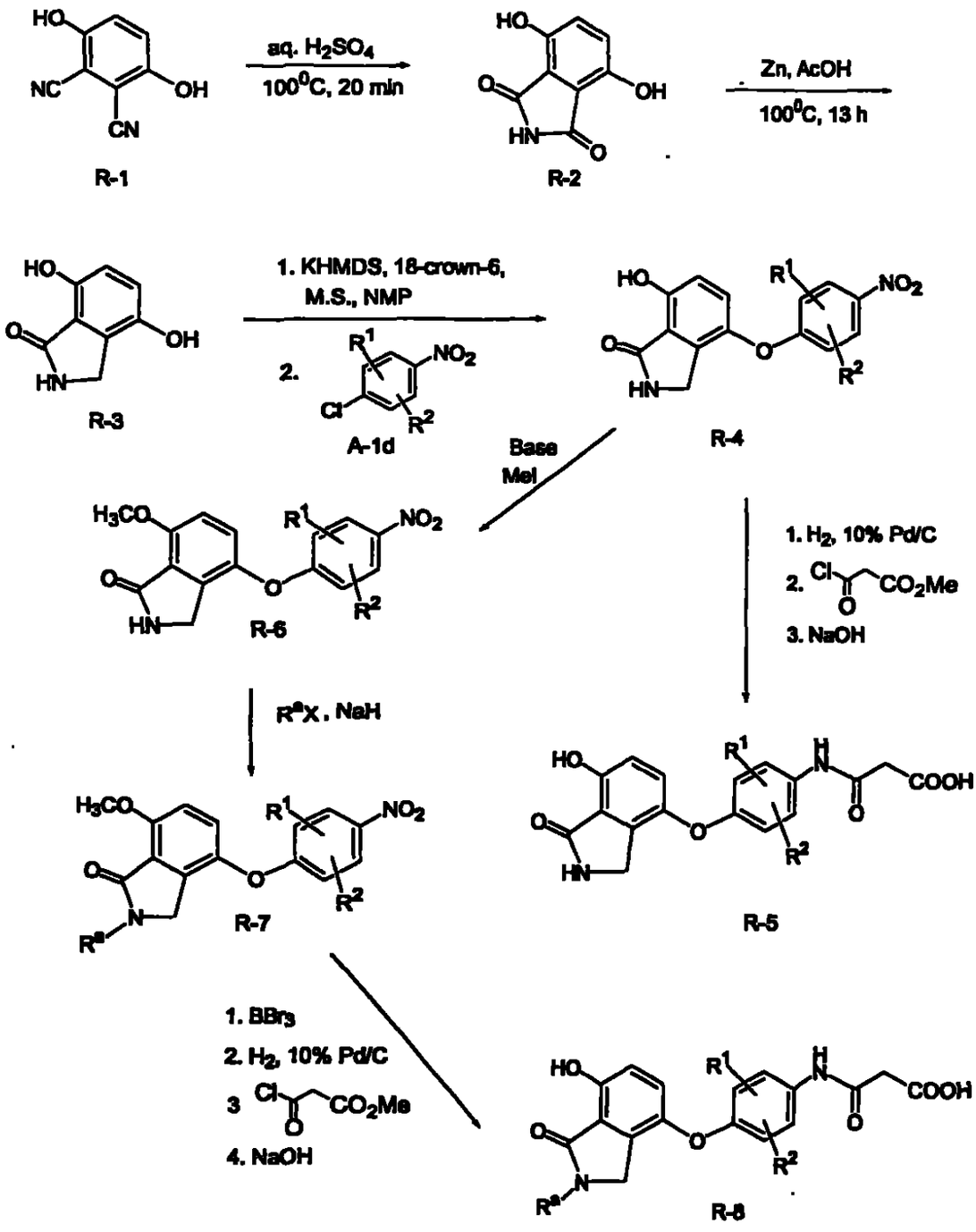
Scheme Q


OMe
CO2H
OMe
Q-1
H2
Pd/C
OMe
CO2H
OMe
Q-2
TFA
P2O5
OMe
O
OMe
Q-3
BCl3
OH
O
OMe
Q-4
TES
MSA
K2CO3
DMSO
X
R1
R2
NO2
A-1d
OH
OMe
Q-5
MeO
R1
R2
NO2
Q-6
Methionine
MSA
HO
R1
R2
NO2
Q-7
H2
Pd/C
HO
R1
R2
NH2
Q-8
Cl
O
CO2Me
HO
R1
R2
HN
CH2CO2Me
O
Q-9
NaOH, EtOH
H2O
HO
R1
R2
HN
CH2CO2H
O
Q-10

Scheme Q

Preparation of the indan-malonamic acid Q-10 is shown in Scheme Q. Hydrogenation of the commercially available 2,5-dimethoxycinnamic acid Q-1 gives the propionic acid Q-2. Treatment of Q-2 with P_2O_5 in TFA affords the indanone Q-3. Selective demethylation of Q-3 with BCl_3 in CH_2Cl_2 produces the phenol Q-4. Reduction of the Q-4 compound with triethylsilane in the presence of methanesulfonic acid yields the indan Q-5. Coupling of the indan Q-5 with the chloronitrobenzene A-1d from Scheme A in DMSO, using potassium carbonate as a base, gives the diaryl ether Q-6. Demethylation of the Q-6 compound with methionine in methanesulfonic acid affords the phenol Q-7. The compound Q-7 can be converted to the malonamic acid Q-10 via hydrogenation, acylation and alkaline hydrolysis by procedures analogous to those described above in Scheme B.

Scheme R


aq. H_2SO_4
100°C, 20 min
Zn, AcOH
100°C, 13 h
R-1
R-2
R-3
1. KHMDS, 18-crown-6, M.S., NMP
2.
A-1d
R-4
Base
MeI
R-6
1. H_2, 10% Pd/C
2.
3. NaOH
R^aX, NaH
R-7
R-5
1. BBr_3
2. H_2, 10% Pd/C
3
4. NaOH
R-8

Scheme R

The preparation of the isoindol-1-one compounds R-5 and R-7 is outlined in Scheme R. The 4,7-dihydroxy-isoindole-1,3-dione R-2 is prepared by heating the commercially available 3,6-dihydroxy-phthalonitrile R-1 with aqueous H_2SO_4 at 100 °C for 20 min. (*Chem. Europ.* J., EN;2;1;31-44, 1996). Reduction of the isoindole-1,3-dione R-2 with zinc in glacial acetic acid at 100 °C for 13 h affords R-3. (*J. Med. Chem.*, 243-246, 1983). Selective arylation of the dihydroxy-isoindole-1-one R-3 may be achieved by reaction with a 4-halonitrobenzene, A-1d from Scheme A, after treatment with potassium bis(trimethylsilyl)amide in N-methylpyrrolidinone in the presence of 18-crown-6 and molecular sieves to give the hydroxy-nitro compound R-4. The hydroxy-nitro compound R-4 may be converted to the malonamic acid R-5 by hydrogenation, acylation, and hydrolysis in a manner analogous to that described in Scheme B. Also, the isoindole-1-one R-4 can be selectively methylated in the presence of a base, such as potassium bis(trimethylsilyl)amide to yield the O-methylated compound R-5. Treatment of the methoxy-isoindole-1-one R-6 with an alkyl halide using a base, such as sodium hydride, gives the N-alkylated compound R-7. The methoxy-nitro compound R-7 may be converted to the malonamic acid R-8 via demethylation, hydrogenation, acylation, and hydrolysis in a manner analogous to that described in Scheme B.

The present invention has an aspect that relates to the treatment of the disease/conditions described herein with a combination of active ingredients. In combination therapy treatment, both the compounds of this invention and the other drug therapies are administered to mammals (e.g., humans, male or female) by conventional formulations and methods, as described above. As recognized by those skilled in the art, the therapeutically effective amounts of the compounds of this invention and the other drug therapies to be administered to a patient in combination therapy treatment will depend upon a number of factors, including, without limitation, the biological activity desired, the condition of the patient, and tolerance for the drug. Dosages and modes of administration of the other drug therapies useful in the present invention are known in the art, for example, as set forth in the patents, patent applications and publications described below, which are hereby incorporated by reference herein in their entirety.

For instance, the characteristics of patients at risk of having atherosclerosis are well known to those in the art and include patients who have a family history of

cardiovascular disease, including hypertension and atherosclerosis, obese patients, patients who exercise infrequently, patients with hypercholesterolemia, hyperlipidemia and/or hypertriglyceridemia, patients having high levels of LDL or Lp(a), patients having low levels of HDL, and the like.

In one aspect, the present invention concerns the treatment of diabetes, including impaired glucose tolerance, insulin resistance, insulin dependent diabetes mellitus (Type I) and non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM or Type II). Also included in the treatment of diabetes are the diabetic complications, such as neuropathy, nephropathy, retinopathy or cataracts.

The preferred type of diabetes to be treated by the compounds of the present invention is non-insulin dependent diabetes mellitus, also known as Type II diabetes or NIDDM.

Diabetes can be treated by administering to a patient having diabetes (Type I or Type II), insulin resistance, impaired glucose tolerance, or any of the diabetic complications such as neuropathy, nephropathy, retinopathy or cataracts, a therapeutically effective amount of a compound of the present invention. It is also contemplated that diabetes be treated by administering a compound of the present invention along with other agents that can be used to treat diabetes.

Representative agents that can be used to treat diabetes in combination with a compound of the present invention include insulin and insulin analogs (e.g., LysPro insulin); GLP-1 (7-37) (insulinotropin) and GLP-1 (7-36)-NH_2; sulfonylureas and analogs: chlorpropamide, glibenclamide, tolbutamide, tolazamide, acetohexamide, Glypizide®, glimepiride, repaglinide, meglitinide; biguanides: metformin, phenformin, buformin; α2-antagonists and imidazolines: midaglizole, isaglidole, deriglidole, idazoxan, efaroxan, fluparoxan; other insulin secretagogues: linogliride, A-4166; glitazones: ciglitazone, Actos® (pioglitazone), englitazone, troglitazone, darglitazone, Avandia® (BRL49653); fatty acid oxidation inhibitors: clomoxir, etomoxir; α-glucosidase inhibitors: acarbose, miglitol, emiglitate, voglibose, MDL-25,637, camiglibose, MDL-73,945; β-agonists: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316,243; phosphodiesterase inhibitors: L-386,398; lipid-lowering agents: benfluorex; antiobesity agents: fenfluramine; vanadate and vanadium complexes (e.g., Naglivan®) and peroxovanadium complexes; amylin antagonists; glucagon antagonists; gluconeogenesis inhibitors;

somatostatin analogs; antilipolytic agents: nicotinic acid, acipimox, WAG 994. Also contemplated to be used in combination with a compound of the present invention are pramlintide (Symlin™), AC 2993 and nateglinide. Any agent or combination of agents can be administered as described above.

In addition, the compounds of the present invention can be used in combination with one or more aldose reductase inhibitors, glycogen phosphorylase inhibitors, sorbitol dehydrogenase inhibitors, NHE-1 inhibitors and/or glucocorticoid receptor antagonists.

The compounds of the present invention can be used in combination with an aldose reductase inhibitor. Aldose reductase inhibitors constitute a class of compounds that have become widely known for their utility in treating conditions arising from complications of diabetes, such as diabetic neuropathy and nephropathy. Such compounds are well known to those skilled in the art and are readily identified by standard biological tests. For example, the aldose reductase inhibitor zopolrestat, 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-, and related compounds are described in U.S. Patent No. 4,939,140 to Larson *et al.*

Aldose reductase inhibitors have been taught for use in lowering lipid levels in mammals. See, for example, U. S. Patent No. 4,492,706 to Kallai-sanfacon and EP 0 310 931 A2 (Ethyl Corporation).

U. S. Patent No. 5,064,830 to Going discloses the use of certain oxophthalazinyl acetic acid aldose reductase inhibitors, including zopolrestat, for lowering of blood uric acid levels.

Commonly assigned U.S. Patent No. 5,391,551 discloses the use of certain aldose reductase inhibitors, including zopolrestat, for lowering blood lipid levels in humans. The disclosure teaches that therapeutic utilities derive from the treatment of diseases caused by an increased level of triglycerides in the blood, such diseases include cardiovascular disorders such as thrombosis, arteriosclerosis, myocardial infarction, and angina pectoris. A preferred aldose reductase inhibitor is zopolrestat.

The term aldose reductase inhibitor refers to compounds that inhibit the bioconversion of glucose to sorbitol, which is catalyzed by the enzyme aldose reductase. Any aldose reductase inhibitor may be used in a combination with a compound of the present invention. Aldose reductase inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (J. Malone, *Diabetes*, 29: 861-

864 (1980), "Red Cell Sorbitol, An Indicator of Diabetic Control"). A variety of aldose reductase inhibitors are described herein; however, other aldose reductase inhibitors useful in the compositions and methods of this invention will be known to those skilled in the art.

The activity of an aldose reductase inhibitor in a tissue can be determined by testing the amount of aldose reductase inhibitor that is required to lower tissue sorbitol (i.e., by inhibiting the further production of sorbitol consequent to blocking aldose reductase) or lower tissue fructose (by inhibiting the production of sorbitol consequent to blocking aldose reductase and consequently the production of fructose).

Accordingly, additional examples of aldose reductase inhibitors useful in the compositions, combinations and methods of the present invention include:

1. 3-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-3,4-dihydro-4-oxo-1-phthalazineacetic acid (ponalrestat, U.S. Patent No. 4,251,528);

2. N[[(5-trifluoromethyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycine (tolrestat, U.S. Patent No. 4,600,724);

3. 5-[(Z,E)-β-methylcinnamylidene]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolideneacetic acid (epalrestat, U.S. Patent Nos. 4,464,382; 4,791,126; and 4,831,045);

4. 3-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-7-chloro-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2H)-quinazolineacetic acid (zenarestat, U.S. Patent Nos. 4,734,419 and 4,883,800);

5. 2R,4R-6,7-dichloro-4-hydroxy-2-methylchroman-4-acetic acid (U.S. Patent No. 4,883,410);

6. 2R,4R-6,7-dichloro-6-fluoro-4-hydroxy-2-methylchroman-4-acetic acid (U.S. Patent No. 4,883,410);

7. 3,4-dihydro-2,8-diisopropyl-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine-4-acetic acid (U.S. Patent No. 4,771,050);

8. 3,4-dihydro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluoro-2-benzothiazolyl)methyl]-2H-1,4-benzothiazine-2-acetic acid (SPR-210, U.S. Patent No. 5,252,572);

9. N-[3,5-dimethyl-4-[(nitromethyl)sulfonyl]phenyl]-2-methyl-benzeneacetamide (ZD5522, U.S. Patent Nos. 5,270,342 and 5,430,060);

10. (S)-6-fluorospiro[chroman-4,4'-imidazolidine]-2,5'-dione (sorbinil, U.S. Patent No. 4,130,714);

11. d-2-methyl-6-fluoro-spiro(chroman-4',4'-imidazolidine)-2',5'-dione (U.S. Patent No. 4,540,704);

12. 2-fluoro-spiro(9H-fluorene-9,4'-imidazolidine)2',5'-dione (U.S. Patent No. 4,438,272);

13. 2,7-di-fluoro-spiro(9H-fluorene-9,4'-imidazolidine)2',5'-dione (U.S. Patent Nos. 4,436,745 and 4,438,272);

14. 2,7-di-fluoro-5-methoxy-spiro(9H-fluorene-9,4' -imidazolidine)2',5'-dione (U.S. Patent Nos. 4,436,745 and 4,438,272);

15. 7-fluoro-spiro(5H-indenol[1,2-b]pyridine-5,3'-pyrrolidine)2,5'-dione (U.S. Patent Nos. 4,436,745 and 4,438,272);

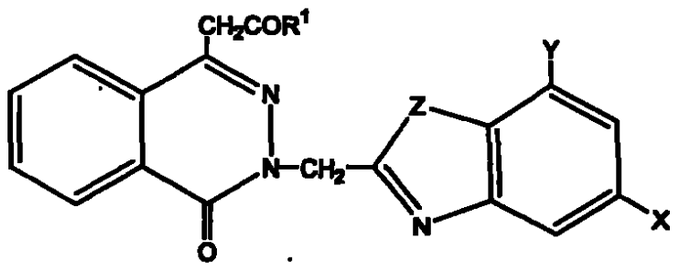
16. d-cis-6'-chloro-2',3'-dihydro-2'-methyl-spiro-(imidazolidine-4,4'-4'-H-pyrano(2,3-b)pyridine)-2,5-dione (U.S. Patent No. 4,980,357);

17. spiro[imidazolidine-4,5'(6H)-quinoline]2,5-dione-3'-chloro-7,'8'-dihydro-7'-methyl-(5'-cis)(U.S. Patent No. 5,066,659);

18. (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro(chroman-4,4'-imidazolidine)-2-carboxamide (U.S. Patent No. 5,447,946); and

19. 2-[(4-bromo-2-fluorophenyl)methyl]-6-fluorospiro[isoquinoline-4(1H),3'-pyrrolidine]-1,2',3,5'(2H)-tetrone (ARI-509, U.S. Patent No. 5,037,831).

Other aldose reductase inhibitors include compounds having formula Ia below:



Ia

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, wherein

Z is O or S;

R^1 is hydroxy or a group capable of being removed *in vivo* to produce a compound of formula I wherein R^1 is OH; and

X and Y are the same or different and are selected from hydrogen, trifluoromethyl, fluoro, and chloro.

A preferred subgroup within the above group of aldose reductase inhibitors includes numbered compounds 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, and 17, and the following compounds of Formula Ia:

20. 3,4-dihydro-3-(5-fluorobenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxophthalazin-1-yl-acetic acid [R^1=hydroxy; X=F; Y=H];

21. 3-(5,7-difluorobenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Y=F];

22. 3-(5-chlorobenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Cl; Y=H];

23. 3-(5,7-dichlorobenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Y=Cl];

24. 3,4-dihydro-4-oxo-3-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylmethyl)phthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=CF_3; Y=H];

25. 3,4-dihydro-3-(5-fluorobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-oxophthalazin-1-yl-acetic acid [R^1=hydroxy; X=F; Y=H];

26. 3-(5,7-difluorobenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Y=F];

27. 3-(5-chlorobenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Cl; Y=H];

28. 3-(5,7-dichlorobenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Y=Cl]; and

29. zopolrestat; 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]- [R^1=hydroxy; X=trifluoromethyl; Y=H].

In compounds 20-23, and 29 Z is S. In compounds 24-28, Z is O.

Of the above subgroup, compounds 20-29 are more preferred, with 29 being especially preferred. Procedures for making the aldose reducatase inhibitors of formula Ia can be found in International Patent Application, Publication No. WO 99/26659.

The compounds of the present invention can also be used in combination with a glucocorticoid receptor modulator, or more particularly, a glucocorticoid receptor antagonist. The glucocorticoid receptor (GR) is present in glucocorticoid responsive cells where it resides in the cytosol in an inactive state until it is stimulated by an agonist. Upon stimulation the glucocorticoid receptor translocates to the cell nucleus where it specifically interacts with DNA and/or protein(s) and regulates transcription in a glucocorticoid responsive manner. Two examples of proteins that interact with the glucocorticoid receptor are the transcription factors, API and NFκ-β. Such interactions result in inhibition of API- and NFκ-β-mediated

transcription and are believed to be responsible for the anti-inflammatory activity of endogenously administered glucocorticoids. In addition, glucocorticoids may also exert physiologic effects independent of nuclear transcription. Biologically relevant glucocorticoid receptor agonists include cortisol and corticosterone. Many synthetic glucocorticoid receptor agonists exist including dexamethasone, prednisone and prednisilone. By definition, glucocorticoid receptor antagonists bind to the receptor and prevent glucocorticoid receptor agonists from binding and eliciting GR mediated events, including transcription. RU486 is an example of a non-selective glucocorticoid receptor antagonist. GR antagonists can be used in the treatment of diseases associated with an excess or a deficiency of glucocorticoids in the body. As such, they may be used to treat the following: obesity, diabetes, cardiovascular disease, hypertension, Syndrome X, depression, anxiety, glaucoma, human immunodeficiency virus (HIV) or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), neurodegeneration (for example, Alzheimer's and Parkinson's), cognition enhancement, Cushing's Syndrome, Addison's Disease, osteoporosis, frailty, inflammatory diseases (such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, asthma and rhinitis), tests of adrenal function, viral infection, immunodeficiency, immunomodulation, autoimmune diseases, allergies, wound healing, compulsive behavior, multi-drug resistance, addiction, psychosis, anorexia, cachexia, post-traumatic stress syndrome, post-surgical bone fracture, medical catabolism and prevention of muscle frailty. Examples of GR antagonists that can be used in combination with a compound of the present invention include compounds disclosed in commonly assigned International Patent Application, Publication No. WO 00/66522, which is hereby incorporated by reference herein.

The compounds of the present invention can also be used in combination with a sorbitol dehydrogenase inhibitor. Sorbitol dehydrogenase inhibitors lower fructose levels and have been used to treat or prevent diabetic complications such as neuropathy, retinopathy, nephropathy, cardiomyopathy, microangiopathy, and macroangiopathy. U.S. patent numbers 5,728,704 and 5,866,578 disclose compounds and a method for treating or preventing diabetic complications by inhibiting the enzyme sorbitol dehydrogenase.

A compound of the present invention can also be used in combination with a sodium-hydrogen exchanger type 1 (NHE-1) inhibitor. Examples of NHE-1 inhibitors

include compounds disclosed in International Patent Application, Publication No. WO 99/43663, which is hereby incorporated by reference herein.

A compound of the present invention can also be used in combination with a glycogen phosphorylase inhibitor. Examples of glycogen phosphorylase inhibitors are set forth in commonly assigned U.S. Nonprovisional Patent Application Number 09/670,759, filed September 27, 2000; and commonly assigned International Patent Applications, Publication Nos. WO 96/39384 and WO 96/39385, which are hereby incorporated by reference herein.

Any glycogen phosphorylase inhibitor may be used in combination with a compound of the present invention. Glycogen phosphorylase inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (for example, Pesce, *et al.*, *Clinical Chemistry* 23:1711-1717 (1977)). A variety of glycogen phosphorylase inhibitors are described above, however, other glycogen phosphorylase inhibitors will be known to those skilled in the art (e.g., International Patent Application, Publication No. WO 95/24391-A and those disclosed in U.S. Patent No. 5,952,363). The following documents also disclose glycogen phosphorylase inhibitors that can be used in the present invention: U.S. Patent No. 5,998,463; Oikanomakos et al., *Protein Science*, 1999 8(10) 1930-1945, which in particular discloses the compound 3-isopropyl-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-1-ethyl-2-methylpyridine; International Patent Applications, Publication Nos. WO 9524391, WO 9709040, WO 9840353, WO 9850359 and WO 9731901; EP 884050; and Hoover et al., *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 2934-2938.

Moreover, the compounds of the present invention can be administered in combination with other pharmaceutical agents, such as a cholesterol biosynthesis inhibitor or a cholesterol absorption inhibitor, especially a HMG-CoA reductase inhibitor, or a HMG-CoA synthase inhibitor, or a HMG-CoA reductase or synthase gene expression inhibitor, a CETP inhibitor, a bile acid sequesterant, a fibrate, an ACAT inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, an anti-oxidant or niacin. The compounds of the present invention may also be administered in combination with a naturally occurring compound that act to lower plasma cholesterol levels. Such naturally occuring compounds are commonly called nutraceuticals and include, for example, garlic extract and niacin.

In addition, the compounds of the present invention can be used in combination with an apolipoprotein B secretion inhibitor and/or microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor. Some preferred apolipoprotein B secretion inhibitors and/or MTP inhibitors are disclosed in commonly assigned U.S. Patent No. 5,919,795.

A variety of apo B secretion/MTP inhibitors are known to one of ordinary skill in the art. Although any apo B secretion/MTP inhibitor may be used in the practice of the methods and pharmaceutical compositions of the present invention, generally preferred apo B secretion/MTP inhibitors include those compounds that are disclosed in, for example, European Patent Applications, Publication Nos. EP 643057, EP 719763, EP 753517, EP 764647, EP 765878, EP 779276, EP 779279, EP 799828, EP 799829, EP 802186, EP 802188, EP 802192, and EP 802197; International Patent Applications, Publication Nos. WO 96/13499, WO 96/33193, WO 96/40640, WO 97/26240, WO 97/43255, WO 97/43257, WO 98/16526 and WO 98/23593; and U.S. Patent Nos. 5,595,872; 5,646,162; 5,684,014; 5,712,279; 5,739,135 and 5,789,197.

Especially preferred apo-B secretion/MTP inhibitors are those biphenyl-2-carboxylic acid-tetrahydroisoquinolin-6-yl amide derivatives disclosed in International Patent Applications, Publication Nos. WO 96/40640 and WO 98/23593. Especially preferred apo B secretion/MTP inhibitors disclosed in International Patent Applications, Publication Nos. WO 96/40640 and WO 98/23593, and useful in the methods and pharmaceutical compositions of the present invention, are 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-[2-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquin-6-yl]-amide and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-[2-(acetylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-amide.

Another especially preferred class of apo B secretion/MTP inhibitors is disclosed in U.S. Patent Nos. 5,595,872; 5,721,279; 5,739,135 and 5,789,197.

Especially preferred apo B secretion/MTP inhibitors disclosed in U.S. Patent Nos. 5,595,872; 5,721,279; 5,739,135 and 5,789,197 and useful in the methods and pharmaceutical compositions of the present invention, are 9-(4-[4-[4'trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-piperidin-1-yl}-butyl-9H-fluorene-9-carboxylic acid-(2,2,2-trifluoroethyl)-amide and 9-{4-[4-(2-benzothiazol-2-yl-benzoylamino)-piperidin-1-yl]-butyl}-9H-fluorene-9-carboxylic acid-(2,2,2-trifluoroethyl)-amide.

Another class of especially preferred apo B secretion/MTP inhibitors is disclosed in International Patent Application, Publication No. WO 98/16526.

Especially preferred apo B secretion/MTP inhibitors disclosed in International Patent Application, Publication No. WO 98/16526, and useful in the methods and pharmaceutical compositions of the present invention, are [11a-R]-8-[(4-cyanophenyl)methoxy]-2-cyclopentyl-7-(prop-2-enyl)-2,3,11,11a-tetrahydro-6H-pyrazino[1,2b]isoquinoline-1,4-dione and [11a-R]-cyclopentyl-7-(prop-2-enyl)-8-[(pyridin-2-yl)methoxy]-2,3,11,11a-tetrahydro-6H-pyrazino[1,2b]isoquinoline-1,4-dione.

Another especially preferred class of apo B secretion/MTP inhibitors is disclosed in U.S. Patent No. 5,684,014.

An especially preferred apo B secretion/MTP inhibitor disclosed in U.S. Patent No. 5,684,014 and useful in the methods and pharmaceutical compositions of the present invention is 2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide.

Yet another class of especially preferred apo B secretion/MTP inhibitors is disclosed in U.S. Patent No. 5,646,162.

An especially preferred apo B secretion/MTP inhibitor disclosed in U.S. Patent No. 5,646,162 and useful in the methods and pharmaceutical compositions of the present invention, is 2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(quinolin-2-ylmethoxy)-phenyl]-acetamide.

Additional apo B secretion/MTP inhibitors that can be used in combination with compounds identified by the present invention are disclosed in commonly assigned U.S. Nonprovisional Patent Application No. 09/711281, filed November 9, 2000. Examples of specific preferred apo B secretion/MTP inhibitors are disclosed in that application, which is hereby incorporated by reference herein.

Specific cholesterol absorption inhibitors and cholesterol biosynthesis inhibitors are described in detail below. Additional cholesterol absorption inhibitors are known to those skilled in the art and are described, for example, in International Patent Application, Publication No. WO 94/00480.

Any HMG-CoA reductase inhibitor may be employed as an additional compound in the combination therapy aspect of the present invention. The term HMG-CoA reductase inhibitor refers to a compound that inhibits the biotransformation of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A to mevalonic acid as catalyzed by the enzyme HMG-CoA reductase. Such inhibition may be determined readily by one of skill in the

art according to standard assays (e.g., *Methods of Enzymology*, 71: 455-509 (1981) and the references cited therein). A variety of these compounds are described and referenced below. U.S. Patent No. 4,231,938 discloses certain compounds isolated after cultivation of a microorganism belonging to the genus *Aspergillus*, such as lovastatin. Also, U.S. Patent No. 4,444,784 discloses synthetic derivatives of the aforementioned compounds, such as simvastatin. Additionally, U.S. Patent No. 4,739,073 discloses certain substituted indoles, such as fluvastatin. Further, U.S. Patent No. 4,346,227 discloses ML-236B derivatives, such as pravastatin. In addition, EP 491,226 teaches certain pyridyldihydroxyheptenoic acids, such as rivastatin. Also, U.S. Patent No. 4,647,576 discloses certain 6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)-alkyl]-pyran-2-ones such as atorvastatin. Other HMG-CoA reductase inhibitors will be known to those skilled in the art. Examples of marketed products containing HMG-CoA reductase inhibitors include Baycol®, Lescol®, Lipitor®, Mevacor®, Pravachol® and Zocor®.

Any HMG-CoA synthase inhibitor may be used as an additional compound in the combination therapy aspect of this invention. The term HMG-CoA synthase inhibitor refers to a compound that inhibits the biosynthesis of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A from acetyl-coenzyme A and acetoacetyl-coenzyme A, catalyzed by the enzyme HMG-CoA synthase. Such inhibition may be determined readily by one of skill in the art according to standard assays (e.g., *Methods of Enzymology*, 35: 155-160 (1975); and *Methods of Enzymology*, 110: 19-26 (1985); and the references cited therein). A variety of these compounds are described and referenced below. U.S. Patent No. 5,120,729 discloses certain beta-lactam derivatives. U.S. Patent No. 5,064,856 discloses certain spiro-lactone derivatives prepared by culturing the microorganism MF5253. U.S. Patent No. 4,847,271 discloses certain oxetane compounds such as 11-(3-hydroxymethyl-4-oxo-2-oxetayl)-3,5,7-trimethyl-2,4-undecadienoic acid derivatives. Other HMG-CoA synthase inhibitors useful in the methods, compositions and kits of the present invention will be known to those skilled in the art.

Any compound that decreases HMG-CoA reductase gene expression may be used as an additional compound in the combination therapy aspect of this invention. These agents may be HMG-CoA reductase transcription inhibitors that block the transcription of DNA or translation inhibitors that prevent translation of mRNA coding for HMG-CoA reductase into protein. Such inhibitors may either affect transcription or

translation directly, or may be biotransformed into compounds that have the aforementioned attributes by one or more enzymes in the cholesterol biosynthetic cascade or may lead to the accumulation of an isoprene metabolite that has the aforementioned activities. Such regulation is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (*Methods of Enzymology*, 110: 9-19 (1985)). Several such compounds are described and referenced below; however, other inhibitors of HMG-CoA reductase gene expression will be known to those skilled in the art, for example, U.S. Patent No. 5,041,432 discloses certain 15-substituted lanosterol derivatives that are inhibitors of HMG-CoA reductase gene expression. Other oxygenated sterols that suppress the biosynthesis of HMG-CoA reductase are discussed by E.I. Mercer (*Prog. Lip. Res.*, 32: 357-416 (1993)).

Any compound having activity as a CETP inhibitor can serve as the second compound in the combination therapy aspect of the instant invention. The term CETP inhibitor refers to compounds that inhibit the cholesteryl ester transfer protein (CETP) mediated transport of various cholesteryl esters and triglycerides from HDL to LDL and VLDL. A variety of these compounds are described and referenced below; however, other CETP inhibitors will be known to those skilled in the art. U.S. Patent No. 5,512,548 discloses certain polypeptide derivatives having activity as CETP inhibitors, while certain CETP-inhibitory rosenonolactone derivatives and phosphate-containing analogs of cholesteryl ester are disclosed in *J. Antibiot.*, 49(8): 815-816 (1996), and *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6: 1951-1954 (1996), respectively.

Preferred CETP inhibitors that can be used in combination with a compound of the present invention include those described in commonly assigned International Patent Application, Publication No. WO 00/17164, which is hereby incorporated by reference herein.

Any ACAT inhibitor can serve as an additional compound in the combination therapy aspect of this invention. The term ACAT inhibitor refers to a compound that inhibits the intracellular esterification of dietary cholesterol by the enzyme acyl CoA: cholesterol acyltransferase. Such inhibition may be determined readily by one of skill in the art according to standard assays, such as the method of Heider et al. described in *Journal of Lipid Research*, 24:1127 (1983). A variety of these compounds are described and referenced below; however, other ACAT inhibitors will be known to those skilled in the art. U.S. Patent No. 5,510,379 discloses certain carboxysulfonates, while International Patent Applications, Publication Nos. WO

96/26948 and WO 96/10559, both disclose urea derivatives having ACAT inhibitory activity.

Any compound having activity as a squalene synthetase inhibitor can serve as an additional compound in the combination therapy aspect of the present invention. The term squalene synthetase inhibitor refers to compounds that inhibit the condensation of two molecules of farnesylpyrophosphate to form squalene, a reaction that is catalyzed by the enzyme squalene synthetase. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard methodology (*Methods of Enzymology*, 15: 393-454 (1969); and *Methods of Enzymology*, 110: 359-373 (1985); and references cited therein). A summary of squalene synthetase inhibitors has been compiled in *Curr. Op.Ther. Patents*, 861-4 (1993). European Patent Application, Publication No. 0 567 026 A1 discloses certain 4,1-benzoxazepine derivatives as squalene synthetase inhibitors and their use in the treatment of hypercholesterolemia and as fungicides. European Patent Application, Publication No. 0 645 378 A1 discloses certain seven- and eight-membered heterocycles as squalene synthetase inhibitors and their use in the treatment and prevention hypercholesterolemia and fungal infections. European Patent Application, Publication No. 0 645 377 A1 discloses certain benzoxazepine derivatives as squalene synthetase inhibitors useful for the treatment of hypercholesterolemia or coronary sclerosis. European Patent Application, Publication Number 0 611 749 A1 discloses certain substituted amic acid derivatives useful for the treatment of arteriosclerosis. European Patent Application, Publication No. 0 705 607 A2 discloses certain condensed seven- and eight-membered heterocyclic compounds useful as antihypertriglyceridemic agents. International Patent Application, Publication No. WO 96/09827 discloses certain combinations of cholesterol absorption inhibitors and cholesterol biosynthesis inhibitors including benzoxazepine derivatives and benzothiazepine derivatives. European Patent Application, Publication No. 0 701 725 A1 discloses a process for preparing certain optically-active compounds, including benzoxazepine derivatives, having plasma cholesterol and triglyceride lowering activities.

Other compounds that are marketed for hyperlipidemia, including hypercholesterolemia, and which are intended to treat atherosclerosis, include bile acid sequestrants, such as Colestid®, LoCholest®, and Questran®; and fibric acid derivatives, such as Atromid®, Lopid®, and Tricor®. These compounds can also be used in combination with a compound of the present invention.

It is also contemplated that the compounds of the present invention be administered with a lipase inhibitor and/or a glucosidase inhibitor, which are typically used in the treatment of conditions resulting from the presence of excess triglycerides, free fatty acids, cholesterol, cholesterol esters or glucose including, *inter alia*, obesity, hyperlipidemia, hyperlipoproteinemia, Syndrome X, and the like.

In a combination with a compound of the present invention, any lipase inhibitor or glucosidase inhibitor may be employed. Preferred lipase inhibitors comprise gastric or pancreatic lipase inhibitors. Preferred glucosidase inhibitors comprise amylase inhibitors.

A lipase inhibitor is a compound that inhibits the metabolic cleavage of dietary triglycerides into free fatty acids and monoglycerides. Under normal physiological conditions, lipolysis occurs via a two-step process that involves acylation of an activated serine moiety of the lipase enzyme. This leads to the production of a fatty acid-lipase hemiacetal intermediate, which is then cleaved to release a diglyceride. Following further deacylation, the lipase-fatty acid intermediate is cleaved, resulting in free lipase, a monoglyceride and a fatty acid. The resultant free fatty acids and monoglycerides are incorporated into bile acid-phospholipid micelles, which are subsequently absorbed at the level of the brush border of the small intestine. The micelles eventually enter the peripheral circulation as chylomicrons. Accordingly, compounds, including lipase inhibitors that selectively limit or inhibit the absorption of ingested fat precursors are useful in the treatment of conditions including obesity, hyperlipidemia, hyperlipoproteinemia, Syndrome X, and the like.

Pancreatic lipase mediates the metabolic cleavage of fatty acids from triglycerides at the 1- and 3-carbon positions. The primary site of the metabolism of ingested fats is in the duodenum and proximal jejunum by pancreatic lipase, which is usually secreted in vast excess of the amounts necessary for the breakdown of fats in the upper small intestine. Because pancreatic lipase is the primary enzyme required for the absorption of dietary triglycerides, inhibitors have utility in the treatment of obesity and the other related conditions.

Gastric lipase is an immunologically distinct lipase that is responsible for approximately 10 to 40% of the digestion of dietary fats. Gastric lipase is secreted in response to mechanical stimulation, ingestion of food, the presence of a fatty meal or by sympathetic agents. Gastric lipolysis of ingested fats is of physiological importance

in the provision of fatty acids needed to trigger pancreatic lipase activity in the intestine and is also of importance for fat absorption in a variety of physiological and pathological conditions associated with pancreatic insufficiency. See, for example, C.K. Abrams, et al., *Gastroenterology*, 92:125 (1987).

A variety of lipase inhibitors are known to one of ordinary skill in the art. However, in the practice of the methods, pharmaceutical compositions, and kits of the instant invention, generally preferred lipase inhibitors are those inhibitors that are selected from the group consisting of lipstatin, tetrahydrolipstatin (orlistat), FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactone, esterastin, ebelactone A, ebelactone B and RHC 80267, stereoisomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and stereoisomers. The compound tetrahydrolipstatin is especially preferred.

The pancreatic lipase inhibitors lipstatin, 2S, 3S, 5S, 7Z, 10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-methyl-valeryloxy]-2-hexyl-3-hydroxy-7,10-hexadecanoic acid lactone, and tetrahydrolipstatin (orlistat), 2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-formamido-4-methyl-valeryloxy]-2-hexyl-3-hydroxy-hexadecanoic acid lactone, and the variously substituted N-formylleucine derivatives and stereoisomers thereof, are disclosed in U.S. Patent No. 4,598,089.

The pancreatic lipase inhibitor FL-386, 1-[4-(2-methylpropyl)cyclohexyl]-2-[(phenylsulfonyl)oxy]-ethanone, and the variously substituted sulfonate derivatives related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,452,813.

The pancreatic lipase inhibitor WAY-121898, 4-phenoxyphenyl-4-methylpiperidin-1-yl-carboxylate, and the various carbamate esters and pharmaceutically acceptable salts related thereto, are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,512,565; 5,391,571 and 5,602,151.

The lipase inhibitor Bay-N-3176, N-3-trifluoromethylphenyl-N'-3-chloro-4'-trifluoromethylphenylurea, and the various urea derivatives related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,405,644.

The pancreatic lipase inhibitor valilactone, and a process for the preparation thereof by the microbial cultivation of *Actinomycetes* strain MG147-CF2, are disclosed in Kitahara, et al., *J. Antibiotics*, 40(11), 1647-1650 (1987).

The lipase inhibitor esteracin, and certain processes for the preparation thereof by the microbial cultivation of *Streptomyces* strain ATCC 31336, are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,189,438 and 4,242,453.

passage of carbohydrates through the stomach and inhibiting the absorption of glucose from the intestine. Furthermore, the conversion of carbohydrates into lipids of the fatty tissue and the subsequent incorporation of alimentary fat into fatty tissue deposits is accordingly reduced or delayed, with the concomitant benefit of reducing or preventing the deleterious abnormalities resulting therefrom.

In combination with a compound of the present invention, any glucosidase inhibitor may be employed; however, a generally preferred glucosidase inhibitor comprises an amylase inhibitor. An amylase inhibitor is a glucosidase inhibitor that inhibits the enzymatic degradation of starch or glycogen into maltose. The inhibition of such enzymatic degradation is beneficial in reducing amounts of bioavailable sugars, including glucose and maltose, and the concomitant deleterious conditions resulting therefrom.

A variety of glucosidase and amylase inhibitors are known to one of ordinary skill in the art. However, in the practice of the methods, pharmaceutical compositions and kits of the present invention, generally preferred glucosidase inhibitors are those inhibitors that are selected from the group consisting of acarbose, adiposine, voglibose, miglitol, emiglitate, MDL-25637, camiglibose, tendamistate, AI-3688, trestatin, pradimicin-Q and salbostatin.

The glucosidase inhibitor acarbose, *O*-4,6-dideoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-cyclohexen-1-yl]amino]-α-glucopyranosyl-(1—>4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1—>4)-D-glucose, the various amino sugar derivatives related thereto and a process for the preparation thereof by the microbial cultivation of *Actinoplanes* strains SE 50 (CBS 961.70), SB 18 (CBS 957.70), SE 82 (CBS 615.71), SE 50/13 (614.71) and SE 50/110 (674.73) are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,062,950 and 4,174,439 respectively.

The glucosidase inhibitor adiposine, consisting of adiposine forms 1 and 2, is disclosed in U.S. Patent No. 4,254,256. Additionally, a process for the preparation and purification of adiposine is disclosed in Namiki et al., *J. Antibiotics*, 35: 1234-1236 (1982).

The glucosidase inhibitor voglibose, 3,4-dideoxy-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-2-*C*-(hydroxymethyl)-*D*-epi-inositol, and the various N-substituted pseudo-aminosugars related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,701,559.

The pancreatic lipase inhibitors ebelactone A and ebelactone B, and a process for the preparation thereof by the microbial cultivation of *Actinomycetes* strain MG7-G1, are disclosed in Umezawa, et al., *J. Antibiotics*, 33, 1594-1596 (1980). The use of ebelactones A and B in the suppression of monoglyceride formation is disclosed in Japanese Kokai 08-143457, published June 4, 1996.

The lipase inhibitor RHC 80267, cyclo-O,O'-[(1,6-hexanediyl)-bis-(iminocarbonyl)]dioxime, and the various bis(iminocarbonyl)dioximes related thereto may be prepared as described in Petersen et al., *Liebig's Annalen*, 562, 205-229 (1949). The ability of RHC 80267 to inhibit the activity of myocardial lipoprotein lipase is disclosed in Carroll et al., *Lipids*, 27, pp. 305-307 (1992) and Chuang et al., *J. Mol. Cell Cardiol.*, 22, 1009-1016 (1990).

Any suitable dosage of a lipase inhibitor is used in aspects of the present invention comprising such inhibitors. The dosage of the lipase inhibitor is generally in the range of from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, administered singly or as a divided dose. For example, where the lipase inhibitor is tetrahydrolipstatin, the dosage of tetrahydrolipstatin is preferably from about 0.05 to 2 mg/kg body weight of the subject per day. In practice, the physician will determine the actual dosage of the lipase inhibitor which will be most suitable for an individual patient and it will vary with, e.g., age, weight and response of the particular patient. The above dosages of lipase inhibitors are exemplary, but there can be, of course, individual instances where higher or lower dosage ranges of such lipase inhibitors are merited, and all such dosages are within the scope of the present invention.

A glucosidase inhibitor inhibits the enzymatic hydrolysis of complex carbohydrates by glycoside hydrolases, for example amylase or maltase, into bioavailable simple sugars, for example, glucose. The rapid metabolic action of glucosidases, particularly following the intake of high levels of carbohydrates, results in a state of alimentary hyperglycemia which, in adipose or diabetic subjects, leads to enhanced secretion of insulin, increased fat synthesis and a reduction in fat degradation. Following such hyperglycemias, hypoglycemia frequently occurs, due to the augmented levels of insulin present. Additionally, it is known that both hypoglycemias and chyme remaining in the stomach promotes the production of gastric juice, which initiates or favors the development of gastritis or duodenal ulcers. Accordingly, glucosidase inhibitors are known to have utility in accelerating the

The glucosidase inhibitor miglitol, (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(2-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)-3,4,5-piperidinetriol, and the various 3,4,5-trihydroxypiperidines related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,639,436.

The glucosidase inhibitor emiglitate, ethyl *p*-[2-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)piperidino]ethoxy]-benzoate, the various derivatives related thereto and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, are disclosed in U.S. Patent No. 5,192,772.

The glucosidase inhibitor MDL-25637, 2,6-dideoxy-7-*O*-β-D-glucopyrano-syl-2,6-imino-D-glycero-L-gluco-heptitol, the various homodisaccharides related thereto and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, are disclosed in U.S. Patent No. 4,634,765.

The glucosidase inhibitor camiglibose, methyl 6-deoxy-6-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)piperidino]-α-D-glucopyranoside sesquihydrate, the deoxy-nojirimycin derivatives related thereto, the various pharmaceutically acceptable salts thereof and synthetic methods for the preparation thereof, are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,157,116 and 5,504,078.

The amylase inhibitor tendamistat, the various cyclic peptides related thereto and processes for the preparation thereof by the microbial cultivation of *Streptomyces tendae* strains 4158 or HAG 1226, are disclosed in U.S. Patent No. 4,451,455.

The amylase inhibitor AI-3688, the various cyclic polypeptides related thereto, and a process for the preparation thereof by the microbial cultivation of *Streptomyces aureofaciens* strain FH 1656, are disclosed in U.S. Patent No. 4,623,714.

The amylase inhibitor trestatin, consisting of a mixture of trestatin A, trestatin B and trestatin C, the various trehalose-containing aminosugars related thereto and a process for the preparation thereof by the microbial cultivation of *Streptomyces dimorphogenes* strains NR-320-OM7HB and NR-320-OM7HBS, are disclosed in U.S. Patent No. 4,273,765.

The glucosidase inhibitor pradimicin-Q and a process for the preparation thereof by the microbial cultivation of *Actinomadura verrucospora* strains R103-3 or A10102, are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,091,418 and 5,217,877, respectively.

The glycosidase inhibitor salbostatin, the various pseudosaccharides related thereto, the various pharmaceutically acceptable salts thereof and a process for the preparation thereof by the microbial cultivation of *Streptomyces albus* strain ATCC 21838, are disclosed in U.S. Patent No. 5,091,524.

Preferred glucosidase inhibitors comprise compounds selected from the group consisting of acarbose, adiposine, voglibose, miglitol, emiglitate, MDL-25637, camiglibose, pradimicin-Q, and salbostatin. An especially preferred glucosidase inhibitor is acarbose. Especially preferred glucosidase inhibitors further comprise amylase inhibitors that are selected from the group consisting of tendamistate, AI-3688 and trestatin.

In another aspect of the present invention, the compounds of Formula I can be used in combination with an additional anti-obesity agent. The additional anti-obesity agent is preferably selected from the group consisting of phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, phentermine, a neuropeptide Y antagonist, a β_3-adrenergic receptor agonist, a cholecystokinin-A agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathomimetic agent, a serotoninergic agent, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, a melanocyte-stimulating hormone receptor analog, a cannabinoid receptor antagonist, a melanin concentrating hormone antagonist, leptin, a leptin analog, a leptin receptor agonist, a galanin antagonist, a lipase inhibitor, a bombesin agonist, a thyromimetic agent, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, a glucocorticoid receptor agonist or antagonist, an orexin receptor antagonist, a urocortin binding protein antagonist, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, and a ciliary neurotrophic factor.

Especially preferred anti-obesity agents comprise those compounds selected from the group consisting of sibutramine, fenfluramine, dexfenfluramine, bromocriptine, phentermine, ephedrine, leptin, phenylpropanolamine pseudoephedrine, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}acetic acid, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}benzoic acid, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}propionic acid, and {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenoxy}acetic acid.

Suitable anorectic agents for the compositions, methods and kits of the present invention can be prepared using methods known to those skilled in the art, for example, phentermine can be prepared as described in U.S. Patent No. 2,408,345; sibutramine can be prepared as described in U.S. Patent No. 4,929,629; fenfluramine and dexfenfluramine can be prepared as described in U.S. Patent No. 3,198,834; and

bromocriptine can be prepared as described in U.S. Patent Nos. 3,752,814 and 3,752,888.

Any suitable dosage of an anorectic agent is used in aspects of the present invention comprising such agents. The dosage of the anorectic agent is generally in the range of from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, administered singly or as a divided dose. For example, where the anorectic agent is phentermine, the dosage of phentermine is from about 0.01 to 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day. In addition, where the anorectic agent is sibutramine, the dosage range is from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day; where the anorectic agent is dexfenfluramine or fenfluramine, the dosage range is from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day; and where the anorectic agent is bromocriptine, the dosage range is from about 0.01 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day. In practice, the physician will determine the actual dosage of the anorectic agent which will be most suitable for an individual patient and it will vary with, e.g., age, weight and response of the particular patient. The above dosages of anorectic agents are exemplary, but there can be, of course, individual instances where higher or lower dosage ranges of such anorectic agents are merited, and all such dosages are within the scope of the present invention.

The compounds of the present invention can also be used in combination with an antihypertensive agent. Examples of presently marketed products containing antihypertensive agents include calcium channel blockers, such as Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vascor®, Verelan®, Isoptin®, Nimotop®, Norvasc®, and Plendil®; and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, such as Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasc®, Vasotec® and Zestril®. In addition, diuretics and combinations of the above antihypertensive agents have been employed and are contemplated to be used in combination with a compound of the present invention.

The compounds of the present invention can also be used in combination with an antidepressant. Examples of marketed antidepressants that can be used in combination with a compound of the present invention include monoamine oxidase inhibitors such as Nardil® and Parnate®; selective serotonin reuptake inhibitors, such as Paxil®, Prozac®, and Zoloft®; tricyclics, such as Asendin®, Elavil®, Etrafon®, Limbitrol®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tofranil®, Triavil®, and Vivactil®. Additional compounds that are used to treat depression and that can be used in combination with a compound of the present invention include Desyrel®, Effexor®, Remeron®, Serzone®, and Wellbutrin®.

The compounds of the present invention can also be used in combination with a compound useful to treat osteoporosis. Examples of marketed products containing active agents that can be used in combination with a compound of the present invention include biphosphonates such as Fosamax® and hormonal agents such as calcitonin and estrogens. In addition, Evista® may be used in combination with a compound of the present invention.

The compounds of the present invention can also be used in combination with a compound useful to regrow hair. Currently, there are two drugs approved by the United States Food and Drug Administration for the treatment of male pattern baldness: topical minoxidil (marketed as Rogaine® by Pharmacia), and oral finasteride (marketed as Propecia® by Merck & Co., Inc.).

The compounds of the present invention are administered to a patient in a therapeutically effective amount. The compounds can be administered alone or as part of a pharmaceutically acceptable composition. In addition, the compounds or compositions can be administered all at once, as for example, by a bolus injection, multiple times, such as by a series of tablets, or delivered substantially uniformly over a period of time, as for example, using transdermal delivery. It is also noted that the dose of the compound can be varied over time.

In addition, the compounds of the present invention can be administered alone, in combination with other compounds of the present invention, or with other pharmaceutically active compounds. The other pharmaceutically active compounds can be intended to treat the same disease or condition as the compounds of the present invention or a different disease or condition. If the patient is to receive or is receiving multiple pharmaceutically active compounds, the compounds can be

administered simultaneously, or sequentially in any order. For example, in the case of tablets, the compounds may be found in one tablet or in separate tablets, which can be administered at once or sequentially. In addition, it should be recognized that the compositions may be different forms. For example, one or more compounds may be delivered via a tablet, while another is administered via injection or orally as a syrup. All combinations, delivery methods and administration sequences are contemplated.

For sequential administration, a compound, a prodrug, an isomer or a pharmaceutically acceptable salt of the present invention and another active compound, as the case may be, can be administered in any order. It is generally preferred that such administration be oral. It is even more preferred that the administration be oral and simultaneous. However, for example, if the subject being treated is unable to swallow, or oral absorption is otherwise impaired or undesirable, parenteral or transdermal administration will be appropriate. Where the administration is sequential, the administration of a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of the present invention and another active compound, as the case may be, can be by the same method or by different methods.

Since one aspect of the present invention contemplates the treatment of the disease/conditions with a combination of pharmaceutically active agents that may be administered separately, the invention further relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: a compound of the present invention, a prodrug thereof, or a salt of such compound or prodrug; and an additional pharmaceutically active compound. The kit may also comprise more than two separate pharmaceutical compositions, one composition containing a compound of the present invention, a prodrug thereof, or a salt of such compound or prodrug; and the other compositions containing additional pharmaceutically active compounds. The kit comprises a container for containing the separate compositions, such as a divided bottle or a divided foil packet. Additional examples of containers include syringes, boxes, bags, and the like. Typically, the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen that the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc.... Second Week, Monday, Tuesday,..." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day. Also, a daily dose of compounds of the present invention can consist of one tablet or capsule, while a daily dose of the second compound can consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this and aid in correct administration of the active agents.

In another embodiment of the present invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

Any suitable route of administration may be used for the compounds of Formula I, isomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof, in the present invention. The compounds of the present invention and other pharmaceutically active agents, if desired, can be administered to a patient orally, rectally, parenterally, (for example, intravenously, intramuscularly, or subcutaneously) intracisternally, intravaginally, intraperitoneally, intravesically, topically, locally (for example, powders, ointments or drops), or as a buccal or nasal spray.

Compositions suitable for parenteral injection may comprise physiologically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions, or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents, or vehicles include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions may also contain adjuvants such as preserving, wetting, emulsifying, and dispersing agents. Prevention of microorganism contamination of the compositions can be accomplished with various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for example, sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of injectable pharmaceutical compositions can be brought about by the use of agents capable of delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is admixed with at least one inert customary excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders, as for example, starches, lactose, sucrose, mannitol, and silicic acid; (b) binders, as for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia; (c) humectants, as for example, glycerol; (d) disintegrating agents, as for example, agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, and sodium carbonate; (e) solution retarders, as for example, paraffin; (f) absorption accelerators, as for example, quaternary ammonium compounds; (g) wetting agents,

as for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate; (h) adsorbents, as for example, kaolin and bentonite; and/or (i) lubricants, as for example, talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, or mixtures thereof. In the case of capsules and tablets, the dosage forms may also comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type may also be used as fillers in soft or hard filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar, as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

Solid dosage forms such as tablets, dragees, capsules, and granules can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They may also contain opacifying agents, and can also be of such composition that they release the compound or compounds in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used are polymeric substances and waxes. The compounds can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In addition to the compounds, the liquid dosage form may contain inert diluents commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils, in particular, cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil, and sesame seed oil, glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, or mixtures of these substances, and the like.

Besides such inert diluents, the composition can also include adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the compound, may contain suspending agents, as for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories, which can be prepared by mixing a compound of the present invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a

suppository wax, which are solid at ordinary room temperature, but liquid at body temperature, and therefore, melt in the rectum or vaginal cavity and release the compound.

Dosage forms for topical administration of a compound of the present invention may include ointments, powders, sprays and inhalants. The compound or compounds are admixed under sterile condition with a physiologically acceptable carrier, and any preservatives, buffers, or propellants that may be required. Opthalmic formulations, eye ointments, powders, and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention.

For example, for the treatment of hair loss, the compounds of the present invention are preferably administered as topical compositions. The carrier of the topical composition preferably aids penetration of the present compounds into the skin to reach the environment of the hair follicle. Topical compositions of the present invention may be in any form including, for example, solutions, oils, creams, ointments, gels, lotions, shampoos, leave-on and rinse-out hair conditioners, milks, cleansers, moisturizers, sprays, skin patches, and the like.

Topical compositions containing the active compound can be admixed with a variety of carrier materials well known in the art, such as, for example, water, alcohols, aloe vera gel, allantoin, glycerine, vitamin A and E oils, mineral oil, propylene glycol, PPG-2, myristyl propionate, and the like. Other materials suitable for use in topical carriers include, for example, emollients, solvents, humectants, thickeners and powders. Examples of each of these types of materials, which can be used singly or as mixtures of one or more materials, are set forth in several patent publications relating to treatment of hair loss, including, for example, International Patent Application Publication No. WO 00/72810, published 7 December 2000; International Patent Application Publication No. WO 00/72811, published 7 December 2000; International Patent Application Publication No. WO 00/72812, published 7 December 2000; International Patent Application Publication No. WO 00/72813, published 7 December 2000; International Patent Application Publication No. WO 00/72920, published 7 December 2000; and International Patent Application Publication No. WO 00/73292, published 7 December 2000; and references cited therein. All of these patent publications are hereby incorporated by reference herein.

The topical compositions of the present invention may also optionally comprise an activity enhancer. The activity enhancer can be chosen from a wide variety of molecules which can function in different ways to enhance hair growth effects of a compound of the present invention. Particular classes of activity enhancers include other hair growth stimulants and penetration enhancers. Examples of other hair growth stimulants and penetration enhancers as well as other methods of administration for hair loss treatment, such as liposome delivery systems and iontophoresis are set forth in the patent publications, referred to above. The Telogen Conversion Assay which measures the potential of a test compound to convert mice in the resting stage of the hair growth cycle ("telogen"), to the growth stage of the hair growth cycle ("anagen"), is also described in the patent publications, referred to above.

The compounds of the present invention can be administered to a patient at dosage levels in the range of about 0.7 to about 7,000 mg per day. For a normal adult human having a body weight of about 70 kg, a dosage in the range of about 0.001 to about 100 mg per kilogram body weight is typically sufficient. Even more particularly, the dosage may be in the range of about 0.001 to about 10 mg per kilogram body weight. The specific dosage and dosage range that can be used depends on a number of factors, including the requirements of the patient, the severity of the condition or disease being treated, and the pharmacological activity of the compound being administered. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is well within the ordinary skill in the art in view of this disclosure. It is also noted that the compounds of the present invention can be used in sustained release, controlled release, and delayed release formulations. Such formulations and their preparation are within the ordinary skill in the art in view of the present disclosure.

The compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention are also administered to a mammal other than a human. The method of administration and the dosage to be administered to such a mammal will depend, for example, on the animal species and the disease or disorder being treated. The compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of the present invention may be administered to animals in any suitable manner, e.g., orally, parenterally or transdermally, in any suitable form such as, for example, a capsule,

bolus, tablet, pellet, e.g., prepared by admixing a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of the present invention with a suitable diluent such as carbowax or carnuba wax together with a lubricant, liquid drench or paste, e.g., prepared by dispersing a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of the present invention in a pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil or corn oil. The compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of the present invention may also be administered to animals as an implant. Such formulations are prepared in a conventional manner in accordance with standard veterinary practice.

As an alternative, the compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of the present invention may be administered with the water supply, e.g., in the form of a liquid or water-soluble concentrate. In addition, the compounds, prodrugs, isomers and pharmaceutically acceptable salts of this invention may be administered in the animal feedstuff, e.g., a concentrated feed additive or premix may be prepared for mixing with the normal animal feed, commonly along with a suitable carrier therefor. The carrier facilitates uniform distribution of a compound, prodrug, isomer or pharmaceutically acceptable salt of the present invention, e.g., in the finished feed with which the premix is blended. Suitable carriers include, but are not limited to, liquids, e.g., water, oils such as soybean, corn, cottonseed, or volatile organic solvents, and solids, e.g., a small portion of the feed or various suitable meals including alfalfa, soybean, cottonseed oil, linseed oil, corncob, corn, molasses, urea and bone, and mineral mixes.

The utility of the compounds of Formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs, are demonstrated by activity in one or more of the assays described below:

ASSAY 1

Oxygen Consumption

As would be appreciated by those skilled in the art, during increased energy expenditure, animals generally consume more oxygen. In addition, metabolic fuels such as, for example, glucose and fatty acids, are oxidized to CO_2 and H_2O with the concomitant evolution of heat, commonly referred to in the art as thermogenesis. Thus, the measurement of oxygen consumption in animals, including humans and companion animals, is an indirect measure of thermogenesis. Indirect calorimetry is

commonly used in animals, e.g., humans, by those skilled in the relevant art to measure such energy expenditures.

Those skilled in the art understand that increased energy expenditure and the concomitant burning of metabolic fuels resulting in the production of heat may be efficacious with respect to the treatment of, e.g., obesity. As is well known by those skilled in the art, thyroid hormones affect cardiac functioning, for example, by causing an increase in the heart rate and, accordingly, an increase in oxygen consumption with concomitant heat production.

The ability of compounds of the present invention to generate a thermogenic response may be demonstrated according to the following protocol.

A. Experimental

This *in vivo* assay is designed to evaluate the efficacy and cardiac effects of compounds that are tissue-selective thyroid hormone agonists. The efficacy endpoints measured are whole body oxygen consumption and the activity of liver mitochondrial alpha-glycerophosphate dehydrogenase ("mGPDH"). The cardiac endpoints that are measured are heart weight and heart mGPDH activity. The protocol involves: (a) dosing fatty Zucker rats for about 6 days, (b) measuring oxygen consumption and (c) harvesting tissue for preparation of mitochondria and subsequent assaying of enzyme activity thereby.

B. Preparation of Rats

Male fatty Zucker rats having a body weight range of from about 400 g to about 500 g are housed for from about 3 to about 7 days in individual cages under standard laboratory conditions prior to the initiation of the study.

A compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or salt of a prodrug of a compound of Formula I, vehicle, or T_3 sodium salt, is administered by oral gavage as a single daily dose given between about 3 p.m. to about 6 p.m. for about 6 days. A compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug or salt of the prodrug of a compound of Formula I, or T_3 sodium salt is dissolved in a suitably small volume of about 1N NaOH and then brought up to a suitable volume with about 0.01N NaOH containing about 0.25 % of methyl cellulose (10:1, 0.01N NaOH/MC:1N NaOH). The dosing volume is about 1 ml.

C. Oxygen Consumption

About 1 day after the last dose of the compound is administered, oxygen consumption is measured using an open circuit, indirect calorimeter (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH 43204). The Oxymax gas sensors are calibrated with N_2 gas and a gas mixture (about 0.5 % of CO_2, about 20.5 % of O_2, about 79 % of N_2) before each experiment.

The subject rats are removed from their home cages and their body weights recorded. The rats are placed into the sealed chambers (43 x 43 x 10 cm) of the Oxymax, the chambers are placed in the activity monitors, and the air flow rate through the chambers is then set at from about 1.6 l/min to about 1.7 l/min.

The Oxymax software then calculates the oxygen consumption (ml/kg/h) by the rats based on the flow rate of air through the chambers and the difference in oxygen content at the inlet and output ports. The activity monitors have 15 infrared light beams spaced about one inch apart on each axis, and ambulatory activity is recorded when two consecutive beams are broken, and the results are recorded as counts.

Oxygen consumption and ambulatory activity are measured about every 10 minutes for about 5 hours to about 6.5 hours. Resting oxygen consumption is calculated on individual rats by averaging the values excluding the first 5 values and the values obtained during time periods where ambulatory activity exceeds about 100 counts.

ASSAY 2

Binding to Thyroid Hormone Receptors

The ability of a compound of Formula I, or an isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound or isomer ("the test thyromimetic compound") to bind to thyroid hormone receptors can be demonstrated in the following protocol:

A. Preparation of Insect Cell Nuclear Extracts

High Five cell pellets (BTI-TN-5B1-4, catalog number B855-02, Invitrogen®, Carlsbad, California) obtained about 48 hours after infection with baculovirus (GibcoBRL®, Gaithersburg, Maryland) expressing either human TRα or TRβ are suspended in ice cold Sample Buffer (10 mM Tris, pH 8.0; 1 mM $MgCl_2$; 1 mM DTT; 0.05 % Tween 20; 1 mM 4-(2-aminoethyl)-benzenesulfonylfluoride; 25 µg/ml leupeptin). After about 10 minutes incubation on ice, the suspension is homogenized

by 20 strokes with a Dounce homogenizer (VWR® Scientific Products, West Chester, Pennsylvania) and centrifuged at 800 x g for about 15 minutes at 4°C. The pellet (nuclei) is suspended in a hypertonic buffer (0.4 M KCl; 10 mM Tris, pH 8.0; 1mM $MgCl_2$; 1 mM DTT; 0.05% Tween 20) and incubated for about 30 min on ice. The suspension is centrifuged at 100,000 x g for about 30 minutes at 4°C. The supernatant (nuclear extract) is stored in 0.5 ml aliquots at -80°C.

B. Binding Assay

Competition binding assays to measure the interaction of the test thyromimetic compounds with thyroid hormone receptor α1 and β1 (TRα and TRβ) are carried out according to the following protocol:

Solutions of test thyromimetic compounds (final compound concentration of 20 mM) are prepared using 100 % DMSO as a solvent. Each compound is serially diluted in an assay buffer (5 mM Tris-HCl, pH 8.0; 50 mM NaCl; 2 mM EDTA; 10 % (v/v) glycerol; 1 mM DTT) containing 0.4 nM ^{125}I-T_3 (specific activity of about 2200 Ci/mmol) to yield solutions that vary in compound concentration from about 10 µM to about 0.1 nM.

High Five Insect cell nuclear extract containing either TRα or TRβ is diluted to a total protein concentration of 0.0075 mg/ml using the assay buffer as diluent.

One volume (100 µl) of each thyromimetic compound dilution (containing 0.4 nM ^{125}I-T3) is combined with an equal volume (100 µl) of diluted nuclear extract containing TRα or TRβ, and incubated at RT for about 90 min. A one hundred and fifty µl sample of the binding reaction is removed and placed into a 96-well filter plate (Millipore®, Bedford, Massachusetts) that has been pre-washed with ice-cold assay buffer. The plate is subjected to vacuum filtration using a filtration manifold (Millipore®). Each well is washed five times by the addition of 200 µl of ice-cold assay buffer and subsequent vacuum filtration. The plate is removed from the vacuum filtration manifold, the bottom of the plate is briefly dried on paper towels, then 25 µl of Wallac® (EG&G Wallac, Gaithersburg, Maryland) Optiphase Supermix scintillation cocktail is added to each well and the top of the plate is covered with plastic sealing tape (Microplate Press-on Adhesive Sealing Film, Packard® Instrument Co., Inc., Downers Grove, Illinois) and the radioactivity is quantitated using a Wallac® Microbeta 96-Well plate scintillation counter. The binding activity is then calculated by dividing the amount of ^{125}I-T3 bound in the presence of increasing amounts of the test

compound relative to the amount of ^{125}I-T3 bound in the absence of a test compound (expressed as % of control) and then linear regression analysis is used to determine the IC_{50}.

The following compounds of the present invention are preferred:

N-{4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[4-hydroxy-3-(1-isopropyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{3,5-dichloro-4-[3-((1S)-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid;

N-{3,5-dimethyl-4-[3-((1S)-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-((1S)-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentylacetyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylacetyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-(4-{3-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-malonamic acid;

N-{4-[3-(2-cyclopentyl-1-hydroxy-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-{4-[3-(2-cyclobutyl-1-hydroxy-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[4-(7-hydroxy-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylacetyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopentylacetyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid;

N-(3-chloro-4-{3-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-5-methyl-phenyl)-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(2-cyclobutyl-1-hydroxy-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-[3-(2-cyclopentyl-1-hydroxy-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(7-Hydroxy-indan-4-yloxy)- 5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(7-hydroxy-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(7-hydroxy-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(7-hydroxy-2-R- methyl-1-oxo-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(7-hydroxy-2-S- methyl-1-oxo-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(7-hydroxy-2,2-dimethyl-1-oxo-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid; and

N-[3,5-dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl]-2-methyl-malonamic acid.

The following compounds of the present invention are more preferred:

N-[4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-[4-hydroxy-3-(1-isopropyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-[3-((1S)-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentylacetyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-(4-{3-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-malonamic acid;

N-{4-[3-(2-cyclopentyl-1-hydroxy-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid; and

N-{3,5-dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-2-methyl-malonamic acid.

EXAMPLES

The following Examples are provided solely for the purpose of illustrating particular embodiments of the invention and are not intended to limit the scope of the specification, including the claims, in any manner.

Throughout the present application, the following abbreviations or acronyms are used with the indicated meanings:

AcOH	acetic acid
$APCI^+$	atmospheric pressure chemical ionization, positive ion mode
$APCI^-$	atmospheric pressure chemical ionization, negative ion mode
Calc	Calculated
DEE	diethoxyethane
DME	dimethoxyethane
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide

ES^+	electrospray ionization, positive ion mode
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
Equiv	equivalent(s)
Hex	hexanes
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
Me	methyl
MeOH	methanol
MS	mass spectrometry
MSA	methanesulfonic acid
NMP	1-methylpyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
RT	room temperature
TEA	triethylamine
TES	triethylsilane
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography

Example 1

N-[4-(4-Hydroxy-3-isopropyl-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

Step A

4-(3-Isopropyl-4-methoxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-nitrobenzene

The title compound of Step A (778 mg) was prepared from bis(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)iodonium tetrafluoroborate (2.50 g, 4.88 mmol) and 2,6-dimethyl-4-nitrophenol (540 mg, 3.25 mmol) according to the procedure described in the *J. Med. Chem.*, 38, 695-707 (1995).

Step B

4-(2,6-Dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-isopropyl-phenol

To a solution of 4-(3-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-nitrobenzene (500 mg, 1.59 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL was added boron tribromide (1 M in CH_2Cl_2, 3.2 mL, 3.2 mmol). The resulting mixture was stirred 1 h at RT then quenched with water (15 mL) and 1 M HCL (10 mL). After stirring 30 min at RT, the solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Combined extracts were washed with brine (50

ml), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to give the title compound of Step B. The title product of Step B was used in the next step without further purification. MS (APCI) Calc.: 301, Found: 300.2 (M-1).

Step C

4-(4-Amino-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-isopropyl-phenol

To a solution of 4-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-isopropyl-phenol (478 mg, 1.59 mmol) in a mixture of ethanol (10 mL) and EtOAc (30 mL) was added catalyst (10% Pd/C, 100 mg). The mixture was hydrogenated under 50 psi at RT for 2h. The mixture was filtered through Celite® and concentrated to give the title compound of Step C (458 mg) as a brown solid. The title product of Step C was used without further purification in the next step. MS (APCI) Calc.: 271.2, Found: 270.2 (M-1).

Step D

N-[4-(4-Hydroxy-3-isopropyl-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

To a solution of 4-(4-amino-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-isopropyl-phenol (39 mg, 0.14 mmol) in THF (2 mL) was added triethylamine (22 μL, 0.16 mmol) and methyl malonyl chloride (16 μL, 0.15 mmol). The resulting mixture was stirred at RT for 18 h. The solution was concentrated and the residue was purified by preparative TLC (2.5% MeOH in CH_2Cl_2) to give the title compound of Step D (31 mg). MS (APCI) Calc.: 371.3, Found: 370.3 (M-1).

Step E

N-[4-(4-Hydroxy-3-isopropyl-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

To a solution of N-[4-(4-hydroxy-3-isopropyl-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester (29 mg, 0.08 mmol) in a mixture of MeOH (1 mL) and H_2O (1 mL) was added 3 N KOH (0.9 mmol, 0.3 mL). After stirring at RT for 4 h, H_2O (10 mL) was added. The solution was washed with EtOAc (2 x 10 mL) and acidified with 1 N HCl. The aqueous solution was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried and concentrated to give the title compound of Step E and Example 1 (20 mg) as a white solid. MS (APCI) Calc.: 357.1, Found: 356.1 (M-1).

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Examples 1-1 to 1-5 were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 1.

Example 1-1

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-isopropyl-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 411.1, Found: 409.9 (M-1).

Example 1-2

N-[4-(3-sec-Butyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 385.3, Found: 384.3 (M-1).

Example 1-3

N-[4-(3-sec-Butyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 371.3, Found: 370.3 (M-1).

Example 1-4

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-isopropyl-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 397.0, Found: 396.3 (M-1).

Example 1-5

N-[4-(4-Hydroxy-3-isopropyl-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 385.3, Found: 384.3 (M-1).

Example 2

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]- malonamic acid

Step A

5-(2,6-Dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonyl chloride

To cooled chlorosulfonic acid (2.0 mL) at 0°C was added 4-(4-methoxy-phenoxy)-3,5-dichloro-nitrobenzene (700 mg, 2.2 mmol) in several portions. The resulting mixture was stirred at 0°C for 5 min, then at RT for 2.5 h. The solution was added dropwise to ice water (40 mL) and the product was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated to yield the title compound of Step A (920 mg) as a crude product which was used in the next step without purification. MS (APCI⁻) Calc.: 410.9, Found: 392.1 (M-1-Cl+OH, sulfonic acid).

Step B

N-Cyclopropyl-5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonamide

To a cooled solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonyl chloride (920 mg, 2.2 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) at 0°C was added triethylamine (470 μL, 3.4 mmol) and cyclopropylamine (170 μL, 2.5 mol). The resulting mixture was stirred at 0°C for 5 min, then at RT for 6 h. Water (30 mL) and 1N HCl (1 mL) was added and the solution was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined EtOAc extracts were dried and concentrated. The product was purified by chromatography to give the title compound of Step B (652 mg). MS (APCI) Calc.: 432.0, Found: 430.9 (M-1).

Step C

N-Cyclopropyl-5-(2,6-dichloro-4-amino-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonamide

N-Cyclopropyl-5-(2,6-dichloro-4-amino-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonamide (96 mg), the title product of Step C, was prepared from N-cyclopropyl-5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonamide (100 mg) according to the procedure analogous to that described in Example 1, Step B. The mixture was hydrogenated for 2 h, filtered through Celite and concentrated. The title product of Step C was used in the next step without further purification. MS (APCI) Calc.: 402.0, Found: 401.3 (M-1).

Step D

N-Cyclopropyl-5-(2,6-dichloro-4-amino-phenoxy)-2-hydroxy-benzenesulfonamide

N-Cyclopropyl-5-(2,6-dichloro-4-amino-phenoxy)-2-hydroxy-benzenesulfonamide, the title product of Step D, (52 mg) was prepared from N-cyclopropyl-5-(2,6-dichloro-4-amino-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonamide (96 mg, 0.24 mmol) according to the procedure analogous to that described in Example 1, Step C. Boron triboromide (1 M in CH_2Cl_2, 712 μL, 0.71 mmol) was used. After water addition, the mixture was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated. The title product of Step D was purified by preparative TLC (40% EtOAc in Hexanes). MS (APCI) Calc.: 388.2, Found: 387.2 (M-1).

Step E

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]- malonamic acid methyl ester

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester, the title product of Step E, (53 mg).was prepared from N-cyclopropyl-5-(2,6-dichloro-4-amino-phenoxy)-2-hydroxy-benzenesulfonamide (52

mg) according to the procedure analogous to that described in Example 1, Step D. MS (APCI⁻) Calc.: 488.2, Found: 487.2 (M-1).

Step F

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]- malonamic acid

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid, the title product of Step F and Example 2, (42 mg) was prepared from N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester (53 mg) according to the procedure analogous to that described in Example 1, Step E. MS (APCI⁺) Calc.: 474.0, Found: 475.6 (M+1).

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Examples 2-1 to 2-15 were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 2.

Example 2-1

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid ethyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 516.0, Found: 515.4 (M-1).

Example 2-2

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]- malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 488.0, Found: 487.1 (M-1).

Example 2-3

N-[3-Chloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 496.1, Found: 495.4 (M-1).

Example 2-4

N-[3-Chloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁺) Calc.: 468.1, Found: 469.1 (M+1).

Example 2-5

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-5-isopropyl-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 516.1, Found: 471.4 (M-1-CO_2).

Example 2-6

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-isopropylsulfamoyl-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 476.02, Found: 475.0 (M-1).

Example 2-7

N-[4-(3-Butylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 490.0, Found: 489.0 (M-1).

Example 2-8

N-[3,5-Dichloro-4-(3-heptylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 532.08, Found: 531.0 (M-1).

Example 2-9

N-[3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-phenylsulfamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 528.0, Found: 526.7 (M-1).

Example 2-10

N-[4-(3-Cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 448.1, Found: 447.0 (M+1).

Example 2-11

N-[4-(3-Cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 434.1, Found: 433.1 (M+1).

Example 2-12

N-[4-(3-Cyclopentylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 462.1, Found: 461.1 (M+1).

Example 2-13

N-[4-(3-Cyclohexylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 476.2, Found: 475.1 (M+1).

Example 2-14

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopentylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (ES) Calc: 502.0, Found: 500.9 (M-1).

Example 2-15

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclohexylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (ES) Calc: 516.0, Found: 514.9 (M-1).

Using the appropriate starting materials, the following title compound of Example 2-16 may be prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 2.

Example 2-16

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

Example 3

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-nonylcarbamoyl-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

Step A

5-(2,6-Dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzaldehyde

To a solution of 3,5-dichloro-4-(4-methoxy-phenoxy)-nitrobenzene (3.14 g, 10.0 mmol) in TFA (30 ml) was added hexamethylenetetramine (2.10 g, 15.0 mmol). The resulting mixture was stirred at 75 °C for 2 h then concentrated to a viscous oil. The residue was taken up in 30 ml H_2O and stirred at RT. To this suspension was added sufficient sat'd aqueous $NaHCO_3$ to neutralize the residual TFA and the mixture was then extracted with EtOAc (3 x 30 ml). The combined EtOAc extracts were washed with sat'd aqueous $NaHCO_3$ (2 x 30 ml) and dried over Na_2SO_4. Dried extracts were filtered and concentrated to give the title compound of step A (3.67 g) as a yellow solid. The title product of Step A was used in the next step without further purification. MS (APCI) Calc.: 341.0, Found: 340.1 (M-1).

Step B

5-(2,6-Dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzoic acid

To a solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzaldehyde (3.0 g, 8.8 mmol) in a mixture of THF (50 ml), tert-butyl alcohol (50 ml) and 2-methyl-2-butene (11 ml, 132 mmol) was added dropwise a solution of sodium chlorite (7.1 g, 79 mmol) in potassium phosphate buffer (100 ml of a 0.6 M solution, 60 mmol). The resulting mixture was stirred vigorously for 16 h at RT then acidified with 1 M HCl (200 ml). The resulting mixture was extracted with EtOAC (3 x 150 ml). The combined EtOAc extracts were washed with 1 M HCl (2 x 250 ml), water (250 ml), 10 % $NaHSO_3$, and brine (250 ml). The extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to give the title compound of Step B (3.1 g) as a yellow solid. The title product of Step B was used in the next step without further purification. MS (ES$^-$) Calc.: 357.0, Found: 356.0 (M-1).

Step C

5-(2,6-Dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-N-nonyl-benzamide

To a suspension of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzoic acid (150 mg, 0.42 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (84 mg, 0.44 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (77 mg, 0.50 mmol) with stirring at RT. To the resulting yellow solution was added nonylamine (154 µl, 0.84 mmol) at RT. The resulting mixture was stirred 2 h at RT then solvent removed under a dry nitrogen stream. The residue was purified by preparative TLC (5% Et_2O, 45% hexanes, 50% CH_2Cl_2) to give the title compound of Step C (173 mg). MS (APCI$^+$) Calc.: 482.1, Found: 483.2 (M+1).

Step D

5-(2,6-Dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-hydroxy-N-nonyl-benzamide

To a solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-N-nonyl-benzamide (173 mg, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) was added a solution of BBr_3 (0.72 ml of a 1 M solution in CH_2Cl_2). The resulting mixture was stirred at RT for 1.5 h then quenched by addition of MeOH (1 ml) and water (10 ml). The resulting mixture was stirred at RT for 30 min then further diluted with 1 M HCl (10 ml) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). The combined CH_2Cl_2 extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give the title compound of Step D (168 mg) as a viscous oil. The title product of Step D was used in the next step without further purification. MS (APCI$^-$) Calc.: 468.1, Found: 467.2 (M-1).

Step E

5-(4-Amino-2,6-dichloro-phenoxy)-2-hydroxy-N-nonyl-benzamide

To a solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-hydroxy-N-nonyl-benzamide (168 mg, 0.36 mmol) in a mixture of EtOH (3 ml) and EtOAc (3 ml) was added catalyst (10% Pd/C, 100 mg). The resulting mixture was hydrogenated at 55 psi for 1.5 h at RT. The mixture was filtered through Celite® and concentrated to give the title compound of Step E (115 mg) as a tan solid. The title product of Step E was used without further purification in the next step. MS (APCI$^+$) Calc.: 438.1, Found: 439.3 (M+1).

Step F

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-nonylcarbamoyl-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester

To a solution of 5-(4-amino-2,6-dichloro-phenoxy)-2-hydroxy-N-nonyl-benzamide (75 mg, 0.17 mmol) in dry THF (2 ml) at RT was added methyl malonyl chloride (19 µl, 0.18 mmol) with stirring. The resulting mixture was stirred at RT for 2h then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (2% MeOH in CH_2Cl_2) to give the title compound of Step F (78 mg) as a solid. MS ($APCI^+$) Calc.: 538.2, Found: 539.1 (M+1).

Step G

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-nonylcarbamoyl-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-nonylcarbamoyl-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester (78 mg, 0.14 mmol) was dissolved in a mixture of MeOH (2 ml), water (1.5 ml), and 1 M NaOH (0.5 ml, 0.5 mmol). The resulting solution was stirred at RT for 2 h then diluted with 15 ml 0.1 M KOH. The solution was washed with a 1:1 mixture of Et_2O and EtOAc (3 x 10 ml) and the combined organic washings were extracted with 0.1 M KOH (2 x 10 ml). The combined basic solutions were acidified with concentrated HCl and extracted with EtOAc (3 x 15 ml) and the combined organic extracts washed with brine. The dried extracts were filtered and concentrated to give the title compound of Step G and Example 3, (64 mg). MS ($APCI^+$) Calc.: 524.1, Found: 525.1 (M+).

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Examples 3-1 to 3-26 were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 3.

Example 3-1

N-[3-Chloro-4-[4-hydroxy-3-(1-isopropyl-2-methyl-propylcarbamoyl)- phenoxy]-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

MS ($APCI^-$) Calc.: 478.2, Found: 433.5 (M-1-CO_2).

Example 3-2

N-[4-[3-(Cyclopentyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

MS ($APCI^-$) Calc.: 440.2, Found: 395.2 (M-1- CO_2).

Example 3-3

N-[4-[4-Hydroxy-3-(isopropyl-methyl-carbamoyl)-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

MS ($APCI^-$) Calc.: 414.2, Found: 413.0 (M-1).

Example 3-4

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-methylcarbamoyl-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI$^+$) Calc.: 412.02, Found: 413.0 (M+1).

Example 3-5

N-[4-(3-Butylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI$^+$) Calc.: 454.07, Found: 455.1 (M+1).

Example 3-6

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-isopropylcarbamoyl-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI$^+$) Calc.: 440.05, Found: 441.0 (M+1).

Example 3-7

N-[3,5-Dichloro-4-(3-heptylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI$^+$) Calc.: 496.12, Found: 497.1 (M+1).

Example 3-8

N-[4-[3-(Cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI$^-$) Calc.: 426.3, Found: 425.3 (M-1).

Example 3-9

N-[3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-phenylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI$^+$) Calc.: 492.03, Found: 493.0 (M+1).

Example 3-10

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopentylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI$^+$) Calc.: 466.1, Found: 467.2 (M+1).

Example 3-11

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cycloheptylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (ES$^+$) Calc.: 494.1, Found: 495.0 (M+1).

Example 3-12

N-[3,5-Dichloro-4-[4-hydroxy-3-(1-isopropyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-phenoxy]-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI$^+$) Calc.: 496.1, Found: 453.3 (M+1-CO_2).

Example 3-13

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid

MS ($APCI^+$) Calc.: 494.1, Found: 451.2 (M+1-CO_2).

Example 3-14

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(cyclohexylmethyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid

MS (ES^+) Calc.: 508.1, Found: 508.9 (M+1).

Example 3-15

N-{3,5-Dichloro-4-[3-((1R)-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid

MS ($APCI^+$) Calc.: 508.1, Found: 509.2 (M+1).

Example 3-16

N-{3,5-Dichloro-4-[3-((1S)-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid

MS ($APCI^+$) Calc.: 508.1, Found: 509.3 (M+1).

Example 3-17

N-{4-[3-(Cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5- dimethyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester

MS ($APCI^+$) Calc.: 440.3, Found: 441.3 (M+1).

Example 3-18

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclohexylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS ($APCI^+$) Calc.: 480.1, Found: 437.2 (M+1-CO_2).

Example 3-19

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid

MS (ES^+) Calc.: 494.1, Found: 494.8 (M+1).

Example 3-20

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclooctylcarbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS ($APCI^+$) Calc.: 508.1, Found: 509.2 (M+1).

Example 3-21

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(cyclooctyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid

MS (ES^+) Calc.: 522.1, Found: 522.8 (M+1).

Example 3-22

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(cyclopentyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid

MS (ES^+) Calc.: 480.1, Found: 480.8 (M+1).

Example 3-23

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(cycloheptyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid

MS (ES^+) Calc.: 508.1, Found: 508.8 (M+1).

Example 3-24

N-(3,5-Dichloro-4-{4-hydroxy-3-[(1-isopropyl-2-methyl-propyl)-methyl-carbamoyl]-phenoxy}-phenyl)-malonamic acid

MS (ES^+) Calc.: 510.1, Found: 510.9 (M+1).

Example 3-25

N-(3,5-Dichloro-4-{3-[((1R)-cyclohexyl-ethyl)-methyl-carbamoyl]-4-hydroxy-phenoxy}-phenyl)-malonamic acid

MS (ES^+) Calc.: 522.1, Found: 522.9 (M+1).

Example 3-26

N-(3,5-Dichloro-4-{3-[((1S)-cyclohexyl-ethyl)-methyl-carbamoyl]-4-hydroxy-phenoxy}-phenyl)-malonamic acid

MS (ES^+) Calc.: 522.1, Found: 522.8 (M+1).

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Examples 3-27 to 3-29 may be prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 3.

Example 3-27

N-{3-Chloro-4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy}- 5-methyl-phenyl]-malonamic acid

Example 3-28

N-{3,5-dimethyl-4-[3-((1S)-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid

Example 3-29

N-[3-chloro-4-[3-((1S)-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

Example 4

N-[3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl]-malonamic acid

Step A

5-(2,6-Dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-benzene

A mixture of 4-(4-methoxy-phenoxy)-3,5-dichloro-nitrobenzene (1 g, 3.4 mmol), p-fluorophenylsulfonyl chloride (1.33 g, 6.8 mmol) and Eaton's reagent (20 mL) was stirred at 110 °C for 4.5 h and the solution turned brown. The brown solution was poured into ice water and extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined extracts were washed with sat'd sodium bicarbonate (3 x 50 mL), brine (50 mL), dried and concentrated. The residue was purified by chromatography (20% EtOAc in Hexanes) to give the title compound of Step A (468 mg). MS (APCI) Calc.: 471.0, Found: 470.0 (M-1).

Step B

4-(2,6-Dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-phenol

To a solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-benzene (468 mg, 0.99 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was added boron tribromide (1M in CH_2Cl_2, 2.0 mL, 2.0 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h and quenched with water (50 mL). After stirring at room temperature for 1 h, the solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated to yield the title compound of Step B (454 mg). The title product of Step B was used in the next step without purification. MS (APCI) Calc.: 457.0, Found: 456.0 (M-1).

Step C

4-(4-Amino-2,6-dichloro-phenoxy)-2-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-phenol

To a solution of 4-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-phenol (454 mg, 0.99 mmol) in a mixture of ethanol (10 mL) and EtOAc (20 mL) was added catalyst 10% Pd/C (100 mg). The mixture was hydrogenated under 45 psi at RT for 2 h. The mixture was filtered through Celite and concentrated to give the title compound of Step C (405 mg) as a solid. The title product of Step C was used in the next step without further purification. MS (APCI) Calc.: 427.0, Found: 426.1 (M-1).

Step D

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]- phenyl}-malonamic acid methyl ester

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]- phenyl}-malonamic acid methyl ester, the title product of Step D, (170 mg) was prepared from 4-(4-amino-2,6-dichloro-phenoxy)-2-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-phenol (137 mg) according to the procedure described in Example 1, Step D. MS (APCI) Calc.: 527.0, Found: 526.0 (M-1).

Step E

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]- phenyl}-malonamic acid

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]- phenyl}-malonamic acid, the title product of Step E and Example 4, (105 mg) was prepared from N-{3,5-dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid methyl ester (108 mg) according to the procedure described in Example 1, Step E. MS (APCI) Calc.: 513.0, Found: 512.1 (M-1).

Using the appropriate starting material, the following title compound of Example 4-1 was prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 4.

Example 4-1

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]- phenyl}-malonamic acid ethyl ester

MS (APCI) Calc.: 541.0, Found: 540.0 (M-1).

Example 4-2

N-{4-[3-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid

Step A

4-Fluoro-benzenesulfinic acid

A mixture of 4-fluorobenzenesulfonyl chloride (50.0 g, 257 mmol), sodium sulfite (48.6 g, 386 mmol) , and sodium bicarbonate (108 g, 1.28 mol) in water was heated to 100 °C. The resulting solution was stirred for 1.5 h at 100 °C, then cooled to RT and acidified by careful addition of concentrated hydrochloric acid. The resulting precipitate was extracted with EtOAc (3 x 250 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated.

Drying *in vacuo* gave the title compound of Step A as a solid (35.8 g). MS (APCI⁻) Calc.: 160.0, Found: 195.1 (M+35, Cl^- adduct).

Step B

2-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-benzene-1,4-diol

A solution of benzoquinone (23.5 g, 217 mmol) in 500 ml EtOH was added at RT over 30 min to a solution of 4-fluoro-benzenesulfinic acid (34.8 g, 217 mmol) in EtOH (300 mL) and water (500 mL). The resulting solution was stirred 2 h at RT, then diluted to 4l with warm water. The solution was cooled to 4 °C for 62 h and crystals formed. The crystalline solid was collected by suction filtration and washed with water (3 x 500 mL and hexanes (2 x 500 mL) and dried to give the title compound of Step B (40.8 g). MS (APCI⁻) Calc.: 268.0, Found: 267.1 (M-1).

Step C

4-(2,6-Dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-phenol

A solution of 2-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-benzene-1,4-diol (10.0 g, 37.3 mmol) in dry 1-methyl-2-pyrrolidinone (100 mL) with 3 Å molecular sieves (3.0 g) was sparged with dry nitrogen for 15 min at RT. The solution was cooled to 0 °C and potassium bis(trimethylsilyl)amide (18.59 g, 93.2 mmol) was added in a single portion to give a deep red suspension. The suspension was warmed to RT with continued sparging. 18-Crown-6 (10.8 g, 41.0 mmol) was added in a single portion and the solution was cooled to 0 °C. To the cooled suspension was added 2-chloro-1,3-dimethyl-5-nitro-benzene (8.30 g, 44.7 mmol) to give a brown solution and sparging was ceased. The solution warmed to RT and stirred under dry nitrogen for 3 h. The crude reaction mixture was poured into 1M HCl (1 L) at 0 °C and extracted with EtOAc (3 x 300 mL). Combined extracts were washed with 1 M HCl (4 x 1 L) and brine (1 L), dried over anhydrous sodium sulfate, treated with activated carbon and filtered. The filtrate was concentrated to a tan solid which was filtered through silica gel (150 g) with 1 : 9 : 10 methanol : hexanes : CH_2Cl_2 (1.5 L). Concentration of the filtrate gave the title compound of Step C as a tan solid (11.4 g). The title product of Step C was used in the next step without further purification. MS (APCI⁻) Calc.: 417.1, Found: 416.0 (M-1).

Step D

4-(4-Amino-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-phenol

To a solution of 4-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-phenol (11.4 g, 27.4 mmol) in a mixture of ethanol (200 mL) and EtOAc (200 mL) was

added catalyst (10% Pd/C, 2.29 g). The mixture was hydrogenated under 45 psi at RT for 4 h. The mixture was filtered through Celite and concentrated to give the title compound of Step D (10.5 g) as a tan solid. The title product of Step D was used in the next step with no further purification. MS (APCI⁻) Calc.:387.1, Found: 386.2 (M-1).

Step E

N-{4-[3-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester

To a solution of 4-(4-amino-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-phenol (5.53 g, 14.3 mmol) in dry THF (30 mL) was added methyl malonyl chloride (1.68 mL, 15.7 mmol). The solution was stirred 2 h at RT then concentrated to a pink solid. The solid was dissolved in a minimal amount of CH_2Cl_2, passed through silica gel and eluted with 2% methanol in CH_2Cl_2 (750 mL). The solution was concentrated to a pink solid, and the solid was dissolved in EtOAc (30 ml) and cyclohexane (200 mL) was added gradually to give an oily solid, which became more crystalline on stirring at RT. The suspension was stirred 24 h at RT, then filtered. The white solid was washed with cyclohexane (3 x 20 mL) and petroleum ether (20 mL) and dried to give the title compound of Step E (4.88 g). MS (APCI⁺) Calc.:487.1, Found: 488.3 (M+1).

Step F

N-{4-[3-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid

To a suspension of N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester (7.14 g, 14.6 mmol) in 50% aqueous methanol (56 mL) was added a 5 M solution of potassium hydroxide (8.8 mL, 44 mmol) to give a reddish-brown solution. The solution was stirred at RT for 45 min then diluted with water (200 mL). The solution was washed with EtOAc (3 x 50 ml) and the combined washings were extracted with 0.1 M KOH (50 mL). The combined basic aqueous solutions were acidified with concentrated HCl and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to a dark amber oil. The oil was dissolved in EtOAc (20 mL) and cyclohexane (100 mL) was added to give an oil, which slowly solidified on stirring at RT. The suspension was stirred 64 h at RT, then filtered. The solid was washed with cyclohexane (3 x 50 mL) and dried to

give the title compound of Step F and Example 4-2 (6.26 g) as a solid. MS ($APCI^+$) Calc.: 473.1, Found: 474.3 (M+1).

Using the appropriate starting material, the following title compound of Example 4-3-A may be prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 4-2.

Example 4-3-A

N-[3-Chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

Using the appropriate starting material, the following title compound of Example 4-3 was prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 4-2.

Example 4-3

N-[3-Chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

MS ($APCI^-$) Calc.:493.0, Found: 492.0 (M-1).

Example 4-4

N-[4-[3-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid

Step A

N-[4-[3-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid methyl ester

To a hot dimethyl α-methyl malonate (2 mL) at 150°C was added 4-(4-amino-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-phenol (200 mg, 0.4 mmol), prepared as described in Example 4-2, Step D. The mixture was stirred at 150°C under nitrogen for 18 h. Excess dimethyl α-methyl malonate was removed by distillation under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (5% MeOH in CH_2Cl_2) to give the title compound of Step A (155 mg) as a foam. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.27-7.24 (m+s, 2H), 7.19-7.15 (t, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48-3.42 (q, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.52 (d, 3H). MS (ES^-) Calc: 501.1, Found: 499.9 (M-1).

Step B

N-[4-[3-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid

To a solution of N-{4-[3-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid methyl ester (155 mg, 0.31 mmol) in H_2O/MeOH (1/1, 4 mL) was added 1N NaOH (0.6 mL, 0.6 mmol). After stirring at room temperature for 1h, the solution was diluted with EtOAc (15 mL) and extracted with 0.1 N NaOH (3 x 10 mL). The combined basic extracts were acidified with 1M HCl and extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The organic extracts were combined, washed with brine, dried and concentrated to give the title compound of Step B and Example 4-4 (131 mg) as a solid. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 6.93-6.90 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.57-3.52 (q, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.41 (d, 3H). MS (ES^-) Calc: 487.1, Found: 485.9 (M-1).

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Examples 4-5 to 4-8 were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 4-4.

Example 4-5

N-{3-Chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid methyl ester

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.43 (q, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.54 (d, 3H). MS (ES^-) Calc: 521.1, Found: 519.8 (M-1).

Example 4-6

N-{3-Chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99-7.94 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 6.98-6.95 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.57-3.51 (q, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.41 (d, 3H). MS (ES^-) Calc: 507.1, Found: 505.9 (M-1).

Example 4-7

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-2-methyl-malonamic acid methyl ester

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48-3.44 (q, 1H), 1.55 (d, 3H). MS (ES^-) Calc: 541.1, Found: 539.8 (M-1).

Example 4-8

N-{3,5-Dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-2-methyl-malonamic acid

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.02-6.99 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.56-3.51 (q, 1H), 1.41 (d, 3H). MS (ES$^-$) Calc: 527.0, Found: 525.8 (M-1).

Example 5

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)- phenyl]-alonamic acid

Step A

5-(2,6-Dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonyl chloride

5-(2,6-Dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonyl chloride, the title product of Step A, (8.8 g) was prepared from 4-(4-methoxy-phenoxy)-3,5-dichloro-nitrobenzene (7.0 g) according to the procedure described in Example 2, Step A. MS (APCI) Calc.: 410.9, Found: 392.1 (M-1-Cl+OH, sulfonic acid).

Step B

5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfinic acid

To a solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfonyl chloride (4.26 g, 10.3 mmol) in water (40 mL) was added sodium sulfite (3.89 g, 30.9 mmol) and sodium bicarbonate (5.19 g, 61.8 mmol). The resulting mixture was heated to reflux for 2 h and then cooled to RT. The solution was acidified with conc. HCl (5 mL) followed by addition of water (40 mL). The aqueous solution was extracted with EtOAc (5 x 80 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 x 50 mL), dried and concentrated to give the title compound of Step B (2.56 g) as a solid. The title product of Step B was used in the next step without purification. MS (APCI) Calc.: 376.9, Found: 375.8 (M-1).

Step C

5-(2,6-Dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-(cyclopropylmethanesulfonyl)-benzene

To a solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-benzenesulfinic acid (1.0 g, 2.64 mmol) in ethanol was added NaOH (116 mg, 2.89 mmol) and cyclopropylmethyl bromide (1.40 mL, 14.5 mmol). The resulting mixture was stirred at 70°C for 6 h, then at 50°C for 20 h and concentrated to dryness. The residue was dissolved in 1 N HCl (40 mL) and extracted with EtOAc (4 x 40 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated. The residue was purified by preparative TLC (CH_2Cl_2 : Hex = 4:1) to give the title compound of Step C (160 mg) as a solid. MS (APCI) Calc.: 431.0, Found: 430.2 (M-1).

Step D

2-Cyclopropylmethanesulfonyl-4-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-phenol

To a solution of 5-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-(cyclopropyl-methane-sulfonyl)-benzene (160 mg, 0.37 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added boron tribromide (1M in CH_2Cl_2, 0.74 mL, 0.74 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h and water (15 mL) was added. After stirring at room temperature for 1 h, the solution was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated. The residue was purified by preparative TLC (100% CH_2Cl_2) to afford the title compound of Step D (76 mg). MS (APCI) Calc.: 417.0, Found: 416.2 (M-1).

Step E

4-(4-Amino-2,6-dichloro-phenoxy)-2-cyclopropylmethanesulfonyl-phenol

To a solution of 2-cyclopropylmethanesulfonyl-4-(2,6-dichloro-4-nitro-phenoxy)-phenol (76 mg, 0.18 mmol) in ethanol (2 mL) was added catalyst 10% Pd/C (27 mg). The mixture was hydrogenated under 45 psi at RT for 12 h. The mixture was filtered through Celite and concentrated to give the title compound of Step E (43 mg) as a solid. The title product of Step E was used in the next step without further purification. MS (APCI) Calc.: 387.0, Found: 386.2 (M-1).

Step F

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid ethyl ester

To a solution of 4-(4-amino-2,6-dichloro-phenoxy)-2-cyclopropylmethane-sulfonyl-phenol (43 mg, 0.11 mmol) in THF (2 mL) was added triethylamine (17 μL, 0.12 mmol) and ethyl malonyl chloride (14 μL, 0.11 mmol). The resulting mixture was stirred at RT for 3 h. The solution was concentrated and the residue was purified by preparative TLC (2% MeOH in CH_2Cl_2) to give the title compound of Step F (42 mg). MS (APCI) Calc.: 501.0, Found: 500.3 (M-1).

Step G

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid, the title product of Step G and Example 5, (4 mg) was prepared from N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylmethane-sulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-

malonamic acid ethyl ester (5 mg) according to the procedure described in Example 1, Step E. MS (APCI⁻) Calc.: 473.0, Found: 428.3 (M-1-CO_2).

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Examples 5-1 to 5-29 were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 5.

Example 5-1

N-[3-Chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 481.1, Found: 480.1 (M-1).

Example 5-2

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 467.1, Found: 466.2 (M-1).

Example 5-3

N-[3-Chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 467.1, Found: 466.2 (M-1).

Example 5-4

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 481.1, Found: 480.1 (M-1).

Example 5-5

N-[3-Chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 495.1, Found: 494.1 (M-1).

Example 5-6

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 453.1, Found: 452.1 (M-1).

Example 5-7

N-[3,5-Dichloro-4-(3-ethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]- malonamic acid methyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 461.0, Found: 460.1 (M-1).

Example 5-8

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenoxy)-phenyl]- malonamic acid methyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 447.0, Found: 446.1 (M-1).

Example 5-9

N-[3,5-Dichloro-4-(3-ethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]- malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 447.0, Found: 446.1 (M-1).

Example 5-10

N-[3,5-Dichloro-4-(4-hydroxy-3-methanesulfonyl-phenoxy)-phenyl]- malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 433.0, Found: 432.0 (M-1).

Example 5-11

N-[4-(3-Cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl- phenyl]-malonamic acid ethyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 475.2, Found: 474.3 (M-1).

Example 5-12

N-[4-(3-Cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 461.2, Found: 460.2 (M-1).

Example 5-13

N-[4-(3-Cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁺) Calc.: 447.1, Found: 448.2 (M+1).

Example 5-14

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)- phenyl]-malonamic acid ethyl ester

MS (APCI⁻) Calc.: 515.1, Found: 514.2 (M-1).

Example 5-15

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)- phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁺) Calc.: 487.0, Found: 488.0 (M+1).

Example 5-16

N-[4-(3-Cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]- malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 447.1, Found: 446.3 (M-1).

Example 5-17

N-[4-(3-Cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 461.2, Found: 460.3 (M-1).

Example 5-18-A

N-[4-(3-Cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid methyl ester

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.00-6.97 (dd, 1H), 6.94-6.91 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48-3.42 (q, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.08-2.01 (m+s, 1H+6H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 4H), 1.55 (d, 3H). MS (APCI⁻) Calc: 475.2, Found: 474.2 (M-1).

Example 5-18

N-[4-(3-Cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 461.2, Found: 460.1 (M-1). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (s, 2H), 7.07-6.92 (m, 3H), 3.57-3.46 (m, 3H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.46-1.39 (d, 3H).

Example 5-19

N-[4-(3-Cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-N-isopropyl-malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 503.2, Found: 502.3 (M-1).

Example 5-20

N-[3-Chloro-4-(3-cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc.: 495.1, Found: 494.0 (M-1).

Example 5-21-A

N-[3-Chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid methyl ester

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.03-7.00 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.46-3.41 (q, 1H), 3.19 (d, 2H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.51 (d, 3H). MS (APCI⁻) Calc: 495.1, Found: 494.2 (M-1).

Example 5-21

N-[3-Chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 481.1, Found: 480.0 (M-1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (br s + s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.08-7.06 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.22 (d, 2H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.59 (d, 3H).

Example 5-22

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 501.0, Found: 499.5 (M-1).

Example 5-23

N-[3,5-Dichloro-4-(3-cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 515.1, Found: 513.9 (M-1).

Example 5-24

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 481.1, Found: 480.0 (M-1).

Example 5-25

N-[4-(3-Cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 475.2, Found: 474.0 (M-1).

Example 5-26

N-[4-(3-Cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3-methyl-phenyl]-malonamic acid

MS (ES) Calc: 461.2, Found: 460.0 (M-1).

Example 5-27

N-[4-(3-Cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid

MS (ES) Calc: 461.2, Found: 460.0 (M-1).

Example 5-28

N-[4-(3-Cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3-methyl-phenyl]-malonamic acid

MS (ES) Calc: 433.1, Found: 434.0 (M+1).

Example 5-29

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc: 467.1, Found: 466.3 (M-1).

Example 6

N-[4-[3-(4-Fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

Step A

[5-(2,6-Dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-phenyl]-(4-fluoro-phenyl)-methanone

To a solution of 4-(4-methoxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-nitrobenzene (2.7 g, 10 mmol) and p-fluorobenzoyl chloride (4.0 g, 3.0 mL, 25 mmol) in methylene chloride (10 mL) was added titanium tetrachloride (1M in methylene chloride, 50 mL, 50 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 d, poured into ice (100 g), and stirred 1 h. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with 5% sodium carbonate (200 mL), brine (150 mL), dried and concentrated. The residue was triturated with ether-petroleum ether. The solid was collected by filtration to give the title compoud of Step A (2.1 g) as a tan solid. MS (APCI⁻) Calc.: 395.2, Found: 394.2 (M-1).

Step B

[5-(2,6-Dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-(4-fluoro-phenyl)-methanone

[5-(2,6-Dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-(4-fluoro-phenyl)-methanone, the title product of Step B, (1.4 g) was prepared from [5-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-phenyl]-(4-fluoro-phenyl)-methanone (1.5 g) according to the procedure described in Example 4, Step B. MS (APCI⁻) Calc.: 381.2, Found: 380.2 (M-1).

Step C

[5-(4-Amino-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-(4-fluoro-phenyl)-methanone

[5-(4-Amino-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-(4-fluoro-phenyl)-methanone, the title product of Step C, (1.3 g) was prepared from [5-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-(4-fluoro-phenyl)-methanone (1.4 g) according to the procedure described in Example 4, Step C. MS (APCI⁻) Calc.: 351.2, Found: 350.2 (M-1).

Step D

N-{4-[3-(4-Fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester

N-{4-[3-(4-Fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester, the title product of Step D, (274 mg) was prepared from [5-(4-amino-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-(4-fluoro-phenyl)-methanone (250 mg) according to the procedure described in Example 1, Step D. MS (APCI) Calc.: 451.2, Found: 450.2 (M-1).

Step E

N-{4-[3-(4-Fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid

N-{4-[3-(4-Fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid, the title product of Step E and Example 6, (50.3 mg of crude title product) was prepared from N-{4-[3-(4-fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester (50 mg) according to the procedure described in Example 1, Step E. MS (APCI) Calc.: 437.1, Found: 436.1 (M-1).

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Examples 6-1 to 6-5 were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 6.

Example 6-1

N-[4-(3-Cyclopentylacetyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]- malonamic acid

MS (APCI) Calc.: 425.2, Found: 424.2 (M-1).

Example 6-2

N-[4-(2-Acetyl-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (ES) Calc: 467.1, Found:466.0 (M-1)

Example 6-3

N-[4-(2-Acetyl-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI) Calc: 453.1, Found: 409.2 (M-1-CO_2)

Example 6-4

N-[4-(2-Benzoyl-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (ES) Calc: 529.1, Found: 530.0 (M+1)

Example 6-5

N-[4-(2-Benzoyl-5-isopropyl-4-methoxy-phenoxy)-3,5-dichloro-phenyl]-malonamic acid

MS (APCI⁻) Calc: 515.1, Found: 472.2 (M+1-CO_2)

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Examples 6-6 to 6-9 may be prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 6.

Example 6-6

N-[4-(3-Cyclobutylacetyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

Example 6-7

N-[3-Chloro-4-(3-cyclobutylacetyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

Example 6-8

N-[3-Chloro-4-(3-cyclopentylacetyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

Example 6-9

N-{3-Chloro-4-[3-(4-fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid

Example 7

N-(4-{3-[(4-Fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-malonamic acid

Step A

N-(4-{3-[(4-Fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5- dimethyl-phenyl)-malonamic acid methyl ester

To a solution of N-{4-[3-(4-fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester (222 mg, 0.49 mmol) in a mixture of EtOH/EtOAc (4:1, 25 mL) was added nickel catalyst (2 mL, water and methanol washed). The mixture was hydrogenated under 50 psi at room temperature for 1h. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated. The residue was purified by preparative TLC to give the title compound of Step A (159 mg) as a white solid. MS (APCI⁻) Calc.: 453.2, Found: 452.2 (M-1).

Step B

N-(4-{3-[(4-Fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-malonamic acid

N-(4-{3-[(4-Fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-malonamic acid, the title product of Step B and Example 7, (156 mg) was prepared from N-(4-{3-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5-

dimethyl-phenyl)-malonamic acid methyl ester (157 mg) according to the procedure described in Example 1, Step E. MS (APCI) Calc.: 439.1, Found: 438.3 (M-1).

Using the appropriate starting material, the following title compound of Example 7-1 was prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 7.

Example 7-1

N-{4-[3-(2-Cyclopentyl-1-hydroxy-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5- dimethyl-phenyl}-malonamic acid

MS (ES$^-$) Calc.: 427.2, Found: 426.4 (M-1).

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Example 7-2 to 7-5 may be prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 7.

Example 7-2

N-{4-[3-(2-Cyclobutyl-1-hydroxy-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid

Example 7-3

N-(3-Chloro-4-{3-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-5-methyl-phenyl)-malonamic acid

Example 7-4

N-{3-Chloro-4-[3-(2-cyclobutyl-1-hydroxy-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid

Example 7-5

N-{3-Chloro-4-[3-(2-cyclopentyl-1-hydroxy-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid

Example 8

N-{4-[3-(2-Cyclopentyl-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid

Step A

2-Cyclopentyl-1-[5-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-phenyl]-ethanone

2-Cyclopentyl-1-[5-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-phenyl]-ethanone, the title product of Step A, was prepared from 4-(4-methoxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-nitrobenzene (1.00 g) and cyclopentyl-acetyl chloride (1.34 g) according to the procedure described in Example 6, Step A. MS (APCI) Calc.: 439.1, Found: 438.3 (M-1).

Step B

2-Cyclopentyl-1-[5-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-phenyl]-ethane

To a solution of 2-cyclopentyl-1-[5-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-phenyl]-ethanone (200 mg, 0.52 mmol) and trifluoroacetic acid (0.34 mL) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added triethylsilane (212 mg, 1.83 mmol). After stirring at RT for 18 h, the reaction mixture was poured into water (15 mL) and extracted with EtOAc (20 mL). The EtOAc extract was washed with sat'd sodium bicarbonate (2 x 15 mL), brine (15 mL), dried and concentrated. The residue was purified by preparative TLC (CH_2Cl_2:Hexanes = 2:3) to give the title compound of Step B (186 mg) as an oil. MS (APCI) Calc.: 369.2, Found: 468.3 (M-1).

Step C

2-Cyclopentyl-1-[5-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-ethane

2-Cyclopentyl-1-[5-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-ethane, the title product of Step C, was prepared from 2-cyclopentyl-1-[5-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-methoxy-phenyl]-ethane (186 mg) according to the procedure described in Example 4, Step B. MS (APCI) Calc.: 355.2, Found: 354.2 (M-1).

Step D

2-Cyclopentyl-1-[5-(4-amino-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-ethane

2-Cyclopentyl-1-[5-(4-amino-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-ethane, the title product of Step D, (172 mg of crude title product) was prepared from 2-cyclopentyl-1-[5-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-ethane according to the procedure described in Example 4, Step C. MS (APCI) Calc.: 325.2, Found: 324.2 (M-1).

Step E

N-{4-[3-(2-Cyclopentyl-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester

N-{4-[3-(2-Cyclopentyl-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester, the title product of Step E, (122 mg) was prepared from 2-cyclopentyl-1-[5-(4-amino-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-hydroxy-phenyl]-ethane (172 mg of crude starting material) according to the procedure described in Example 1, Step D. . MS (APCI) Calc.: 425.2, Found: 424.2 (M-1).

Step F

N-{4-[3-(2-Cyclopentyl-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid

N-{4-[3-(2-Cyclopentyl-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid, the title product of Step F and Example 8, (88 mg) was prepared from N-{4-[3-(2-cyclopentyl-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester (122 mg) according to the procedure described in Example 1, Step E. MS (APCI) Calc.: 411.2, Found: 410.2 (M-1).

Example 9

N-Cyclobutyl-2-hydroxy-5-[4-(2-hydroxy-acetylamino)-2,6-dimethyl-phenoxy]-N-methyl-benzamide

Step A

5-[4-(2-Benzyloxy-acetylamino)-2,6-dimethyl-phenoxy]-N-cyclobutyl-2-hydroxy-N-methyl-benzamide

To a solution of S-(4-amino-2,6-dimethylphenoxy)-N-cyclobutyl-2-hydroxy-N-methyl-benzamide (prepared as described in Example 3, Step F, 400 mg, 1.2 mmol) in THF (10 mL) at RT was added triethylamine (164 μL, 1.2 mmol) and benzyloxy acetyl chloride (95%, 195 μL, 1.2 mmol). The resulting mixture was stirred at RT for 1.5 h, and then HCl (1M, 25 mL) and EtOAc (25 mL) were added. The organic layer was separated, washed with 1M HCl (2 x 25 mL), brine (25 mL), dried and concentrated. The residue was purified by preparative TLC (EtOAc:Hex=1:1) to give the title compound of Step A (531 mg) as a solid. MS (APCI) Calc.: 488.2, Found: 487.3 (M-1).

Step B

N-Cyclobutyl-2-hydroxy-5-[4-(2-hydroxy-acetylamino)-2,6-dimethyl-phenoxy]-N-methyl-benzamide

To a solution of 5-[4-(2-benzyloxy-acetylamino)-2,6-dimethyl-phenoxy]-N-cyclobutyl-2-hydroxy-N-methyl-benzamide (50 mg) in EtOAc (2.0 mL) was added catalyst 10% Pd/C (10 mg). The reaction mixture was hydrogenated under 50 psi at room temperature for 2 h. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated to give the title compound of Step B and Example 9 (40 mg) as a white solid. MS (APCI) Calc.: 398.2, Found: 397.2 (M-1).

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Examples 9-1 to 9-4 were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described for Example 9.

Example 9-1

2-Benzyloxy-N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-acetamide

MS (APCI⁻) Calc.: 529.1, Found: 528.3 (M-1).

Example 9-2

N-[3-Chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-2-hydroxy-acetamide

MS (APCI⁻) Calc.: 439.1, Found: 438.2 (M-1).

Example 9-3

2-Benzyloxy-N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-acetamide

MS (APCI⁻) Calc.: 509.2, Found: 508.2 (M-1).

Example 9-4

N-[4-(3-Cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-2-hydroxy-acetamide

MS (APCI⁻) Calc.: 419.1, Found: 418.3 (M-1).

Example 10

N-[4-(6-Hydroxy-4'-hydroxy-biphenyl-3-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

Step A

4-(3-Bromo-4-methoxyphenoxy)-3,5-dimethylnitrobenzene

To a solution of 3,5-dimethyl-4-(4'-methoxyphenoxy)nitrobenzene (4.0 g) (J. Med. Chem., 38: 703 (1995)) in chloroform (150 ml) were added N-bromosuccinimide (2.6 g) and trifluoroacetic acid (1.1 ml), and the resulting mixture was heated under reflux for 90 min. Additional portions of N-bromosuccinimide (2.6 g) and trifluoroacetic acid (1.1 ml) were added, followed by further heating for 18 h. The reaction was washed with sodium bicarbonate, dried (Na_2SO_4) and concentrated to afford the title compound of Step A as an orange solid (5.0 g). MS ($APCI^+$) Calc: 351; Found: 352 (M+1).

Step B

4-(3-Bromo-4-methoxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenylamine

A mixture of the title product of Step A (5.0 g) and 10% palladium on carbon (0.6 g) in ethyl acetate (100 ml) was hydrogenated at 50 psi for 3 h. The reaction

was filtered through Celite and concentrated to afford the title compound of Step B as a yellow solid (4.3 g). MS (APCI$^+$) Calc: 321; Found 322 (M+1).

Step C

N-[4-(6-Hydroxy-4'-hydroxy-biphenyl-3-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

To a suspension of indole resin N-4 of Scheme N (45 g, 0.33 meq/g) (J. Org. Chem., 63: 5300-5301 (1998)) in dry dichloroethane (500 ml) was added 4-(3-bromo-4-methoxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenylamine (9.7 g) and a sealed, porous bag containing activated 3 Å molecular sieves (21 g). The reaction was purged with nitrogen and allowed to shake overnight at room temperature. Tetramethylammonium triacetoxyborohydride (20 g) was added, and shaking continued for 48 h. Sodium borohydride (24 g) was then added, and shaking continued for 6 h. The resulting resin was collected and washed with 300 ml each of the following solvents in succession: dichloromethane, methanol, dimethylformamide, tetrahydrofuran, methanol, dichloromethane, methanol, and dichloromethane. The resin was dried in a vacuum oven at RT under nitrogen overnight to afford the resin-bound amine N-5 in Scheme N (Resin B). (IR: 1690; 1211 cm^{-1}).

To a suspension of Resin B (1.2 g, 0.37 meq/g) in dry dimethylformamide (18 ml) was added N,N-diisopropylethylamine (0.39 ml), mono-tert-butyl malonate (360 mg), and tetramethylfluoroformamidinium hexafluorophosphate (600 mg). The reaction was purged with nitrogen and allowed to shake at room temperature for 18 h. The resulting resin was collected and washed with 20 ml each of the following solvents in succession: dichloromethane, methanol, dimethylformamide, tetrahydrofuran, methanol, dichloromethane, methanol, and dichloromethane. After drying in a vacuum oven at RT for 12 h, the resin was re-treated with all reagents, incubated, and washed as described above. The resin was dried in a vacuum oven at RT under nitrogen for 18 h to afford the resin-bound amide O-1 in Scheme O (Resin C). (IR: 1730, 1662 cm^{-1}).

To a suspension of 44 mg of Resin C and tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (3.4 mg) in degassed DMF (0.15 ml) was added a solution of 4-methoxyphenylboronic acid (0.15 ml of a 0.40 M solution in degassed DMF) followed by an aqueous solution of sodium carbonate (37 µl of a 2.0 M solution). The reaction was purged with nitrogen and allowed to shake at 80 °C for 16 h. The

resulting resin was collected and washed with 0.25 ml each of the following solvents in succession: dichloromethane, methanol, 50% aqueous methanol, methanol, dichloromethane, methanol, dichloromethane. The resin-bound amide P-1 in Scheme P (Resin D) was dried in a vacuum oven at RT under nitrogen for 18 h, then suspended in a solution of boron tribromide (0.35 ml of a 0.43 M solution in dichloroethane). After shaking at room temperature for 16 h, dichloromethane (0.25 ml) and aqueous methanol (0.18 ml of a 14% solution of water in methanol) were added, and shaking was allowed to continue for 4 h. The reaction content was transferred to a column of silica gel (~100 mg) and basic alumina (200 mg) and the product was eluted with acetonitrile. Removal of the solvents in vacuo afforded the title compound of Step C and Example 10. MS (APCI$^+$) Calc.: 421; Found: 422 (M+1).

Using the appropriate starting materials, including Resin C and the appropriate boronic acid, the following title compounds of Examples 10-1 to 10-8 were prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described in Example 10, Step C.

Example 10-1

N-[4-(6-Hydroxy-4'-methyl-biphenyl-3-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI$^+$) Calc.: 419; Found: 420 (M+1).

Example 10-2

N-[4-(4'-Fluoro-6-hydroxy-biphenyl-3-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI$^+$) Calc.: 423; Found: 424 (M+1).

Example 10-3

N-[4-(2',4'-Dichloro-6-hydroxy-biphenyl-3-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI$^+$) Calc.: 473; Found: 474 (M+1).

Example 10-4

N-[4-(4-Hydroxy-3-thiophen-3-yl-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI$^+$) Calc.: 411; Found: 412 (M+1).

Example 10-5

N-[4-(6-Hydroxy-2'-methyl-biphenyl-3-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI$^+$) Calc.: 419; Found: 420 (M+1).

Example 10-6

N-[4-(6-Hydroxy-4'-methyl-biphenyl-3-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI$^+$) Calc.: 419; Found: 420 (M+1).

Example 10-7

N-[4-(6-Hydroxy-3'-nitro-biphenyl-3-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI$^+$) Calc.: 450; Found: 451 (M+1).

Example 10-8

N-[4-(3'-Amino-6-hydroxy-biphenyl-3-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

MS (APCI$^+$) Calc.: 420; Found: 421 (M+1).

Example 11

N-[4-(3-Bromo-4-methoxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

To a suspension of 44 mg of Resin C, prepared as described in Example 10, Step C, was added 0.4 ml of 50% trifluoroacetic acid in dichloromethane, and the mixtures were allowed to shake at room temperature for 4 h. The spent resin was removed by filtration, washing twice with dichloromethane. Removal of the solvents in vacuo afforded the title compound of Example 11. MS (APCI$^+$) Calc.: 407; Found: 408 (M+1).

Example 12

N-[4-(3-Bromo-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester

A suspension of 44 mg of Resin C, prepared as described in Example 10, Step C, in a solution of boron tribromide (0.35 ml of a 0.43 M solution in dichloroethane) was shaken at room temperature for 16 h. Dichloromethane (0.25 ml) and aqueous methanol (0.18 ml of a 14% solution of water in methanol) were added, and shaking was allowed to continue for 4 h. The reaction content was transferred to a column of silica gel (~100 mg) and basic alumina (200 mg) and the

product was eluted with acetonitrile. Removal of the solvents in vacuo afforded the title compound of Example 12.

MS (APCI$^+$) Calc.: 407; Found: 408 (M+1).

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Examples 13 to Example 13-4 may be prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described in Scheme Q.

Example 13

N-[4-(7-Hydroxy-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

Example 13-1

N-[3-Chloro-4-(7-hydroxy-indan-4-yloxy)- 5-methyl-phenyl]-malonamic acid

Example 13-2

N-[4-(7-Hydroxy-2-R-methyl-1-oxo-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

Example 13-3

N-[4-(7-Hydroxy-2-S-methyl-1-oxo-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

Example 13-4

N-[4-(7-Hydroxy-2,2-dimethyl-1-oxo-indan-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

Using the appropriate starting materials, the following title compounds of Examples 14 and 14-1 may be prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described in Scheme R.

Example 14

N-[3-Chloro-4-(7-hydroxy-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid

Example 14-1

N-[4-(7-Hydroxy-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid

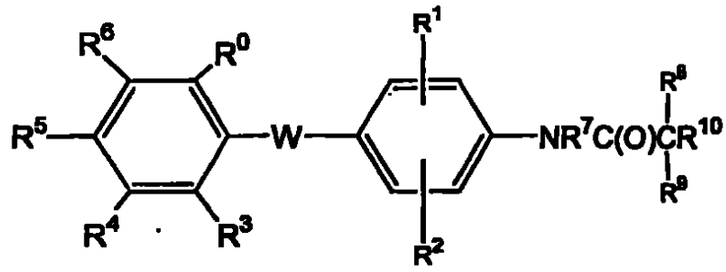
Using the appropriate starting material, the following title compound of Example 15 may be prepared in an analogous manner to the sequence of reactions described in Scheme H.

Example 15

N-{4-[3-(4-fluoro-benzyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid

CLAIMS

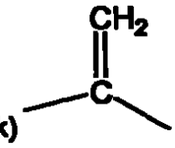
1. A compound of Formula I



(I)

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

wherein W is (a) -O-, (b) -S-, (c) -SO-, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-,



; (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^a$ or (k)

R^0 is (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_6)$alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) $-(C_1-C_4)$alkyl, (ii) halogen, (iii) $-CF_3$ and (iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^h$, (d) $-S(O)_2R^h$ or (e) halogen;

R^1, R^2, R^3 and R^6 are each independently (a) hydrogen, (b) halogen, (c) $-(C_1-C_8)$alkyl, (d) $-CF_3$, (e) $-OCF_3$, (f) $-O(C_1-C_8)$alkyl, or (g) -CN;

R^4 is (a) $-(C_1-C_{12})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V, (b) $-(C_2-C_{12})$alkenyl, (c) $-(C_2-C_{12})$alkynyl, (d) halogen, (e) -CN, (f) $-OR^b$, (g) aryl, (h) heteroaryl, (i) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (j) heterocycloalkyl, (k) $-C(O)OR^c$, (l) $-NR^aC(O)R^d$, (m) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, (n) $-NR^aS(O)_2R^d$, (o) $-NR^aR^d$ or (p) $-C(O)R^c$;

or R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a carbocyclic ring of formula $-(CH_2)_l-$ or a heterocyclic ring of formula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ wherein Q is -O-, -S- or $-NR^a-$; l is 3, 4, 5 or 6; k is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and l is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and wherein the carbocyclic ring and the heterocyclic ring are each substituted with zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^aR^a$;

R^5 is (a) -OH, (b) $-O(C_1-C_6)$alkyl, (c) $-OC(O)R^f$, (d) F, or (e) $-C(O)OR^c$;

or R^4 and R^5 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring selected from the group consisting of $-CR^c=CR^a-NH-$, $-N=CR^a-NH$, $-CR^c=CR^a-O-$, $-CR^c=CR^a-S-$, $-CR^c=N-NH-$ and $-CR^a=CR^a-CR^a=N-$;

R^7 is (a) hydrogen or (b) $-(C_1-C_6)$alkyl;

R^8 and R^9 are each independently (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_6)$alkyl, (c) aryl, or (d) halogen;

R^{10} is (a) $-(C_0-C_1)$alkyl-C(O)OH, (b) $-(C_0-C_1)$alkyl-$C(O)OR^f$, (c) $-(C_0-C_1)$alkyl-$C(O)NR^cR^d$, or (d) $-(C_0-C_1)$alkyl-OH;

R^a for each occurrence is independently (a) hydrogen or (b) $-(C_1-C_6)$alkyl substituted with zero or one $-(C_3-C_6)$cycloalkyl or methoxy;

R^b for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_{12})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V, (c) aryl, (d) heteroaryl, (e) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (f) heterocycloalkyl, (g) $-C(O)NR^cR^d$, or (h) $-C(O)R^f$;

R^c and R^d for each occurrence are each independently (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_{12})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group VI, (c) $-(C_2-C_{12})$alkenyl, (d) $-(C_2-C_{12})$alkynyl, (e) aryl, (f) heteroaryl, (g) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl or (h) heterocycloalkyl;

or R^c and R^d are taken together along with the atom(s) to which they are attached to form a 3-10 membered heterocyclic ring which may optionally contain a second heterogroup selected from -O-, $-NR^a-$ or -S-; and wherein the heterocyclic ring is substituted with zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^aR^a$;

R^e for each occurrence is (a) hydrogen, (b) -CN, (c) $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substitutents independently selected from Group V, (d) $-(C_2-C_{10})$alkenyl, (e) $-(C_2-C_{10})$alkoxy, (f) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (g) aryl, (h) heteroaryl, (i) $-C(O)R^f$, (j) $-C(O)OR^f$, (k) $-C(O)NR^aR^f$ or (l) $-S(O)_2R^f$;

R^f for each occurrence is independently (a) $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from the Group VI, (b) $-(C_2-C_{10})$alkenyl, (c) $-(C_2-C_{10})$alkynyl, (d) $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, (e) aryl, (f) heteroaryl or (g) heterocycloalkyl;

R^g for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) –(C_2-C_6)alkenyl, (d) aryl, (e) -C(O)R^f, (f) -C(O)OR^f, (g) -C(O)N$R^a$$R^f$, (h) -S(O)$_2$$R^f$ or (i) -(C_3-C_6)cycloalkyl;

R^h is (a) -(C_1-C_6)alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) -(C_3-C_6)cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) -(C_1-C_4)alkyl, (ii) halogen, (iii) -CF_3 and (iv) –OCF_3; (b) phenyl substituted with zero to two substituents independently selected from the group consisting of (1) -(C_1-C_4)alkyl, (2) halogen, (3) -CF_3 and (4) –OCF_3; (c) -(C_3-C_6)cycloalkyl or (d) heterocycloalkyl;

Group V is (a) halogen, (b) –CF_3, (c) –OCF_3, (d) -OH, (e) –oxo, (f) –(C_1-C_6)alkoxy, (g) –CN, (h) aryl, (i) heteroaryl, (j) –(C_3-C_{10})cycloalkyl, (k) heterocycloalkyl, (l) –SR^f, (m) –S(O)R^f, (n) –S(O)$_2$$R^f$, (o) –S(O)$_2NR^a$$R^f$ (p) –N$R^a$$R^g$ or (q) –C(O)N$R^a$$R^f$;

Group VI is (a) halogen, (b) hydroxy, (c) oxo, (d) -(C_1-C_6)alkoxy, (e) aryl, (f) heteroaryl, (g) -(C_3-C_6)cycloalkyl, (h) heterocycloalkyl, (i) -CN, or (j) -OCF_3;

provided that when the substituent R^4 is –(C_1-C_{12})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V wherein the Group V substituent is oxo, the oxo group is substituted on a carbon atom other than the C_1 carbon atom in –(C_1-C_{12})alkyl;

aryl for each occurrence is independently phenyl or naphthyl substituted with zero to four substituents independently selected from (a) halogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) -CN, (d) –SR^f, (e) -S(O)R^f, (f) -S(O)$_2$$R^f$, (g) –($C_3$-$C_6$)cycloalkyl, (h) -S(O)$_2NR^a$$R^f$, (i) -N$R^a$$R^g$, (j) -C(O)N$R^a$$R^f$, (k) -O$R^b$, (l) -perfluoro-($C_1$-$C_4$)alkyl, or (m) –COO$R^f$;

provided that when the substituent(s) on aryl are –SR^f, -S(O)R^f, -S(O)$_2$$R^f$, -S(O)$_2NR^a$$R^f$, -N$R^a$$R^g$, -C(O)N$R^a$$R^f$, -O$R^b$, or –COO$R^f$, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

heteroaryl for each occurrence is independently a 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S; wherein in the bicyclic ring, a monocyclic heteroaryl ring is fused to a benzene ring or to another heteroaryl ring; and having zero to three substituents independently selected from (a) halogen, (b) –(C_1-C_4)alkyl, (c) -CF_3, (d) -OR^b, (e) -N$R^a$$R^g$, or (f) -$CO_2$$R^f$;

provided that when the substituent(s) on heteroaryl are -OR^b, -N$R^a$$R^g$ or -$CO_2$$R^f$, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

heterocycloalkyl for each occurrence is independently a 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, NR^e or S; and having zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^aR^a$.

2. A compound of claim 1 wherein W is O; R^0 is hydrogen; R^1 is located at the 5-position and R^2 is located at the 3-position; and R^1 and R^2 are each independently hydrogen, $-(C_1-C_6)$alkyl, halogen or CN.

3. A compound of claim 2 wherein R^3 is hydrogen, $-(C_1-C_4)$alkyl or halogen; R^4 is (a) $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from F, hydroxy, oxo, aryl, heteroaryl, $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, or heterocycloalkyl, (b) $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, (c) heterocycloalkyl, (d) $-C(O)R^c$, (e) $-OR^b$, (f) $-NR^aC(O)R^d$, (g) $-NR^aC(O)NR^cR^d$ or (h) $-NR^aS(O)_2R^d$;

or R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a carbocyclic ring of formula $-(CH_2)_l-$ or a heterocyclic ring of formula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ wherein Q is -O-, -S- or $-NR^e-$; i is 3, 4, 5 or 6; k is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and l is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and wherein the carbocyclic ring and the heterocyclic ring are each substituted with zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^aR^a$;

provided that when the substituent R^4 is $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents, the oxo group is substituted on a carbon atom other than the C_1 carbon atom in $-(C_1-C_{10})$alkyl.

4. A compound of claim 3 wherein R^5 is –OH, $-OC(O)R^f$ or –F; R^f is $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group VI; R^6 is hydrogen, halogen or $-(C_1-C_4)$alkyl; R^7 is hydrogen or methyl; and R^8 and R^9 are each independently hydrogen, $-(C_1-C_6)$alkyl or halogen.

5. A compound of claim 4 wherein R^4 is $-(C_0-C_2)$alkyl-(C_3-C_8)cycloalkyl, $-(C_1-C_{10})$alkyl, or $-(C_0-C_2)$alkyl-aryl; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$.

6. A compound of claim 4 wherein R^4 is –CH(OH)-aryl, –CH(OH)-heteroaryl, $-CH(OH)-(C_0-C_2)$alkyl-(C_3-C_8)cycloalkyl or $-CH(OH)-(C_0-C_2)$alkyl-heterocycloalkyl; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$.

7. A compound of claim 6 selected from the group consisting of:

a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –CH(OH)-phenyl-4-F; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –CH(OH)-phenyl-4-F; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $–C(O)OCH_3$;

a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –CH(OH)-CH_2-cyclopentyl; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –CH(OH)-CH_2-cyclobutyl; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –CH(OH)-phenyl-4-F; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –CH(OH)-cyclopentyl; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH; and

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –CH(OH)-cyclobutyl; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH.

8. A compound of claim 4 wherein R^4 is –C(O)-aryl, –C(O)-heteroaryl, –C(O)-(C_0-C_2)alkyl-(C_3-C_8)cycloalkyl or –C(O)-(C_0-C_2)alkyl-heterocycloalkyl; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $–C(O)OCH_2CH_3$.

9. A compound of claim 8 selected from the group consisting of:

a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –C(O)-phenyl-4-F; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –C(O)-phenyl-4-F; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $–C(O)OCH_3$;

a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is $–C(O)-CH_2$-cyclopentyl; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

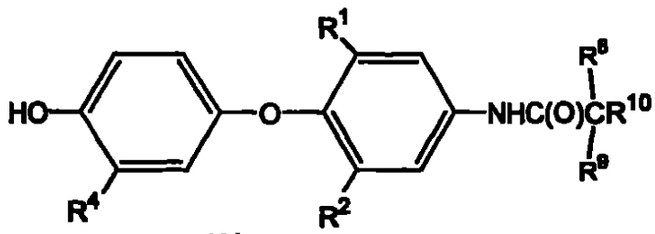
a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is $–C(O)-CH_2$-cyclobutyl; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –C(O)-cyclobutyl; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –C(O)-cyclopentyl; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH; and

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is CH_3; R^3 is hydrogen; R^4 is –C(O)-phenyl-4-F; R^5 is –OH; R^6, R^7, R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH.

10. A compound of formula A



(A)

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; wherein R^1 and R^2 are each independently $-CH_3$ or $-Cl$; R^4 is $-SO_2$-NH-cyclopropyl, $-SO_2$-NH-cyclobutyl, $-SO_2$-NH-cyclopentyl, $-SO_2$-NH-cyclohexyl, $-SO_2$-NH-(C_1-C_6)alkyl or $-SO_2$-NH-phenyl optionally substituted with fluoro; R^8 and R^9 are each independently hydrogen or methyl; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$.

11. A compound of claim 10 selected from the group consisting of:

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is $-SO_2$-NH-cyclopropyl; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $-C(O)OH$;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is $-SO_2$-NH-cyclobutyl; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $-C(O)OH$;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is CH_3; R^4 is $-SO_2$-NH-cyclobutyl; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $-C(O)OH$;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclobutyl; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $-C(O)OH$;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclopropyl; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $-C(O)OH$;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is CH_3; R^4 is $-SO_2$-NH-cyclopropyl; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $-C(O)OH$;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is $-SO_2$-NH-$CH(CH_3)_2$; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $-C(O)OH$;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is $-SO_2$-NH-$(CH_2)_3$-CH_3; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $-C(O)OH$;

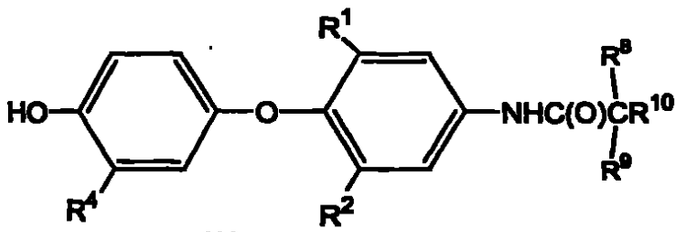
a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is $-SO_2$-NH-$(CH_2)_5$-CH_3; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $-C(O)OH$;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is $-SO_2$-NH-(4-fluoro-phenyl); R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclohexyl; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH; and

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^4 is $-SO_2$-NH-cyclohexyl; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH.

12. A compound of formula A



(A)

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

wherein R^1 and R^2 are each independently $-CH_3$ or –Cl ; R^4 is $-C(O)N(CH_3)-(C_3-C_8)$cycloalkyl, $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)NH-CH(CH_3)$-cyclohexyl, $-C(O)NH-CH_2$-cyclohexyl, $-C(O)N(CH_3)-CH_2$-cyclohexyl, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)$-cyclohexyl, or –C(O)NH-phenyl optionally substituted with fluoro; R^8 and R^9 are each independently hydrogen or methyl; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$.

13. A compound of claim 12 selected from the group consisting of:

a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^4 is $-C(O)N(CH_3)$-cyclobutyl; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^4 is $-C(O)N(CH_3)$-cyclobutyl; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is $-C(O)OCH_3$;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is CH_3; R^4 is $-C(O)N(CH_3)$-cyclobutyl; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is CH_3; R^4 is $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$; R^8 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is –C(O)NH-CH(CH_3)-cyclohexyl; R^5 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^4 is –C(O)N(CH_3)-cyclopentyl; R^5 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3; R^2 is CH_3; R^4 is –C(O)N(CH_3)-$CH(CH_3)_2$, R^5 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is –C(O)NH-(4-fluoro-phenyl); R^5 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is –C(O)NH-CH_2-cyclohexyl; R^5 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is –C(O)N(CH_3)-CH_2-cyclohexyl; R^5 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is –C(O)N(CH_3)-cyclohexyl; R^5 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

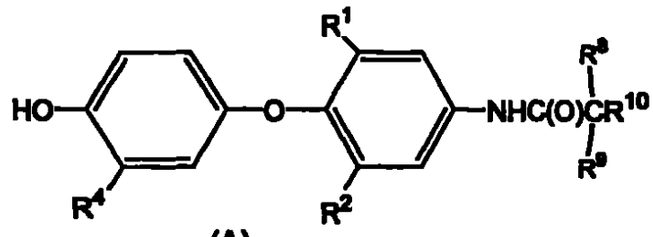
a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is –C(O)N(CH_3)-cyclopentyl; R^5 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is –C(O)N(CH_3)-cycloheptyl; R^5 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is –C(O)N(CH_3)-$CH(CH(CH_3)_2)_2$; R^5 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH; and

a compound wherein R^1 is Cl; R^2 is Cl; R^4 is –C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)-cyclohexyl; R^5 and R^9 are each hydrogen; and R^{10} is –C(O)OH.

14. A compound of formula A



(A)

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

wherein R^1 and R^2 are each independently $–CH_3$ or –Cl ; R^4 is $–SO_2$-CH_2-cyclopropyl, $–SO_2$-CH_2-cyclobutyl, $–SO_2$-CH_2-cyclopentyl, $–SO_2$-CH_2-cyclohexyl, $–SO_2$-cyclopentyl

or $-SO_2$-cyclohexyl; ; R^8 and R^9 are each independently hydrogen or methyl; and R^{10} is -C(O)OH, -$C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$.

15. A compound of claim 14 selected from the group consisting of:

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is $-C(O)OCH_3$;

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is methyl and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is Cl , R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is H, R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is $-C(O)OCH_2CH_3$;

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3 , R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclopropyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl , R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclopropyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is $-C(O)OCH_2CH_3$;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is $-C(O)OCH_3$;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is methyl and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl , R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclopentyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-CH_2-cyclobutyl, R^8 is methyl, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclohexyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclobutyl, R^8 is methyl, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclopentyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2-CH_2$-cyclohexyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH;

a compound wherein R^1 is CH_3, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-cyclopentyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH; and

a compound wherein R^1 is Cl, R^2 is CH_3, R^4 is $-SO_2$-cyclopentyl, R^8 is hydrogen, R^9 is hydrogen and R^{10} is –C(O)OH.

16. A compound selected from the group consisting of:

N-{4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[4-hydroxy-3-(1-isopropyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{3,5-dichloro-4-[3-((1S)-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl)-malonamic acid;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentylacetyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-(4-{3-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-malonamic acid;

N-{4-[3-(2-cyclopentyl-1-hydroxy-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester;

N-{3,5-dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]- phenyl}-malonamic acid methyl ester;

N-{3,5-dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]- phenyl}-malonamic acid ethyl ester;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid methyl ester;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid methyl ester;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid;

N-{3,5-dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-2-methyl-malonamic acid methyl ester; and

N-{3,5-dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-2-methyl-malonamic acid; or an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug.

17. Use of a compound of claim 16, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, for the preparation of a medicament for treating a condition selected from the group consisting of obesity, overweight condition, hyperlipidemia, glaucoma, cardiac arrhythmias, skin disorders, thyroid disease, hypothyroidism, thyroid cancer,

diabetes, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, congestive heart failure, hypercholesteremia, depression, osteoporosis and hair loss in a mammal.

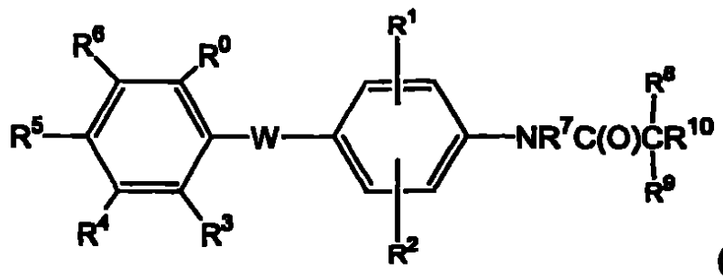
18. A use of claim 17 wherein the condition is obesity.

19. A use of claim 18 wherein the medicament further comprises an anorectic agent.

20. A use of claim 19 wherein the anorectic agent is selected from the group consisting of phentermine, sibutramine, fenfluramine, dexfenfluramine and bromocriptine.

21. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 16, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug.

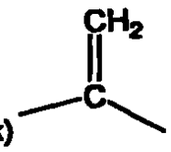
22. Use of a compound of Formula I



(I)

isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs;

wherein W is (a) -O-, (b) -S-, (c) -SO-, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-,



; (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^g$ or (k)

R^0 is (a) hydrogen, (b) $-(C_1-C_8)$alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) $-(C_1-C_4)$alkyl, (ii) halogen, (iii) $-CF_3$ and (iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^h$, (d) $-S(O)_2R^h$ or (e) halogen;

R^1, R^2, R^3 and R^6 are each independently (a) hydrogen, (b) halogen, (c) $-(C_1-C_8)$alkyl, (d) $-CF_3$, (e) $-OCF_3$, (f) $-O(C_1-C_8)$alkyl, or (g) -CN;

R^4 is (a) hydrogen, (b) –(C_1-C_{12})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V, (c) –(C_2-C_{12})alkenyl, (d) –(C_2-C_{12})alkynyl, (e) halogen, (f) -CN, (g) –OR^b, (h) –SR^c, (i) –$S(O)R^c$, (j) –$S(O)_2R^c$, (k) aryl, (l) heteroaryl, (m) –(C_3-C_{10})cycloalkyl, (n) heterocycloalkyl, (o) -$S(O)_2NR^cR^d$, (p) –$C(O)NR^cR^d$, (q) –$C(O)OR^c$, (r) –$NR^aC(O)R^d$, (s) –$NR^aC(O)NR^cR^d$, (t) –$NR^aS(O)_2R^d$, (u) –NR^aR^d or (v) –$C(O)R^c$;

or R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a carbocyclic ring of formula -$(CH_2)_i$- or a heterocyclic ring of formula –$(CH_2)_k$-Q-$(CH_2)_l$- wherein Q is -O-, -S- or –NR^a-; i is 3, 4, 5 or 6; k is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and l is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and wherein the carbocyclic ring and the heterocyclic ring are each substituted with zero to four substituents independently selected from (a) –(C_1-C_4)alkyl, (b) –OR^b, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) -NR^aR^a;

R^5 is (a) -OH, (b) –O(C_1-C_8)alkyl, (c) –$OC(O)R^f$, (d) F, or (e) –$C(O)OR^c$;

or R^4 and R^5 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring selected from the group consisting of –CR^c=CR^a-NH-, -N=CR^a-NH, -CR^c=CR^a-O-, -CR^c=CR^a-S-, -CR^c=N-NH- and –CR^a=CR^a-CR^a=N-;

R^7 is (a) hydrogen or (b) -(C_1-C_6)alkyl;

R^8 and R^9 are each independently (a) hydrogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) aryl, or (d) halogen;

R^{10} is (a) –(C_0-C_1)alkyl-C(O)OH, (b) –(C_0-C_1)alkyl-$C(O)OR^f$, (c) –(C_0-C_1)alkyl-$C(O)NR^cR^d$, or (d) –(C_0-C_1)alkyl-OH;

R^a for each occurrence is independently (a) hydrogen or (b) –(C_1-C_6)alkyl substituted with zero or one –(C_3-C_8)cycloalkyl or methoxy;

R^b for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) -(C_1-C_{12})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V, (c) aryl, (d) heteroaryl, (e) -(C_3-C_{10})cycloalkyl, (f) heterocycloalkyl, (g) -$C(O)NR^cR^d$, or (h) -$C(O)R^f$;

R^c and R^d for each occurrence are each independently (a) hydrogen, (b) -(C_1-C_{12})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group VI, (c) -(C_2-C_{12})alkenyl, (d) -(C_2-C_{12})alkynyl, (e) aryl, (f) heteroaryl, (g) –(C_3-C_{10})cycloalkyl or (h) heterocycloalkyl;

provided that when R^4 is the moiety –SR^c, –$S(O)R^c$ or –$S(O)_2R^c$, R^c is other than hydrogen;

or R^c and R^d are taken together along with the atom(s) to which they are attached to form a 3-10 membered heterocyclic ring which may optionally contain a second heterogroup selected from -O-, -NR^e- or –S-; and wherein the heterocyclic ring is substituted with zero to four substituents independently selected from (a) –(C_1-C_4)alkyl, (b) –OR^b, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) -NR^aR^g;

R^e for each occurrence is (a) hydrogen, (b) –CN, (c) -(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substitutents independently selected from Group V, (d) -(C_2-C_{10})alkenyl, (e) -(C_2-C_{10})alkoxy, (f) -(C_3-C_{10})cycloalkyl, (g) aryl, (h) heteroaryl, (i) -C(O)R^f, (j) -C(O)OR^f, (k) -C(O)NR^aR^f or (l) -$S(O)_2R^f$;

R^f for each occurrence is independently (a) -(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from the Group VI, (b) -(C_2-C_{10})alkenyl, (c) -(C_2-C_{10})alkynyl, (d) -(C_3-C_{10})cycloalkyl, (e) aryl, (f) heteroaryl or (g) heterocycloalkyl;

R^g for each occurrence is independently (a) hydrogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl, (c) –(C_2-C_6)alkenyl, (d) aryl, (e) -C(O)R^f, (f) -C(O)OR^f, (g) -C(O)NR^aR^f, (h) -$S(O)_2R^f$ or (i) -(C_3-C_8)cycloalkyl;

R^h is (a) -(C_1-C_6)alkyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (1) -(C_3-C_8)cycloalkyl, (2) heterocycloalkyl and (3) phenyl substituted with zero or one substituent selected from the group consisting of (i) -(C_1-C_4)alkyl, (ii) halogen, (iii) -CF_3 and (iv) –OCF_3; (b) phenyl substituted with zero to two substituents independently selected from the group consisting of (1) -(C_1-C_4)alkyl, (2) halogen, (3) -CF_3 and (4) –OCF_3; (c) -(C_3-C_8)cycloalkyl or (d) heterocycloalkyl;

Group V is (a) halogen, (b) –CF_3, (c) –OCF_3, (d) -OH, (e) –oxo, (f) –(C_1-C_8)alkoxy, (g) –CN, (h) aryl, (i) heteroaryl, (j) –(C_3-C_{10})cycloalkyl, (k) heterocycloalkyl, (l) –SR^f, (m) –S(O)R^f, (n) –$S(O)_2R^f$, (o) –$S(O)_2NR^aR^f$ (p) –NR^aR^g or (q) –C(O)NR^aR^f;

Group VI is (a) halogen, (b) hydroxy, (c) oxo, (d) -(C_1-C_8)alkoxy, (e) aryl, (f) heteroaryl, (g) -(C_3-C_8)cycloalkyl, (h) heterocycloalkyl, (i) -CN, or (j) -OCF_3;

provided that when the substituent R^4 is –(C_1-C_{12})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group V wherein the Group V substituent is oxo, the oxo group is substituted on a carbon atom other than the C_1 carbon atom in –(C_1-C_{12})alkyl;

aryl for each occurrence is independently phenyl or naphthyl substituted with zero to four substituents independently selected from (a) halogen, (b) –(C_1-C_6)alkyl,

(c) -CN, (d) $-SR^f$, (e) $-S(O)R^f$, (f) $-S(O)_2R^f$, (g) $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, (h) $-S(O)_2NR^eR^f$, (i) $-NR^eR^g$, (j) $-C(O)NR^eR^f$, (k) $-OR^b$, (l) -perfluoro-(C_1-C_4)alkyl, or (m) $-COOR^f$;

provided that when the substituent(s) on aryl are $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^g$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OR^b$, or $-COOR^f$, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

heteroaryl for each occurrence is independently a 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S; wherein in the bicyclic ring, a monocyclic heteroaryl ring is fused to a benzene ring or to another heteroaryl ring; and having zero to three substituents independently selected from (a) halogen, (b) $-(C_1-C_4)$alkyl, (c) $-CF_3$, (d) $-OR^b$, (e) $-NR^eR^g$, or (f) $-CO_2R^f$;

provided that when the substituent(s) on heteroaryl are $-OR^b$, $-NR^eR^g$ or $-CO_2R^f$, the substituents R^b, R^f and R^g are other than aryl or heteroaryl;

heterocycloalkyl for each occurrence is independently a 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl ring having from 1 to 3 heteroatoms selected from O, NR^e or S; and having zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^eR^g$;

for the preparation of a medicament for treating hair loss in a mammal.

23. A use of claim 22 of a compound of Formula I wherein W is O; R^0 is hydrogen; R^1 is located at the 5-position and R^2 is located at the 3-position; and R^1 and R^2 are each independently hydrogen, $-(C_1-C_8)$alkyl, halogen or CN.

24. A use of claim 23 of a compound of Formula I wherein R^3 is hydrogen, $-(C_1-C_4)$alkyl or halogen; R^4 is (a) $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from F, hydroxy, oxo, aryl, heteroaryl, $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, or heterocycloalkyl, (b) $-S(O)_2NR^cR^d$, (c) $-C(O)NR^cR^d$, (d) $-S(O)_2R^c$, (e) $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, (f) heterocycloalkyl, (g) $-C(O)R^c$, (h) $-OR^b$, (i) $-SR^c$, (j) $-S(O)R^c$, (k) $-NR^aC(O)R^d$, (l) $-NR^aC(O)NR^cR^d$ or (m) $-NR^aS(O)_2R^d$;

or R^3 and R^4 are taken together along with the carbon atoms to which they are attached to form a carbocyclic ring of formula $-(CH_2)_l-$ or a heterocyclic ring of formula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ wherein Q is -O-, -S- or $-NR^e-$; l is 3, 4, 5 or 6; k is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and l is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and wherein the carbocyclic ring and the heterocyclic ring are each substituted with zero to four substituents independently selected from (a) $-(C_1-C_4)$alkyl, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) phenyl or (f) $-NR^eR^g$;

provided that when the substituent R^4 is $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents, the oxo group is substituted on a carbon atom other than the C_1 carbon atom in $-(C_1-C_{10})$alkyl.

25. A use of claim 24 of a compound of Formula I wherein R^5 is –OH, -$OC(O)R^f$ or –F; and R^f is-(C_1-C_{10})alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from Group VI; R^6 is hydrogen, halogen or $-(C_1-C_4)$alkyl; R^7 is hydrogen or methyl; and R^8 and R^9 are each independently hydrogen, $-(C_1-C_6)$alkyl or halogen.

26. A use of claim 25 of a compound of Formula I wherein R^4 is (a) $-(C_1-C_{10})$alkyl substituted with zero to three substituents independently selected from F, hydroxy, oxo, aryl, heteroaryl, $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, or heterocycloalkyl, (b) $-S(O)_2NR^cR^d$, (c) $-C(O)NR^cR^d$, (d) $-S(O)_2R^c$, (e) $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, (f) heterocycloalkyl or (g) $-C(O)R^c$; and R^{10} is -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ or $-C(O)OCH_2CH_3$ or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

27. A use of claim 26 wherein the compound is selected from the group consisting of:

N-{4-[3-(cyclobutyl-methyl-carbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-[4-hydroxy-3-(1-isopropyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-[3-((1S)-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopropylsulfamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclopropylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3,5-dichloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methyl-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopentylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclohexylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzoyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentylacetyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-(4-{3-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-hydroxy-phenoxy}-3,5-dimethyl-phenyl)-malonamic acid;

N-{4-[3-(2-cyclopentyl-1-hydroxy-ethyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester;

N-[3-chloro-4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid ethyl ester;

N-[4-(3-cyclobutylmethanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester;

N-[3-chloro-4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-5-methyl-phenyl]-malonamic acid;

N-[4-(3-cyclopentanesulfonyl-4-hydroxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester;

N-{3,5-dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]- phenyl}-malonamic acid methyl ester;

N-{3,5-dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]- phenyl}-malonamic acid ethyl ester;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid methyl ester;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid methyl ester;

N-{3-chloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methyl-malonamic acid;

N-{3,5-dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-2-methyl-malonamic acid methyl ester; and

N-{3,5-dichloro-4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-phenyl}-2-methyl-malonamic acid;

N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid; and

N-{4-[3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-malonamic acid methyl ester; or an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/00317

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C233/01 C07C309/29 C07C311/14 A61K31/18 A61K31/196 A61P5/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 580 550 A (CIBA GEIGY AG) 26 January 1994 (1994-01-26) the whole document	1-27
P,X	WO 00 72812 A (YOUNGQUIST ROBERT SCOTT ;PROCTER & GAMBLE (US); ZHANG LILLY LI XIN) 7 December 2000 (2000-12-07) cited in the application claim 1	1-10,21, 22
P,X	WO 00 58279 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;NOVARTIS AG (CH); KUKKOLA PAIVI JAANA (US)) 5 October 2000 (2000-10-05) cited in the application claim 8 examples 1-51	1-10,21, 22

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 June 2001	12/06/2001

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Goetz, G

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 01/00317

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0580550 A	26-01-1994	AT 159515 T	15-11-1997
		AU 4208193 A	27-01-1994
		CA 2100817 A	22-01-1994
		DE 69314718 D	27-11-1997
		DE 69314718 T	26-02-1998
		DK 580550 T	02-02-1998
		ES 2108855 T	01-01-1998
		FI 933260 A	22-01-1994
		GR 3025517 T	27-02-1998
		HU 64512 A,B	28-01-1994
		JP 6172275 A	21-06-1994
		NO 932614 A	24-01-1994
		NZ 248181 A	27-11-1995
		US 5401772 A	28-03-1995
		US 5569674 A	29-10-1996
		US 5654468 A	05-08-1997
		ZA 9305196 A	07-07-1994
WO 0072812 A	07-12-2000	AU 3507700 A	18-12-2000
WO 0058279 A	05-10-2000	AU 4290800 A	16-10-2000

ACIDOS MALONAMICOS Y DERIVADOS DE LOS MISMOS COMO LIGANDOS DE RECEPTOR TIROIDEO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos ligandos de receptor tiroideo y, más en particular, se refiere a ácidos malonámicos, y derivados de los mismos, que son útiles en el tratamiento de obesidad, estado de sobrepeso, hiperlipidemia, glaucoma, arritmias cardíacas, trastornos cutáneos, enfermedad tiroidea, hipotiroidismo, cáncer de tiroides y trastornos relacionados, y enfermedades tales como diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, fallo cardíaco congestivo, hipercolesterolemia, depresión, osteoporosis y pérdida del cabello. La presente invención proporciona también métodos, composiciones farmacéuticas y conjuntos para tratar dichas enfermedades y trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

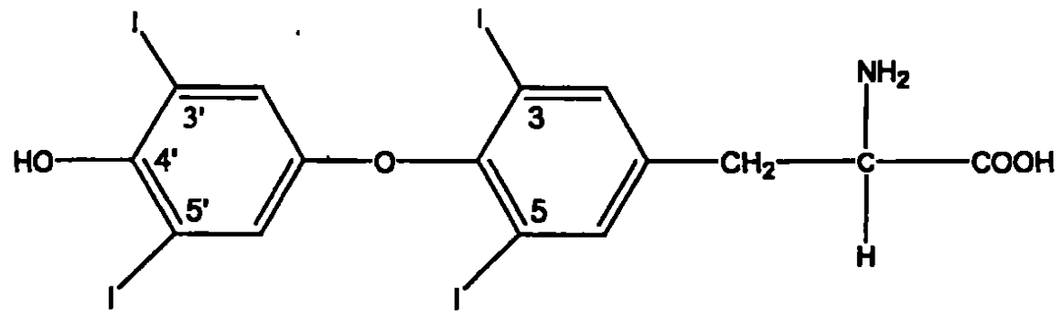
Las hormonas tiroideas son importantes en el desarrollo normal y en el mantenimiento de la homeostasis metabólica. Por ejemplo, las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo del colesterol hacia ácidos biliares, e intensifican las respuestas lipolíticas de células grasas a otras hormonas.

Las hormonas tiroideas también afectan a la función cardíaca, tanto de manera directa como indirecta, por ejemplo elevando el ritmo metabólico. En pacientes con hipertiroidismo se observan, por ejemplo, taquicardia, volumen sistólico incrementado, índice cardíaco incrementado, hipertrofia cardíaca, resistencia vascular periférica disminuida, y presión del pulso incrementada.

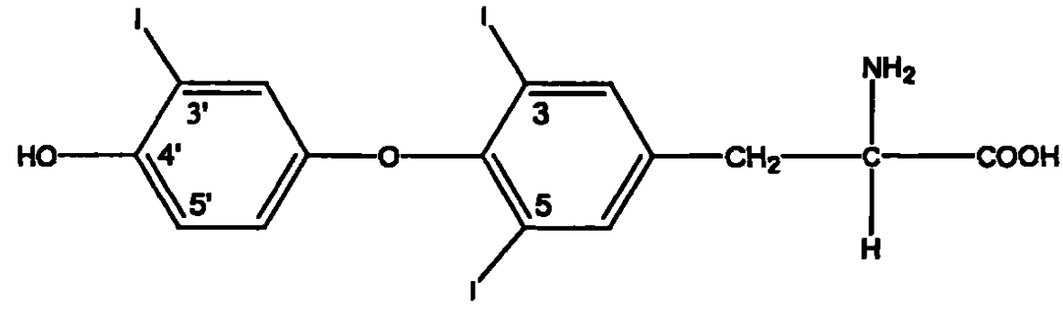
Los trastornos de la glándula tiroides son tratados por lo general administrando, o bien hormonas tiroideas de origen natural, o bien análogos que imitan los efectos de las

hormonas tiroideas. Estos análogos son denominados tiromiméticos o ligandos de receptor tiroidec.

A continuación se muestran dos hormonas tiroideas de origen natural, 3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina (denominada también "T_4" o tiroxina) y 3,5,3'-triyodo-L-tironina (denominada también "T_3":



T_4



T_3

T_3 es más activa biológicamente que T_4, y se diferencia de T_4 por la ausencia del yodo en posición 5'. T_3 puede ser producida directamente en la glándula tiroides, o en tejidos periféricos, a través de la eliminación del yodo en posición 5' de T_4 por enzimas desyodasas. Pueden diseñarse ligandos de receptor tiroideo para que sean estructuralmente similares a

T_3. Además, se conocen metabolitos de T_3 presentes en la naturaleza.

Tal como se ha discutido antes, las hormonas tiroideas afectan a la función cardíaca, por ejemplo provocando un incremento del ritmo cardíaco y, por consiguiente, un incremento del consumo de oxígeno. Aunque el incremento del consumo de oxígeno puede dar como resultado algunos efectos metabólicos deseados, hace recaer de todos modos una carga suplementaria sobre el corazón, lo cual, en algunas situaciones puede dar lugar a efectos secundarios dañinos. Por tanto, y tal como se describe en el artículo de A.H. Underwood y otros, *Nature*, 324: 425-429 (1986), se han hecho esfuerzos para sintetizar análogos de hormonas tiroideas que funcionen disminuyendo lípidos y colesterol en el suero, sin generar los efectos cardíacos adversos a los que se ha hecho referencia antes.

Las patentes de EE.UU. números 4.766.121; 4.826.876; 4.910.305; y 5.061.798 describen miméticos de hormonas tiroideas, concretamente 3,5-dibromo-3'-[6-oxo-3(1H)-piridazinilmetil]tironinas.

La patente de EE.UU. número 5.284.971 describe agentes tiromiméticos reductores del colesterol, en concreto compuestos de ácido 4-(3-ciclohexil-4-hidroxi- (ó -metoxi-) -fenilsulfonil)-3,5-dibromo-fenilacético.

Las patentes de EE.UU. números 5.401.772 (también solicitud de patente europea publicada 0 580 550); 5.654.468 y 5.569.674 describen ciertos agentes reductores de lípidos, en concreto derivados de ácidos heteroacéticos, más específicamente derivados de ácidos oxámicos, que compiten con T_3 radiactivamente marcado en ensayos de fijación que emplean preparaciones de núcleos y membranas plasmáticas de hígado de rata.

En la técnica son conocidos algunos ácidos oxámicos y derivados de los mismos, por ejemplo la patente de EE.UU. número 4.069.343 describe el uso de ciertos ácidos oxámicos para prevenir reacciones de hipersensibilidad de tipo

inmediato; la patente de EE.UU. número 4.554.290 describe el uso de ciertos ácidos oxámicos para controlar plagas en animales y plantas; y la patente de EE.UU. número 5.232.947 describe el uso de ciertos ácidos oxámicos para mejorar funciones cerebrales dañadas.

Además, en la técnica son conocidos ciertos derivados de ácido oxámico de hormonas tiroides. Por ejemplo, N. Yokoyama y otros, en un artículo publicado en el *Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (4): 695-707 (1995) describen el reemplazo por un grupo -NH, de un grupo $-CH_2$ en un metabolito de origen natural de T_3, dando lugar a $-HNCOCO_2H$. De manera similar, R.E. Steele y otros, en un artículo publicado en International Congressional Service (*Atherosclerosis* X) 106: 321-324 (1995) y Z.F. Stephan y otros, en un artículo publicado en *Atherosclerosis*, 126: 53-63 (1996), describen cierto derivado de ácido oxámico útil como agente tiromimético reductor de lípidos, que posee actividades cardíacas adversas reducidas.

La publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/51971, publicada el 8 de septiembre de 2000, y la solicitud publicada de patente europea, comúnmente cedida, documento EP 1 033 364, publicada el 6 de septiembre de 2000, describen ciertos ácidos oxámicos y derivados de los mismos como ligandos de receptor tiroideo. La solicitud no provisional de patente de EE.UU., comúnmente cedida, de número de serie 09/671668, presentada el 27 de septiembre de 1999, describe ciertos derivados de 6-azauracilo como ligandos de receptor tiroideo. La solicitud provisional de patente de EE.UU., comúnmente cedida, de número de serie 60/177987, presentada el 25 de enero de 2000, describe ciertos compuestos de tetrazol como ligandos de receptor tiroideo.

D.M.T. Chan y otros, *Tetrahedron Letters*, 39:2933-2936 (1998) describe nuevas N- y O-arilaciones con ácidos fenilborónicos y acetato cúprico.

La publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/58279, publicada el 5 de octubre de 2000, describe derivados de diarilo y su empleo como medicamentos.

La publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/07972, publicada el 17 de febrero de 2000, describe ligandos de receptor de glucocorticoides y de hormonas tiroideas para el tratamiento de trastornos metabólicos.

La publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/39077, publicada el 6 de julio de 2000, describe nuevos ligandos de receptor tiroideo.

A.H. Taylor y otros. "Beneficial Effects of a Novel Thyromimetic on Lipoprotein Metabolism", *Molecular Pharmacology*, 52:542-547 (1997) describen efectos beneficiosos de un nuevo tiromimético sobre el metabolismo de liporoteínas.

J.L. Stanton y otros, "Synthesis and Biological Activity of Phenoxyphenyl Oxamic Acid Derivatives Related to L-Thyronine", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10: 1661-1663 (2000) describen la síntesis y actividad biológica de derivados de ácido fenoxifeniloxámico relacionados con L-tironina.

La publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72810, publicada el 7 de diciembre de 2000, describe un método para tratar la pérdida de cabello empleando ciertos compuestos tiromiméticos de sulfonilo. La publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72811, publicada el 7 de diciembre de 2000, describe métodos para tratar la pérdida de cabello empleando ciertos compuestos descritos en la misma. La publicación de solicitud de patente internacional con número de WO 00/72812, publicada el 7 de diciembre de 2000, describe métodos para tratar la pérdida de cabello empleando ciertos derivados de difeniléter. La publicación de solicitud de patente internacional con número de WO 00/72813, publicada el 7 de diciembre de 2000, describe métodos para tratar la pérdida de cabello empleando ciertos derivados de difenilmetano. La solicitud de patente internacional con número de publicación WO 00/72920, publicada el 7 de diciembre de 2000, describe ciertos compuestos de biaril-éter sustituidos y composiciones para

tratar la pérdida de cabello. La solicitud de patente internacional con número de publicación WO 00/73292, publicada el 7 de diciembre de 2000, describe ciertos compuestos de biarilo y composiciones para tratar la pérdida de cabello.

La obesidad constituye un importante riesgo para la salud, que conduce a una mortalidad incrementada y a una incidencia incrementada de diabetes mellitus Tipo 2, hipertensión y dislipidemia. En EE.UU., más de 50% de la población adulta tiene sobrepeso, y casi 1/4 de la población está considerada obesa (índice BMI mayor o igual a 30). La incidencia de la obesidad está aumentando en EE.UU. a un ritmo de crecimiento anual de 3% acumulativo. Aunque la gran mayoría de la obesidad se produce en EE.UU. y Europa, la incidencia de la obesidad está aumentando también en Japón. En la mayoría de los países de Europa occidental, la incidencia de la obesidad en adultos se sitúa en 10-25%.

La obesidad es una enfermedad devastadora. Además de dañar la salud física, la obesidad puede causar estragos en la salud mental, ya que la obesidad afecta a la autoestima, lo cual en definitiva puede afectar a la capacidad de la persona para interactuar socialmente con otras. Desafortunadamente, no se comprende bien la obesidad, y los estereotipos y presunciones sociales referentes a la obesidad tienden sólo a exacerbar los efectos psicológicos de la enfermedad. Debido al impacto de la obesidad en los individuos y en la sociedad, se ha dedicado mucho esfuerzo a encontrar modos de tratar la obesidad, pero se ha conseguido escaso éxito en el tratamiento y/o prevención a largo plazo de la obesidad. La presente invención proporciona métodos para tratar la obesidad administrando a un paciente obeso, o a un paciente con riesgo de convertirse en obeso, una cantidad eficaz de un agente tiromimético de la presente invención.

Los agentes tiromiméticos de la presente invención pueden ser empleados también para el tratamiento de diabetes, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad tiroidea,

cáncer de tiroides, hipotiroidismo, depresión, glaucoma, arritmias cardiacas, fallo cardiaco congestivo, y osteoporosis.

A pesar del temprano descubrimiento de la insulina y su subsiguiente uso ampliamente extendido en el tratamiento de la diabetes, y el descubrimiento posterior y uso de sulfonilureas, biguanidas y tiazolidenodionas, tales como troglitazona, rosiglitazona o pioglitazona, como agentes hipoglicemiantes por vía oral, el tratamiento de la diabetes sigue siendo insatisfactorio.

El uso de insulina requiere múltiples dosis al día, usualmente mediante auto-inyección. La determinación de la dosificación adecuada de insulina requiere frecuentes estimaciones del azúcar en la orina o en la sangre. La administración de una dosis excesiva de insulina provoca hipoglicemia, con efectos que van desde ligeras anomalías en la glucosa sanguínea hasta el coma, o incluso la muerte. El tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes Tipo II, NIDDM) consiste usualmente en una combinación de dieta, ejercicio, agentes hipoglicemiantes por vía oral, por ejemplo tiazolidenodionas y, en los casos más graves, insulina. No obstante, los agentes hipoglicemiantes disponibles en la clínica pueden presentar efectos secundarios que limitan su empleo, o bien puede ocurrir que un agente no sea eficaz con un paciente en particular. En el caso de la diabetes mellitus dependiente de insulina (Tipo I), la insulina constituye usualmente el curso principal de la terapia. Se necesitan agentes hipoglicemiantes que presenten menores efectos secundarios o que tengan éxito donde otros fallan.

La aterosclerosis, una enfermedad de las arterias, es reconocida como una de las causas principales de fallecimientos en EE.UU. y Europa occidental. La secuencia patológica que conduce a la aterosclerosis y a la enfermedad coronaria oclusiva es bien conocida. La etapa más temprana en esta secuencia es la formación de "vetas grasas" en las arterias

carótidas, coronarias y cerebrales, y en la aorta. Estas lesiones tienen color amarillo debido a la presencia de depósitos de lipidos, que se encuentran principalmente dentro de las células del músculo liso, y en macrófagos de la capa íntima de las arterias y de la aorta. Además, se ha postulado que la mayoría del colesterol que se encuentra en las vetas grasas da lugar, a su vez, al desarrollo de "placas fibrosas", que se componen de células de músculo liso de la íntima, acumuladas y cargadas de lípidos, y que están rodeadas de lípido extracelular, colágeno, elastina y proteoglicanos. Las células y la matriz forman un casco fibroso que cubre un depósito más profundo de restos celulares y más lípido extracelular. El lípido es principalmente colesterol libre y esterificado. La placa fibrosa se forma lentamente, y es probable que con el tiempo quede calcificada y necrótica, avanzando hacia una "lesión complicada" que es responsable de la oclusión arterial y la tendencia hacia la trombosis mural y el espasmo del músculo arterial que caracterizan a la aterosclerosis avanzada.

La evidencia epidemiológica ha establecido firmemente a la hiperlipidemia como un factor principal de riesgo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (CVD) debida a la aterosclerosis. En los últimos años, los miembros más destacados de la profesión médica han puesto un énfasis renovado en la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol, y en particular de colesterol de lipoproteína de baja densidad, como un paso esencial en la prevención de la CVD. Se sabe ahora que los límites superiores de "lo normal" son significativamente más bajos que lo que se había pensado hasta la fecha. En consecuencia, se considera ahora que grandes segmentos de la población occidental presentan un riesgo particularmente elevado. Los factores de riesgo independientes incluyen intolerancia a la glucosa, hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión, y la pertenencia al sexo masculino. La enfermedad cardiovascular tiene una especial incidencia entre los sujetos diabéticos, en parte al

menos a causa de la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. Por tanto, el tratamiento satisfactorio de la hiperlipidemia en la población general, y en los sujetos diabéticos en particular, tiene una importancia médica excepcional.

La hipertensión (o presión sanguínea elevada) es un estado que se presenta en las poblaciones humanas como síntoma secundario a otros trastornos diversos, tales como estenosis de las arterias renales, feocromocitoma, o trastornos endocrinos. No obstante, también se evidencia hipertensión en muchos pacientes en los cuales se desconoce el agente o trastorno causantes. Aunque esta hipertensión "esencial" está asociada frecuentemente con trastornos tales como la obesidad, la diabetes y la hipertrigliceridemia, no está elucidada la relación entre estos trastornos. Además, muchos pacientes presentan los síntomas de la presión sanguínea elevada en completa ausencia de cualesquiera otros signos de enfermedad o trastorno.

Se sabe que la hipertensión puede conducir directamente al fallo cardíaco, al fallo renal, y al derrame o hemorragia cerebral. Estos estados pueden provocar la muerte del paciente. La hipertensión puede contribuir también al desarrollo de la aterosclerosis y de la enfermedad coronaria. Estos estados debilitan gradualmente al paciente y pueden conducir a la muerte.

Se desconoce la causa exacta de la hipertensión esencial, aunque se cree que varios factores contribuyen a la aparición de la enfermedad. Entre estos factores se encuentran el estrés, las emociones incontroladas, la liberación mal regulada de hormonas (el sistema de renina, angiotensina y aldosterona), sal y agua excesivas a causa de un mal funcionamiento renal, engrosamiento de las paredes e hipertrofia de la vasculatura, que dan lugar a vasos sanguíneos constreñidos, y factores genéticos.

Se ha emprendido el tratamiento de la hipertensión esencial teniendo en mente los factores antes citados. Así,

se han desarrollado y comercializado como antihipertensivos un amplio abanico de beta-bloqueantes, vasoconstrictores, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, y similares. El tratamiento de la hipertensión mediante la utilización de estos compuestos se ha revelado beneficioso en la prevención de la mortalidad a corto plazo como consecuencia de fallo cardíaco, fallo renal y hemorragia cerebral.

La hipertensión ha sido asociada con niveles elevados de insulina en sangre, un estado conocido como hiperinsulinemia. La insulina, una hormona peptídica cuyas principales acciones son promover la utilización de glucosa, la síntesis de proteínas y la formación y almacenamiento de lípidos neutros, también actúa favoreciendo el crecimiento celular vascular e incrementando la retención de sodio en los riñones, entre otras cosas. Estas últimas funciones pueden ser realizadas sin afectar a los niveles de glucosa, y son causas conocidas de hipertensión. Por ejemplo, el crecimiento de la vasculatura periférica puede provocar constricción de los capilares periféricos, mientras que la retención de sodio incrementa el volumen sanguíneo. Así, la disminución de los niveles de insulina en sujetos hiperinsulinémicos puede prevenir el crecimiento vascular anormal y la retención renal de sodio provocadas por elevados niveles de insulina, y aliviar de este modo la hipertensión.

La pérdida de cabello es un problema común que ocurre, por ejemplo, a través de procesos naturales, o con frecuencia es promovido químicamente a través del empleo de ciertos fármacos terapéuticos diseñados para aliviar estados tales como el cáncer. A menudo esta pérdida de cabello está acompañada por la falta de nuevo crecimiento de cabello, lo que provoca calvicie parcial o total.

Como es bien sabido en la técnica, el crecimiento del cabello se produce por medio de un ciclo de actividad que implica períodos alternantes de crecimiento y de reposo. Este ciclo es dividido a menudo en tres fases principales, que se conocen como anágeno, catágeno y telógeno. El anágeno es la

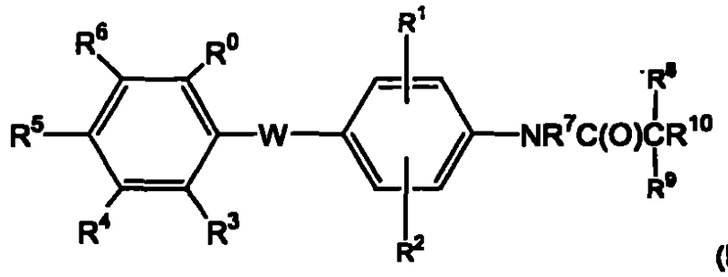
fase de crecimiento del ciclo, y puede estar caracterizado por la penetración del folículo piloso en lo profundo de la dermis, con rápida proliferación de células, que se están diferenciando para formar cabello. La siguiente fase es el catágeno, que constituye un estado de transición marcado por el cese de la división celular, y durante el cual el folículo piloso retrocede a través de la dermis, y cesa el crecimiento del cabello. La siguiente fase, el telógeno, es caracterizada con frecuencia como la fase de reposo durante la cual el folículo que ha experimentado la regresión contiene un germen con células papilares dérmicas estrechamente empaquetadas. En el telógeno, el inicio de una nueva fase de anágeno es originada por la rápida proliferación de células en el germen, la expansión de las papilas dérmicas, y la elaboración de componentes de membrana de base. Cuando cesa el crecimiento del cabello, la mayoría de los folículos pilosos quedan en el estado de telógeno, y no se reinicia el de anágeno, causando así el inicio de la calvicie total o parcial.

Resulta interesante saber que la hormona tiroidea conocida como tiroxina ("T4") es convertida en tironina ("T3") en la piel humana por la deyodasa I, una selenoproteína. La deficiencia de selenio provoca una disminución en los niveles de T3 a causa de la disminución de la actividad de deyodasa I; esta disminución de los niveles de T3 está fuertemente asociada con la pérdida de cabello. Consistentemente con esta observación, se ha informado de crecimiento del cabello como un efecto secundario de la administración de T4. Además, la T3 y T4 han sido el sujeto de varias publicaciones de patente referentes al tratamiento de la pérdida de cabello, que incluyen, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72810, publicada el 7 de diciembre de 2000; la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72811, publicada el 7 de diciembre de 2000; la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72812,

publicada el 7 de diciembre de 2000; la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72813, publicada el 7 de diciembre de 2000; la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72920, publicada el 7 de diciembre de 2000; y la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/73292, publicada el 7 de diciembre de 2000; y las referencias citadas en las mismas.

SUMARIO DE LA INVENCION

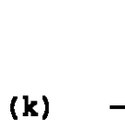
La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I



(I)

isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos;
en los cuales

W es (a) -O-, (b) -S-, (c) -SO-, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-, (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^a$ ó



(k) ;

R^0 es (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo

sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) $-CF_3$ y (iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^c$, (d) $-S(O)_2R^h$ ó (e) halógeno;

R^1, R^2, R^3 y R^6 son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) alquilo C_1-C_8, (d) $-CF_3$ (e) $-OCF_3$, (f) -O-(alquilo C_1-C_8) ó (g) -CN;

R^4 es (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (c) alquenilo C_2-C_{12}, (d) alquinilo C_2-C_{12}, (e) halógeno, (f) -CN, (g) $-OR^b$, (h) $-SR^c$, (i) $-S(O)R^c$, (j) $-S(O)_2R^c$, (k) arilo, (l) heteroarilo, (m) cicloalquilo C_3-C_{10}, (n) heterocicloalquilo, (o) $-S(O)_2NR^cR^d$, (p) $-C(O)NR^cR^d$, (q) $-C(O)OR^c$, (r) $-NR^aC(O)R^d$, (s) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, (t) $-NR^aS(O)_2R^d$, (u) $-NR^aR^d$ ó (v) $-C(O)R^c$.

o bien R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es -O-, -S- ó $-NR^a-$; i es 3, 4, 5 ó 6; k es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y l es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y en donde el anillo carbocíclico y el anillo heterocíclico están cada uno sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo ó (f) $-NR^aR^a$;

R^5 es (a) -OH, (b) -O(alquilo C_1-C_6), (c) $-OC(O)R^f$, (d) F, ó (e) $-C(O)OR^c$;

o bien R^4 y R^5 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo compuesto por $-CR^c=CR^a-NH-$, $-N=CR^a-NH-$, $-CR^c=CR^a-O-$, $-CR^c=CR^a-S-$, $-CR^c=N-NH-$ y $-CR^a=CR^a-CR^a=N-$;

R^7 es (a) hidrógeno o (b) alquilo C_1-C_6;

R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) arilo, o (d) halógeno;

R^{10} es (a) (alquilo C_0-C_1)-$C(O)OH$, (b) (alquilo C_0-C_1)-$-C(O)OR^f$, (c) (alquilo C_0-C_1)-$C(O)NR^cR^d$, ó (d) (alquilo C_0-C_1)-$-OH$;

R^a, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno o (b) alquilo C_1-C_4 sustituido con cero o un cicloalquilo C_3-C_6 o metoxi;

R^b, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (c) arilo, (d) heteroarilo, (e) cicloalquilo C_3-C_{10}, (f) heterocicloalquilo, (g) $-C(O)NR^cR^d$, o (h) $-C(O)R^f$;

R^c y R^d, cada vez que aparecen son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (c) alquenilo C_2-C_{12}, (d) alquinilo C_2-C_{12}, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_{10} o (h) heterocicloalquilo;

siempre que, cuando R^4 sea el resto $-SR^c$, $-S(O)R^c$ ó $-S(O)_2R^c$, R^c sea distinto de hidrógeno;

o bien R^c y R^d están considerados junto con el o los átomos a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede contener opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado de -O-, $-NR^a-$ ó -S-; y en el cual el anillo heterocíclico está sustituido con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo o (f) $-NR^aR^a$;

R^a, cada vez que aparece, es (a) hidrógeno, (b) -CN, (c) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (d) alquenilo C_2-C_{10}, (e) alcoxi C_2-C_{10}, (f) cicloalquilo C_3-C_{10}, (g) arilo, (h) heteroarilo, (i) $-C(O)R^f$, (j) $-C(O)OR^f$, (k) $-C(O)NR^aR^f$ ó (l) $-S(O)_2R^f$;

R^f, cada vez que aparece, es independientemente (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (b) alquenilo C_2-C_{10}, (c) alquinilo C_2-C_{10}, (d) cicloalquilo C_3-C_{10}, (e) arilo, (f) heteroarilo, o (g) heterocicloalquilo;

R^g, cada vez que aparece, es independientemente (a)

hidrógeno; (b) alquilo C_1-C_6, (c) alquenilo C_2-C_6, (d) arilo, (e) $-C(O)R^i$, (f) $-C(O)OR^i$, (g) $-C(O)NR^aR^i$, (h) $-S(O)_2R^i$ ó (i) cicloalquilo C_3-C_8;

R^h es (a) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) $-CF_3$ y (iv) $-OCF_3$; (b) fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por (1) alquilo C_1-C_4, (2) halógeno, (3) $-CF_3$ y (4) $-OCF_3$; (c) cicloalquilo C_3-C_6 ó (d) heterocicloalquilo;

el Grupo V es (a) halógeno, (b) $-CF_3$, (c) $-OCF_3$, (d) $-OH$, (e) oxo, (f) alcoxi C_1-C_6, (g) $-CN$, (h) arilo, (i) heteroarilo, (j) cicloalquilo C_3-C_{10}, (k) heterocicloalquilo, (l) $-SR^f$, (m) $-S(O)R^f$, (n) $-S(O)_2R^f$, (o) $-S(O)_2NR^aR^f$, (p) $-NR^aR^g$ o (q) $-C(O)NR^aR^f$;

el Grupo VI es (a) halógeno, (b) hidroxi, (c) oxo, (d) alcoxi C_1-C_6, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_8, (h) heterocicloalquilo, (i) $-CN$, ó (j) $-OCF_3$;

siempre que, cuando el sustituyente R^4 sea alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, en el cual el sustituyente de Grupo V sea oxo, el grupo oxo esté sustituido en un átomo de carbono distinto del átomo de carbono C_1 del alquilo C_1-C_{12};

arilo, cada vez que aparece, es independientemente fenilo o naftilo sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) $-CN$, (d) $-SR^f$, (e) $-S(O)R^f$, (f) $-S(O)_2R^f$, (g) cicloalquilo C_3-C_6, (h) $-S(O)_2NR^aR^f$, (i) $-NR^aR^g$, (j) $-C(O)NR^aR^f$, (k) $-OR^b$, (l) perfluoroalquilo C_1-C_4, ó (m) $-COOR^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el arilo sean $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^aR^f$, $-NR^aR^g$, $-C(O)NR^aR^f$, $-OR^b$, ó $-COOR^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de arilo o heteroarilo;

heteroarilo, cada vez que aparece, es independientemente

un anillo monocíclico o biciclico de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N ó S; en el cual, en el anillo biciclico, un anillo de heteroarilo monocíclico está fusionado a un anillo de benceno o a otro anillo de heteroarilo; y que tiene cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_4, (c) $-CF_3$, (d) $-OR^b$, (e) $-NR^aR^g$, ó (f) $-CO_2R^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el heteroarilo sean $-OR^b$, $-NR^aR^g$ ó $-CO_2R^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de arilo o heteroarilo;

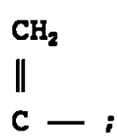
heterocicloalquilo, cada vez que aparece, es independientemente un anillo de cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, NR^e ó S; y que tiene cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo ó (f) $-NR^aR^g$.

La presente invención proporciona también métodos para emplear compuestos de Fórmula I para tratar la pérdida de cabello.

Más particularmente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco;

en los cuales

W es (a) -O-, (b) -S-, (c) -SO-, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-, (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^a$ ó

(k)  ;

R^0 es (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) $-CF_3$ y

(iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^h$, (d) $-S(O)_2R^h$ ó (e) halógeno;

R^1, R^2, R^3 y R^6 son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) alquilo C_1-C_8, (d) $-CF_3$ (e) $-OCF_3$, (f) -O-(alquilo C_1-C_8) ó (g) -CN;

R^4 es (a) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (b) alquenilo C_2-C_{12}, (c) alquinilo C_2-C_{12}, (d) halógeno, (e) -CN, (f) $-OR^b$, (g) arilo, (h) heteroarilo, (i) cicloalquilo C_3-C_{10}, (j) heterocicloalquilo, (k) $-C(O)OR^c$, (l) $-NR^aC(O)R^d$, (m) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, (n) $-NR^aS(O)_2R^d$, (o) $-NR^aR^d$ ó (r) $-C(O)R^c$.

o bien R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es -O-, -S- ó $-NR^e-$; i es 3, 4, 5 ó 6; k es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y l es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y en donde el anillo carbocíclico y el anillo heterocíclico están cada uno sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo ó (f) $-NR^aR^g$;

R^5 es (a) -OH, (b) -O(alquilo C_1-C_6), (c) $-OC(O)R^f$, (d) F, ó (e) $-C(O)OR^c$;

o bien R^4 y R^5 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo compuesto por $-CR^c=CR^a-NH-$, $-N=CR^a-NH-$, $-CR^c=CR^a-O-$, $-CR^c=CR^a-S-$, $-CR^c=N-NH-$ y $-CR^a=CR^a-CR^a=N-$;

R^7 es (a) hidrógeno o (b) alquilo C_1-C_6;

R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) arilo, o (d) halógeno;

R^{10} es (a) (alquilo C_0-C_1)-C(O)OH, (b) (alquilo C_0-C_1)-$-C(O)OR^f$, (c) (alquilo C_0-C_1)-$C(O)NR^cR^d$, ó (d) (alquilo C_0-C_1)--OH;

R^a, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno o (b) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un cicloalquilo C_3-C_6 o metoxi;

R^t, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (c) arilo, (d) heteroarilo, (e) cicloalquilo C_3-C_{10}, (f) heterocicloalquilo, (g) $-C(O)NR^cR^d$, o (h) $-C(O)R^f$;

R^c y R^d, cada vez que aparecen son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (c) alquenilo C_2-C_{12}, (d) alquinilo C_2-C_{12}, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_{10} o (h) heterocicloalquilo;

o bien R^c y R^d están considerados junto con el o los átomos a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede contener opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado de -O-, $-NR^e-$ ó -S-; y en el cual el anillo heterocíclico está sustituido con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo o (f) $-NR^aR^g$;

R^e, cada vez que aparece, es (a) hidrógeno, (b) -CN, (c) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (d) alquenilo C_2-C_{10}, (e) alcoxi C_2-C_{10}, (f) cicloalquilo C_3-C_{10}, (g) arilo, (h) heteroarilo, (i) $-C(O)R^f$, (j) $-C(O)OR^f$, (k) $-C(O)NR^aR^f$ ó (l) $-S(O)_2R^f$;

R^f, cada vez que aparece, es independientemente (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (b) alquenilo C_2-C_{10}, (c) alquinilo C_2-C_{10}, (d) cicloalquilo C_3-C_{10}, (e) arilo, (f) heteroarilo, o (g) heterocicloalquilo;

R^g, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C_1-C_6, (c) alquenilo C_2-C_6, (d) arilo, (e) $-C(O)R^f$, (f) $-C(O)OR^f$, (g) $-C(O)NR^aR^f$, (h) $-S(O)_2R^f$ ó (i) cicloalquilo C_3-C_8;

R^h es (a) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo

C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) $-CF_3$ y (iv) $-OCF_3$; (b) fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por (1) alquilo C_1-C_4, (2) halógeno, (3) $-CF_3$ y (4) $-OCF_3$; (c) cicloalquilo C_3-C_6 ó (d) heterocicloalquilo;

el Grupo V es (a) halógeno, (b) $-CF_3$, (c) $-OCF_3$, (d) -OH, (e) oxo, (f) alcoxi C_1-C_6, (g) -CN, (h) arilo, (i) heteroarilo, (j) cicloalquilo C_3-C_{10}, (k) heterocicloalquilo, (l) $-SR^f$, (m) $-S(O)R^f$, (n) $-S(O)_2R^f$, (o) $-S(O)_2NR^aR^f$, (p) $-NR^aR^g$ o (q) $-C(O)NR^aR^f$;

el Grupo VI es (a) halógeno, (b) hidroxi, (c) oxo, (d) alcoxi C_1-C_6, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_8, (h) heterocicloalquilo, (i) -CN, ó (j) $-OCF_3$;

siempre que, cuando el sustituyente R^4 sea alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, en el cual el sustituyente de Grupo V sea oxo, el grupo oxo esté sustituido en un átomo de carbono distinto del átomo de carbono C_1 del alquilo C_1-C_{12};

arilo, cada vez que aparece, es independientemente fenilo o naftilo sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) -CN, (d) $-SR^f$, (e) $-S(O)R^f$, (f) $-S(O)_2R^f$, (g) cicloalquilo C_3-C_6, (h) $-S(O)_2NR^aR^f$, (i) $-NR^aR^g$, (j) $-C(O)NR^aR^f$, (k) $-OR^b$, (l) perfluoroalquilo C_1-C_4, ó (m) $-COOR^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el arilo sean $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^aR^f$, $-NR^aR^g$, $-C(O)NR^aR^f$, $-OR^b$, ó $-COOR^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de arilo o heteroarilo;

heteroarilo, cada vez que aparece, es independientemente un anillo monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N ó S; en el cual, en el anillo bicíclico, un anillo de heteroarilo monocíclico está fusionado a un anillo de benceno o a otro anillo de heteroarilo; y que tiene cero a tres

sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_4, (c) $-CF_3$, (d) $-OR^b$, (e) $-NR^aR^c$, o (f) $-CO_2R^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el heteroarilo sean $-OR^b$, $-NR^aR^g$ ó $-CO_2R^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de arilo o heteroarilo;

heterocicloalquilo, cada vez que aparece, es independientemente un anillo de cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, NR^e ó S; y que tiene cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) $-CN$, (e) fenilo o (f) $-NR^aR^g$.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual W es O.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^1 está situado en la posición 5 y R^2 está situado en la posición 3.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^0 es hidrógeno, y R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6, halógeno ó CN.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ó halógeno; R^4 es (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de F, hidroxi, oxo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo, (b) $-S(O)_2NR^cR^d$, (c) $-C(O)NR^cR^d$, (d) $-S(O)_2R^c$, (e) cicloalquilo C_3-C_8, (f) heterocicloalquilo, (g) $-C(O)R^c$, (h) $-OR^b$, (i) $-SR^c$, (j) $-S(O)R^c$, (k) $-NR^aC(O)R^d$, (l) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, ó (m) $-NR^aS(O)_2R^d$;

o bien R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es -O-, -S- ó $-NR^e-$; i es 3, 4, 5 ó 6; k es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y l es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y en donde el anillo carbocíclico y el anillo heterocícli-

co están cada uno sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo ó (f) $-NR^aR^9$;

siempre que, cuando el sustituyente R^4 sea alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes, el grupo oxo esté sustituido en un átomo de carbono distinto del átomo de carbono C_1 del alquilo C_1-C_{10}.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^4 es (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de F, hidroxi, oxo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo, (b) cicloalquilo C_3-C_8, (c) heterocicloalquilo, (d) $-C(O)R^c$, (e) $-OR^b$, (f) $-NR^aC(O)R^d$, (g) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, ó (h) $-NR^aS(O)_2R^d$.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^5 es -OH, $-OC(O)R^f$ ó -F; y R^f es alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^6 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4; R^7 es hidrógeno o metilo; y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o halógeno. Incluso más particularmente, la presente invención proporciona aquellos compuestos en los cuales R^6 es hidrógeno; R^7 es hidrógeno; y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno, metilo ó -F.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^4 es (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de F, hidroxi, oxo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo, (b) $-S(O)_2NR^cR^d$, (c) $-C(O)NR^cR^d$, (d) $-S(O)_2R^c$, (e) cicloalquilo C_3-C_8, (f) heteroci-

cloalquilo ó (g) $-C(O)R^c$.

Incluso más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^4 es $-S(O)_2NR^cR^d$ en donde R^c es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^d es cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_1-C_{10}, arilo o heteroarilo; o bien R^c y R^d están considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado de -O-, $-NR^e-$ ó -S-. Incluso más particularmente, la presente invención proporciona aquellos compuestos en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^3 es hidrógeno; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$. Muy particularmente, la presente invención proporciona compuestos tales como los siguientes: un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2$-NH-ciclopropilo y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2$-NH-ciclobutilo y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2$-NH-ciclobutilo y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2$-NH-ciclobutilo y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2$-NH-ciclopropilo y R^{10} es $-C(O)OH$; y un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2$-NH-ciclopropilo y R^{10} es $-C(O)OH$.

Incluso más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^4 es $-C(O)NR^cR^d$, en donde R^c es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^d es (a) cicloalquilo C_3-C_8, (b) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (c) arilo o (d) heteroarilo; o bien R^c y R^d están considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado de -O-, $-NR^e-$ ó -S-. Incluso más particularmente, la presente invención proporciona aquellos compuestos en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl;

R^3 es hidrógeno; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$. Muy particularmente, la presente invención proporciona compuestos tales como los siguientes: un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclobutilo y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-C(O)N(CH_3)$--ciclobutilo y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$ y R^{10} es $-C(O)OH$; y un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-C(O)NH$--(1S)-$CH(CH_3)$-ciclohexilo y R^{10} es $-C(O)OH$.

Incluso más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^4 es $-S(O)_2R^c$ en donde R^c es (alquilo C_0-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_8), alquilo C_1-C_{10}, arilo o (alquilo C_0-C_2)-heterocicloalquilo. Incluso más particularmente, la presente invención proporciona aquellos compuestos de Fórmula I en la cual R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^3 es hidrógeno; R^5 es -OH; R^6, R^7 y R^9 son cada uno hidrógeno; R^8 es hidrógeno o metilo; y R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$. Muy particularmente, la presente invención proporciona compuestos tales como los siguientes: un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_3$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$--ciclobutilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_2CH_3$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclopropilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-CH_2$--ciclopropilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_2CH_3$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_3$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es

-C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-CH_2-$ciclobutilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2-$-ciclopentilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2-$ciclobutilo, R^8 es metilo y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2-$ciclohexilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2-$ciclobutilo; R^8 es metilo y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2-$-ciclopentilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2-$ciclohexilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$fenil-4-F, R^8 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH; y un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-$fenil-4-F, R^8 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH.

Incluso más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^4 es (alquilo C_0-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_6), alquilo C_1-C_{10}, o (alquilo C_0-C_2)--arilo. Incluso más particularmente, la presente invención proporciona aquellos compuestos en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^3 es hidrógeno; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$. Muy particularmente, la presente invención proporciona un compuesto tal como el siguiente: un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-CH_2-$fenil-4-F y R^{10} es -C(O)OH.

Incluso más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^4 es -CH(OH)-arilo, -CH(OH)-heteroarilo, -CH(OH)-(alquilo C_0-C_2)--(cicloalquilo C_3-C_8) ó -CH(OH)-(alquilo C_0-C_2)-heterocicloalquilo. Incluso más particularmente, la presente invención proporciona aquellos compuestos en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^3 es hidrógeno; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$. Muy particularmente, la presente

invención proporciona compuestos tales como los siguientes: un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es -CH(OH)--fenil-4-F y R^{10} es -C(O)OH ó $-C(O)OCH_3$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-CH(OH)-CH_2$-ciclopentilo y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-CH(OH)-CH_2$-ciclobutilo y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es -CH(OH)-fenil-4-F y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es -CH(OH)-ciclopentilo y R^{10} es -C(O)OH; y un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es -CH(OH)-ciclobutilo y R^{10} es -C(O)OH.

Incluso más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^4 es -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-(alquilo C_0-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_8) ó -C(O)-(alquilo C_0-C_2)-heterocicloalquilo. Incluso más particularmente, la presente invención proporciona aquellos compuestos en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^3 es hidrógeno; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$. Muy particularmente, la presente invención proporciona compuestos tales como los siguientes: un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es -C(O)--fenil-4-F y R^{10} es -C(O)OH ó $-C(O)OCH_3$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-C(O)-CH_2$-ciclopentilo y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-C(O)-CH_2$-ciclobutilo y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es -C(O)-ciclobutilo y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es -C(O)-ciclopentilo y R^{10} es -C(O)OH; y un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es -C(O)-fenil-4-F y R^{10} es -C(O)OH.

Incluso más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la cual R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ en donde i es 3, y el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con cero a tres sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo compuesto por oxo y metilo; o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es $-NR^8$; R^8 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; y k es 1; l es 1; y el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por oxo y metilo. Incluso más particularmente, la presente invención proporciona aquellos compuestos en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^3 es hidrógeno; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$. Muy particularmente, la presente invención proporciona compuestos tales como el siguiente: un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un indanilo, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un indanilo, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un 2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindolilo, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un 2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindolilo, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un 2-metil-1-oxo-indanilo, y R^{10} es $-C(O)OH$; y un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un 2,2-dimetil-1-oxo-indanilo, y R^{10} es $-C(O)OH$.

En un aspecto más particular, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I o profármacos de dichos compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos;

en los cuales

W es O y R^4 es hidrógeno;

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o halógeno;

R^3 y R^6 son cada uno, independientemente, hidrógeno o halógeno;

R^4 es (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de F, hidroxi, oxo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo; (b) $-S(O)_2NR^cR^d$, (c) $-C(O)NR^cR^d$, (d) $-S(O)_2R^c$, (e) cicloalquilo C_3-C_8, (f) heterocicloalquilo ó (g) $-C(O)R^c$;

o en los cuales R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ en donde i es 3, y el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por oxo y metilo; o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es $-NR^e$, R^e es hidrógeno o metilo, y k es 1; l es 1; y el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por oxo y metilo;

siempre que, cuando el sustituyente R^4 sea alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes, el grupo oxo esté sustituido en un átomo de carbono distinto del átomo de carbono C_1 del alquilo C_1-C_{10};

R^5 es -OH;

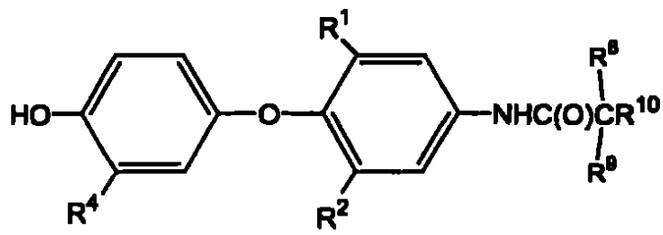
R^7, R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo;

R^{10} es $-C(O)OH$ ó $-C(O)O$(alquilo C_1-C_6);

R^c, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{10}, (c) (alquilo C_0-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_8), (d) arilo, (e) (alquilo C_0-C_2)-heterocicloalquilo o (f) heteroarilo; R^d es (a) cicloalquilo C_3-C_8, (b) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (c) arilo o (d) heteroari-

lo; o bien R^c y R^d están considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, para formar un anillo heterociclico de 3 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado de -O-, $-NR^e-$ ó -S-.

La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula A



(A)

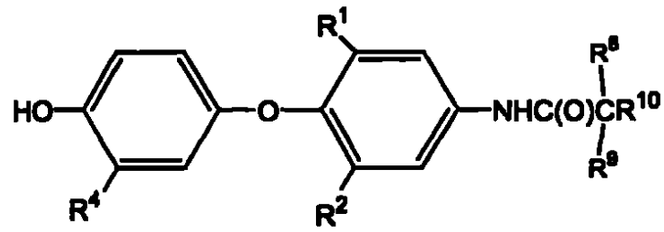
un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco;

en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^4 es $-SO_2$-NH-ciclopropilo, $-SO_2$-NH-ciclobutilo, $-SO_2$-NH-ciclopentilo, $-SO_2$-NH-ciclohexilo, $-SO_2$-NH-(alquilo C_1-C_6) ó $-SO_2$-NH-fenilo opcionalmente sustituido con fluoro; R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo; y R^{10} es -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula A seleccionados del grupo compuesto por: un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2$-NH-ciclopropilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2$-NH-ciclobutilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2$-NH-ciclobutilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2$-NH-ciclobutilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es

$-SO_2-NH-$ciclopropilo, R^6 y R^5 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-NH-$ciclopropilo, R^6 y R^5 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-NH-CH(CH_3)_2$, R^6 y R^5 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-NH-(CH_2)_3-CH_3$, R^6 y R^5 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-NH-(CH_2)_6-CH_3$, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-NH-$(4-fluoro-fenil), R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-NH-$ciclohexilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; y un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-NH-$ciclohexilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula A



(A)

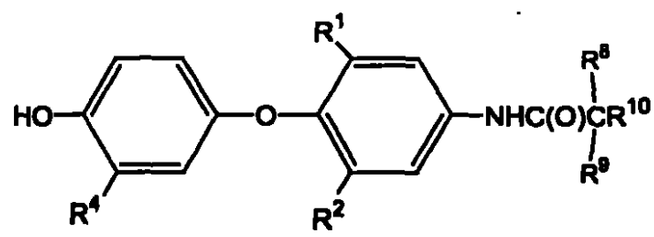
un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco;
en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^4 es $-C(O)N(CH_3)-$(cicloalquilo C_3-C_8), $-C(O)N(H)-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)NH-CH(CH_3)-$ciclohexilo, $-C(O)NH-CH_2-$ciclohexilo, $-C(O)N(CH_3)-CH_2-$ciclohexilo, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)-$ciclohexilo, ó $-C(O)NH-$fenilo opcionalmente sustituido con fluoro; R^8 y R^9

son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo; y R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula A seleccionados del grupo compuesto por: un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclobutilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclobutilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OCH_3$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclobutilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-C(O)NH-CH(CH_3)$-ciclohexilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclopentilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-C(O)NH-$(4-fluoro-fenilo), R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-C(O)NH-CH_2$-ciclohexilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-C(O)N(CH_3)-CH_2$-ciclohexilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclohexilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclopentilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-cicloheptilo, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-C(O)N(CH_3)-CH(CH(CH_3)_2)_2$, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, y R^{10} es $-C(O)OH$; y un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)$-ciclohexilo, R^8 y R^9

son cada uno hidrógeno, y R^{10} es -C(O)OH

La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula A



(A)

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco;
en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclopropilo, $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, $-SO_2-CH_2$-ciclopentilo, $-SO_2-CH_2$-ciclohexilo, $-SO_2$-ciclopentilo ó $-SO_2$-ciclohexilo; R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo; y R^{10} es -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula A seleccionados del grupo compuesto por: un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_3$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es metilo y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es H, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_2CH_3$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4

es $-SO_2-CH_2$-ciclopropilo, R^6 es hidrógeno, R^5 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclopropilo, R^6 es hidrógeno, R^5 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^6 es hidrógeno, R^5 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_2CH_3$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^5 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_3$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es metilo y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclopentilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es metilo, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclohexilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es metilo, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclopentilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclohexilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2$-ciclopentilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; y un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2$-ciclopentilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$.

Además, la presente invención proporciona métodos para tratar un estado seleccionado del grupo compuesto por obesidad, estado de sobrepeso, hiperlipidemia, glaucoma, arritmias cardíacas, trastornos cutáneos, enfermedad tiroidea, hipotiroidismo, cáncer de tiroides, diabetes, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, fallo

cardíaco congestivo, hipercolesterolemia, depresión, osteoporosis y pérdida de cabello, en un mamífero, los cuales comprenden administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco. Más particularmente, la invención proporciona estos métodos en los cuales el estado es obesidad. Más particularmente, la invención proporciona estos métodos en los cuales el estado es diabetes.

Además, la presente invención proporciona métodos para inducir pérdida de peso en un mamífero, los cuales comprenden administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco.

La presente invención proporciona también métodos para incrementar el gasto de energía en un mamífero, los cuales comprenden administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco.

Además, la presente invención proporciona métodos para tratar un estado seleccionado del grupo compuesto por obesidad, estado de sobrepeso, hiperlipidemia, glaucoma, arritmias cardíacas, trastornos cutáneos, enfermedad tiroidea, hipotiroidismo, cáncer de tiroides, diabetes, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, fallo cardíaco congestivo, hipercolesterolemia, depresión, osteoporosis y pérdida de cabello, los cuales comprenden:

administrar a un paciente que padezca o esté en situación de riesgo de padecer un estado seleccionado del grupo compuesto por obesidad, estado de sobrepeso, hiperlipidemia, glaucoma, arritmias cardíacas, trastornos cutáneos, enfermedad tiroidea, hipotiroidismo, cáncer de tiroides, diabetes,

aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, fallo cardíaco congestivo, hipercolesterolemia, depresión, osteoporosis y pérdida de cabello, una cantidad terapéuticamente eficaz de

1) un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, tal como está definido en la reivindicación 1; y

2) un compuesto adicional útil para tratar un estado seleccionado del grupo compuesto por obesidad, estado de sobrepeso, hiperlipidemia, glaucoma, arritmias cardíacas, trastornos cutáneos, enfermedad tiroidea, hipotiroidismo, cáncer de tiroides, diabetes, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, fallo cardíaco congestivo, hipercolesterolemia, depresión, osteoporosis y pérdida de cabello. Más particularmente, la invención proporciona estos métodos en los cuales el estado es obesidad. Más particularmente, la presente invención proporciona estos métodos en los cuales el compuesto adicional es un inhibidor de lipasas. Más particularmente, la presente invención proporciona estos métodos en los cuales el inhibidor de lipasas está seleccionado del grupo compuesto por lipstatina, tetrahidrolipstatina (orlistat), FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esterastina, ebelactona A, ebelactona B y RHC 80267, estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y estereoisómeros. También, más particularmente, la presente invención proporciona estos métodos en los cuales el compuesto adicional es un agente anorético. Muy particularmente, la presente invención proporciona estos métodos en los cuales el agente anorético está seleccionado del grupo compuesto por fentermina, sibutramina, fenfluramina, dexfenfluramina y bromocriptina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de

dicho compuesto, isómero o profármaco.

En otro aspecto, la presente invención proporciona conjuntos para tratar un estado seleccionado del grupo compuesto por obesidad, estado de sobrepeso, hiperlipidemia, glaucoma, arritmias cardíacas, trastornos cutáneos, enfermedad tiroidea, hipotiroidismo, cáncer de tiroides, diabetes, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, fallo cardíaco congestivo, hipercolesterolemia, depresión, osteoporosis y pérdida de cabello, comprendiendo el conjunto:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, tal como está definido en la reivindicación 1;

b) una segunda composición farmacéutica que comprende un compuesto adicional útil para tratar un estado seleccionado del grupo compuesto por obesidad, estado de sobrepeso, hiperlipidemia, glaucoma, arritmias cardíacas, trastornos cutáneos, enfermedad tiroidea, hipotiroidismo, cáncer de tiroides, diabetes, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, fallo cardíaco congestivo, hipercolesterolemia, depresión, osteoporosis y pérdida de cabello, y

c) un envase.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, tal como está definido en la reivindicación 1; y un compuesto adicional útil para tratar un estado seleccionado del grupo compuesto por obesidad, estado de sobrepeso, hiperlipidemia, glaucoma, arritmias cardíacas, trastornos cutáneos, enfermedad tiroidea, hipotiroidismo, cáncer de tiroides, diabetes, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, fallo cardíaco congestivo, hipercolesterolemia, depresión, osteoporosis y pérdida de cabello. Más particularmente, la presente

invención proporciona estas composiciones en las cuales el estado es obesidad. Más particularmente, la presente invención proporciona estas composiciones en las cuales el compuesto adicional es un inhibidor de lipasa. Muy particularmente, la presente invención proporciona estas composiciones en las cuales el inhibidor de lipasa está seleccionado del grupo compuesto por lipstatina, tetrahidrolipstatina (orlistat), FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esterastina, ebelactona A, ebelactona B y RHC 80267, estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y estereoisómeros. También, más particularmente, la presente invención proporciona estas composiciones en las cuales el compuesto adicional es un agente anorético. Más particularmente, la presente invención proporciona estas composiciones en las cuales el agente anorético está seleccionado del grupo compuesto por fentermina, sibutramina, fenfluramina, dexfenfluramina y bromocriptina.

También se proporcionan métodos para tratar la diabetes, comprendiendo estos métodos los pasos de administrar a pacientes con diabetes, o con riesgo de padecer diabetes, cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

En una realización preferida del método para tratar diabetes, la diabetes es diabetes Tipo I.

En otra realización preferida del método para tratar diabetes, la diabetes es diabetes Tipo II.

También se proporcionan métodos para tratar la aterosclerosis, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con aterosclerosis, o con riesgo de padecer aterosclerosis, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos,

También se proporcionan métodos para tratar la hipertensión, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con hipertensión, o con riesgo de padecer hipertensión, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar la enfermedad cardíaca coronaria, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, o con riesgo de padecer enfermedad cardíaca coronaria, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar la hipercolesterolemia, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con hipercolesterolemia, o con riesgo de padecer hipercolesterolemia, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar la hiperlipidemia, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con hiperlipidemia, o con riesgo de padecer hiperlipidemia, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar la enfermedad tiroidea, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con enfermedad tiroidea, o con riesgo de padecer enfermedad tiroidea, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar el hipotiroidismo, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con hipotiroidismo, o con riesgo de padecer hipotiroidismo, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar la depresión, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con depresión, o con riesgo de padecer depresión, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar la obesidad, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes obesos, o con riesgo de convertirse en obesos, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar la osteoporosis, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con osteoporosis, o con riesgo de padecer osteoporosis, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar el cáncer de tiroides comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con cáncer de tiroides o con riesgo de padecer cáncer de tiroides, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar el glaucoma,

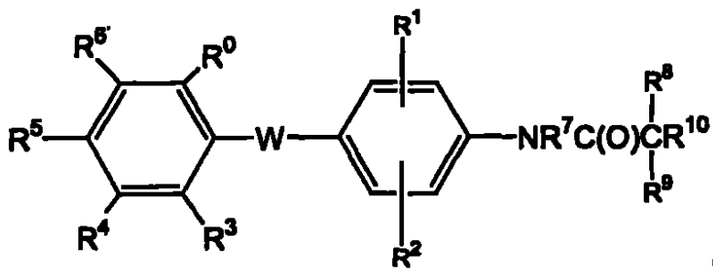
comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con glaucoma, o con riesgo de padecer glaucoma, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar arritmias cardíacas, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con arritmias cardíacas, o con riesgo de padecer arritmias cardíacas, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar el fallo cardíaco congestivo, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con fallo cardíaco congestivo, o con riesgo de padecer fallo cardíaco congestivo, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

También se proporcionan métodos para tratar la pérdida de cabello, comprendiendo estos métodos la administración a pacientes con pérdida de cabello, o con riesgo de padecer pérdida de cabello, de cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos.

Además, la presente invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto de Fórmula I



(I)

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco;

en los cuales

W es (a) -O-, (b) -S-, (c) -SO-, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-, (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^a$ ó



(k) ;

R^0 es (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) $-CF_3$ y (iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^h$, (d) $-S(O)_2R^h$ ó (e) halógeno;

R^1, R^2, R^3 y R^6 son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) alquilo C_1-C_8, (d) $-CF_3$ (e) $-OCF_3$, (f) -O-(alquilo C_1-C_8) ó (g) -CN;

R^4 es (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (c) alquenilo C_2-C_{12}, (d) alquinilo C_2-C_{12}, (e) halógeno, (f) -CN, (g) $-OR^b$, (h) $-SR^c$, (i) $-S(O)R^c$, (j) $-S(O)_2R^c$, (k) arilo, (l) heteroarilo, (m) cicloalquilo C_3-C_{10}, (n) heterocicloalquilo, (o) $-S(O)_2NR^cR^d$, (p) $-C(O)NR^cR^d$, (q) $-C(O)OR^c$, (r) $-NR^aC(O)R^d$, (s) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, (t) $-NR^aS(O)_2R^d$, (u) $-NR^aR^d$ ó (v) $-C(O)R^c$.

o bien R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es -O-, -S- ó $-NR^a-$; i es 3, 4, 5 ó 6; k es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y l es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y en donde el anillo carbocíclico y el anillo heterocíclico están cada uno sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b)

$-OR^b$, (c) oxo, (d) $-CN$, (e) fenilo ó (f) $-NR^eR^c$;

R^4 es (a) $-OH$, (b) $-O$(alquilo C_1-C_6), (c) $-OC(O)R^f$, (d) F, ó (e) $-C(O)OR^c$;

o bien R^4 y R^5 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo compuesto por $-CR^c=CR^a-NH-$, $-N=CR^a-NH-$, $-CR^c=CR^a-O-$, $-CR^c=CR^a-S-$, $-CR^c=N-NH-$ y $-CR^a=CR^a-CR^a=N-$;

R^7 es hidrógeno;

R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) arilo, o (d) halógeno;

R^{10} es (a) (alquilo C_0-C_1)-$C(O)OH$, (b) (alquilo C_0-C_1)-$C(O)OR^f$ ó (c) (alquilo C_0-C_1)-$C(O)NR^cR^d$;

R^a, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno o (b) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un cicloalquilo C_3-C_6 o metoxi;

R^b, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (c) arilo, (d) heteroarilo, (e) cicloalquilo C_3-C_{10}, (f) heterocicloalquilo, (g) $-C(O)NR^cR^d$, o (h) $-C(O)R^f$;

R^c y R^d, cada vez que aparecen, son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (c) alquenilo C_2-C_{12}, (d) alquinilo C_2-C_{12}, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_{10} o (h) heterocicloalquilo;

siempre que, cuando R^4 sea el resto $-SR^c$, $-S(O)R^c$ ó $-S(O)_2R^c$, R^c sea distinto de hidrógeno;

o bien R^c y R^d están considerados junto con el o los átomos a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede contener opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado de $-O-$, $-NR^a-$ ó $-S-$; y en el cual el anillo heterocíclico está sustituido con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) $-CN$, (e) fenilo

o (f) $-NR^aR^g$;

R^f, cada vez que aparece, es (a) hidrógeno, (b) -CN, (c) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (d) alquenilo C_2-C_{10}, (e) alcoxi C_2-C_{10}, (f) cicloalquilo C_3-C_{10}, (g) arilo, (h) heteroarilo, (i) $-C(O)R^f$, (j) $-C(O)OR^f$, (k) $-C(O)NR^aR^f$ ó (l) $-S(O)_2R^f$;

R^f, cada vez que aparece, es independientemente (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (b) alquenilo C_2-C_{10}, (c) alquinilo C_2-C_{10}, (d) cicloalquilo C_3-C_{10}, (e) arilo, (f) heteroarilo, o (g) heterocicloalquilo;

R^g, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) alquenilo C_2-C_6, (d) arilo, (e) $-C(O)R^f$, (f) $-C(O)OR^f$, (g) $-C(O)NR^aR^f$, (h) $-S(O)_2R^f$ ó (i) cicloalquilo C_3-C_8;

R^h es (a) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) $-CF_3$ y (iv) $-OCF_3$; (b) fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por (1) alquilo C_1-C_4, (2) halógeno, (3) $-CF_3$ y (4) $-OCF_3$; (c) cicloalquilo C_3-C_6 ó (d) heterocicloalquilo;

el Grupo V es (a) halógeno, (b) $-CF_3$, (c) $-OCF_3$, (d) -OH, (e) oxo, (f) alcoxi C_1-C_6, (g) -CN, (h) arilo, (i) heteroarilo, (j) cicloalquilo C_3-C_{10}, (k) heterocicloalquilo, (l) $-SR^f$, (m) $-S(O)R^f$, (n) $-S(O)_2R^f$, (o) $-S(O)_2NR^aR^f$, (p) $-NR^aR^g$ o (q) $-C(O)NR^aR^f$;

el Grupo VI es (a) halógeno, (b) hidroxi, (c) oxo, (d) alcoxi C_1-C_6, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_8, (h) heterocicloalquilo, (i) -CN, ó (j) $-OCF_3$;

siempre que, cuando el sustituyente R^4 sea alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, en el cual el sustituyente de

Grupo V sea oxo, el grupo oxo esté sustituido en un átomo de carbono distinto del átomo de carbono C_1 del alquilo C_1-C_{10};

arilo, cada vez que aparece, es independientemente fenilo o naftilo sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) -CN, (d) $-SR^f$, (e) $-S(O)R^f$, (f) $-S(O)_2R^f$, (g) cicloalquilo C_3-C_6, (h) $-S(O)_2NR^eR^f$, (i) $-NR^eR^g$, (j) $-C(O)NR^eR^f$, (k) $-OR^b$, (l) perfluoroalquilo C_1-C_4, ó (m) $-COOR^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el arilo sean $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^g$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OR^b$, ó $-COOR^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de arilo o heteroarilo;

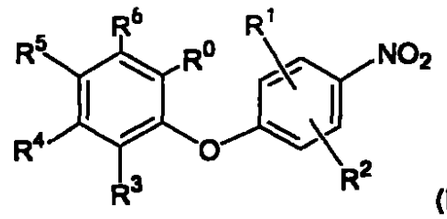
heteroarilo, cada vez que aparece, es independientemente un anillo monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N ó S; en el cual, en el anillo bicíclico, un anillo de heteroarilo monocíclico está fusionado a un anillo de benceno o a otro anillo de heteroarilo; y que tiene cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_4, (c) $-CF_3$, (d) $-OR^b$, (e) $-NR^eR^g$, ó (f) $-CO_2R^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el heteroarilo sean $-OR^b$, $-NR^eR^g$ ó $-CO_2R^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de arilo o heteroarilo;

heterocicloalquilo, cada vez que aparece, es independientemente un anillo de cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, NR^e ó S; y que tiene cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo ó (f) $-NR^eR^g$;

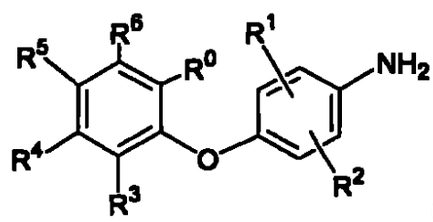
que comprenden:

(a) reducir un compuesto de fórmula I-A



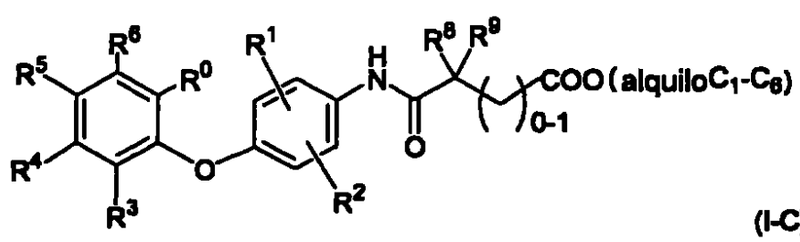
(I-A)

a su correspondiente anilina de fórmula I-B



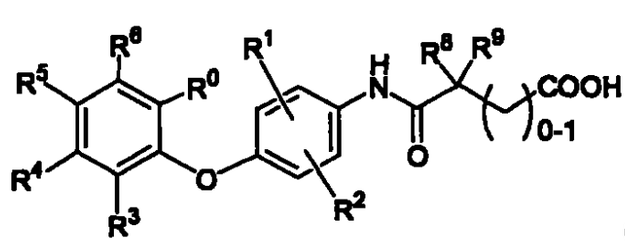
(I-B);

(b) acilar dicha anilina a su correspondiente éster de fórmula I-C



(I-C);

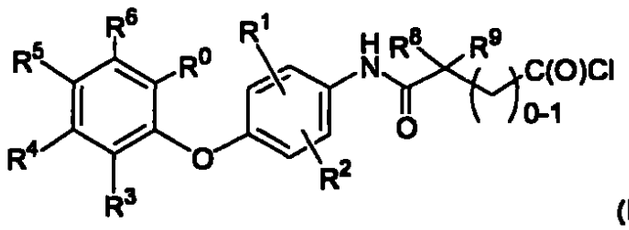
y (c) hidrolizar dicho éster a su correspondiente ácido de fórmula I-D



(I-D)

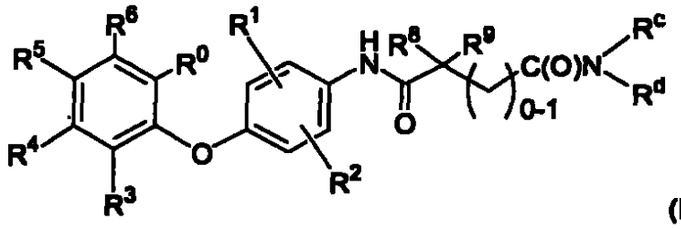
y que comprenden opcionalmente, además:

(d) convertir dicho ácido en su correspondiente cloruro de ácido de fórmula I-E



(I-E)

y (e) hacer reaccionar dicho cloruro de ácido con una amina de fórmula NHR^cR^d para proporcionar la correspondiente amida de fórmula I-F



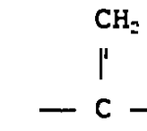
(I-F);

siempre que, cuando R^4 contenga una amina primaria o secundaria, ésta esté adecuadamente protegida durante los pasos de reacción antes indicados.

Más particularmente, la presente invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco;

en los cuales

W es (a) -O-, (b) -S-, (c) -SO-, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-, (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^s$ ó

(k)  ;

R^0 es (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) $-CF_3$ y (iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^h$, (d) $-S(O)_2R^h$ ó (e) halógeno;

R^1, R^2, R^3 y R^6 son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) alquilo C_1-C_8, (d) $-CF_3$ (e) $-OCF_3$, (f) -O-(alquilo C_1-C_8) ó (g) -CN;

R^4 es (a) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados del Grupo V, (b) alquenilo C_2-C_{12}, (c) alquinilo C_2-C_{12}, (d) halógeno, (e) -CN, (f) $-OR^b$, (g) arilo, (h) heteroarilo, (i) cicloalquilo C_3-C_{10}, (j) heterocicloalquilo, (k) $-C(O)OR^c$, (l) $-NR^aC(O)R^d$, (m) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, (n) $-NR^aS(O)_2R^d$, (o) $-NR^aR^d$ ó (p) $-C(O)R^c$.

o bien R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es -O-, -S- ó $-NR^a-$; i es 3, 4, 5 ó 6; k es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y l es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y en donde el anillo carbocíclico y el anillo heterocíclico están cada uno sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo ó (f) $-NR^aR^g$;

R^5 es (a) -OH, (b) -O(alquilo C_1-C_6), (c) $-OC(O)R^f$, (d) F, ó (e) $-C(O)OR^c$;

o bien R^4 y R^5 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo compuesto por $-CR^c=CR^a-NH-$, $-N=CR^a-NH-$, $-CR^c=CR^a-O-$, $-CR^c=CR^a-S-$, $-CR^c=N-NH-$ y $-CR^a=CR^a-CR^a=N-$;

R^7 es hidrógeno;

R^E y R^S son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_4, (c) arilo, o (d) halógeno;

R^{10} es (a) (alquilo C_0-C_1)-C(O)OH, (b) (alquilo C_0-C_1)-C(O)OR^f ó (c) (alquilo C_0-C_1)-C(O)NR^cR^d;

R^a, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno o (b) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un cicloalquilo C_3-C_6 o metoxi;

R^b, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (c) arilo, (d) heteroarilo, (e) cicloalquilo C_3-C_{10}, (f) heterocicloalquilo, (g) -C(O)NR^cR^d, o (h) -C(O)R^f;

R^c y R^d, cada vez que aparecen, son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (c) alquenilo C_2-C_{12}, (d) alquinilo C_2-C_{12}, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_{10} o (h) heterocicloalquilo;

o bien R^c y R^d están considerados junto con el o los átomos a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede contener opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado de -O-, -NR^a- ó -S-; y en el cual el anillo heterocíclico está sustituido con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) -OR^b, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo o (f) -NR^aR^a;

R^a, cada vez que aparece, es (a) hidrógeno, (b) -CN, (c) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (d) alquenilo C_2-C_{10}, (e) alcoxi C_2-C_{10}, (f) cicloalquilo C_3-C_{10}, (g) arilo, (h) heteroarilo, (i) -C(O)R^f, (j) -C(O)OR^f, (k) -C(O)NR^aR^f ó (l) -$S(O)_2R^f$;

R^f, cada vez que aparece, es independientemente (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (b) alquenilo C_2-C_{10}, (c) alquinilo C_2-C_{10}, (d) cicloalquilo C_3-C_{10}, (e) arilo,

(f) heteroarilo, o (g) heterocicloalquilo;

R^f, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) alquenilo C_2-C_6, (d) arilo, (e) $-C(O)R^f$, (f) $-C(O)OR^f$, (g) $-C(O)NR^aR^f$, (h) $-S(O)_2R^f$ ó (i) cicloalquilo C_3-C_8;

R^h es (a) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) $-CF_3$ y (iv) $-OCF_3$; (b) fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por (1) alquilo C_1-C_4, (2) halógeno, (3) $-CF_3$ y (4) $-OCF_3$; (c) cicloalquilo C_3-C_6 ó (d) heterocicloalquilo;

el Grupo V es (a) halógeno, (b) $-CF_3$, (c) $-OCF_3$, (d) -OH, (e) oxo, (f) alcoxi C_1-C_6, (g) -CN, (h) arilo, (i) heteroarilo, (j) cicloalquilo C_3-C_{10}, (k) heterocicloalquilo, (l) $-SR^f$, (m) $-S(O)R^f$, (n) $-S(O)_2R^f$, (o) $-S(O)_2NR^aR^f$, (p) $-NR^aR^g$ o (q) $-C(O)NR^aR^f$;

el Grupo VI es (a) halógeno, (b) hidroxi, (c) oxo, (d) alcoxi C_1-C_6, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_8, (h) heterocicloalquilo, (i) -CN, ó (j) $-OCF_3$;

siempre que, cuando el sustituyente R^f sea alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, en el cual el sustituyente de Grupo V sea oxo, el grupo oxo esté sustituido en un átomo de carbono distinto del átomo de carbono C_1 del alquilo C_1-C_{12};

arilo, cada vez que aparece, es independientemente fenilo o naftilo sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) -CN, (d) $-SR^f$, (e) $-S(O)R^f$, (f) $-S(O)_2R^f$, (g) cicloalquilo C_3-C_6, (h) $-S(O)_2NR^aR^f$, (i) $-NR^aR^g$, (j) $-C(O)NR^aR^f$, (k) $-OR^b$, (l) perfluoroalquilo C_1-C_4, ó (m) $-COOR^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el arilo sean $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^aR^f$, $-NR^aR^g$, $-C(O)NR^aR^f$, $-OR^b$, ó $-COOR^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de

arilo o heteroarilo;

heteroarilo, cada vez que aparece, es independientemente un anillo monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N ó S; en el cual, en el anillo bicíclico, un anillo de heteroarilo monocíclico está fusionado a un anillo de benceno o a otro anillo de heteroarilo; y que tiene cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_4, (c) $-CF_3$, (d) $-OR^b$, (e) $-NR^aR^g$, ó (f) $-CO_2R^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el heteroarilo sean $-OR^b$, $-NR^aR^g$ ó $-CO_2R^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de arilo o heteroarilo;

heterocicloalquilo, cada vez que aparece, es independientemente un anillo de cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, NR^a ó S; y que tiene cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo o (f) $-NR^aR^g$; que comprende los pasos de reacción antes indicados; siempre que, cuando R^4 contenga una amina primaria o secundaria, ésta esté adecuadamente protegida durante los pasos de reacción antes indicados.

Más particularmente, la presente invención proporciona estos procedimientos en los cuales R^1 está situado en la posición 5 y R^2 está situado en la posición 3.

Más particularmente, la presente invención proporciona estos procedimientos en los cuales R^0 es hidrógeno, y R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6, halógeno ó CN.

Más particularmente, la presente invención proporciona estos procedimientos en los cuales R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ó halógeno; R^4 es (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de F, hidroxi, oxo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo, (b) $-S(O)_2NR^cR^d$, (c) $-C(O)NR^cR^d$, (d)

$-S(O)_2R^c$, (e) cicloalquilo C_3-C_8, (f) heterocicloalquilo, (g) $-C(O)R^c$, (h) $-OR^c$, (i) $-SR^c$, (j) $-S(O)R^c$, (k) $-NR^aC(O)R^c$, (l) $-NR^aC(O)NR^cR^c$, ó (m) $-NR^aS(O)_2R^c$;

o bien R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es -O-, -S- ó $-NR^a-$; i es 3, 4, 5 ó 6; k es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y l es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y en donde el anillo carbocíclico y el anillo heterocíclico están cada uno sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo ó (f) $-NR^aR^a$;

siempre que, cuando el sustituyente R^4 sea alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes, el grupo oxo esté sustituido en un átomo de carbono distinto del átomo de carbono C_1 del alquilo C_1-C_{10}.

Más particularmente, la presente invención proporciona estos procedimientos en los cuales R^4 es (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de F, hidroxi, oxo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo, (b) cicloalquilo C_3-C_8, (c) heterocicloalquilo, (d) $-C(O)R^c$, (e) $-OR^b$, (f) $-NR^aC(O)R^d$, (g) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, ó (h) $-NR^aS(O)_2R^d$;

Más particularmente, la presente invención proporciona estos procedimientos en los cuales R^5 es -OH, $-OC(O)R^f$ ó -F; y R^f es alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI.

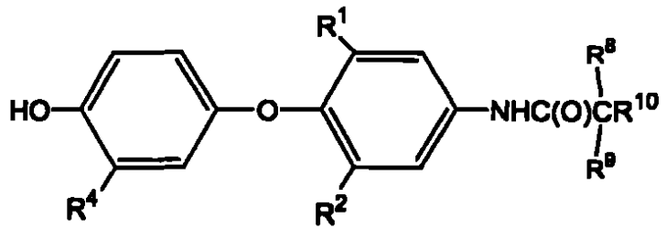
Más particularmente, la presente invención proporciona estos procedimientos en los cuales R^6 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4; R^7 es hidrógeno o metilo; y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o halógeno.

Más particularmente, la presente invención proporciona estos procedimientos en los cuales R^6 es hidrógeno; R^7 es hidrógeno; y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno, metilo ó -F.

Más particularmente, la presente invención proporciona

estos procedimientos en los cuales R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, la presente invención proporciona procedimientos para preparar compuestos de fórmula A



(A)

isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos; en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó $-Cl$; R^4 es $-SO_2-NH-$-ciclopropilo, $-SO_2-NH-$ciclobutilo, $-SO_2-NH-$ciclopentilo, $-SO_2-NH-$ciclohexilo, $-SO_2-NH-$(alquilo C_1-C_8) ó $-SO_2-NH-$fenilo opcionalmente sustituido con fluoro; R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo; y R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$; o bien

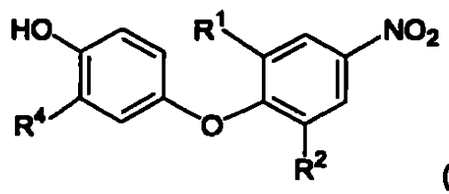
compuestos de fórmula A, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos; en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó $-Cl$; R^4 es $-C(O)N(CH_3)-$(cicloalquilo C_3-C_8), $-C(O)N(H)-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-$-$CH(CH_3)_2$, $-C(O)NH-CH(CH_3)-$ciclohexilo, $-C(O)NH-CH_2-$ciclohexilo, $-C(O)N(CH_3)-CH_2-$ciclohexilo, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)-$ciclohexilo ó $-C(O)NH-$fenilo opcionalmente sustituido con fluoro; R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo; y R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$; o bien

compuestos de fórmula A, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farma-

céuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos; en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó $-Cl$; R^4 es $-SO_2-CH_2-$ciclopropilo, $-SO_2-CH_2-$-ciclobutilo, $-SO_2-CH_2-$ciclopentilo, $-SO_2-CH_2-$ciclohexilo, $-SO_2-$ciclopentilo ó $-SO_2-$ciclohexilo; R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo; y R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$.

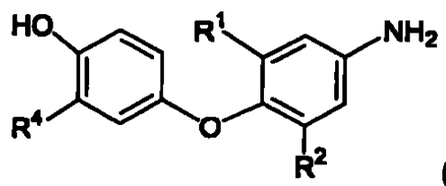
que comprenden los pasos de:

(a) reducir un compuesto de fórmula A-2



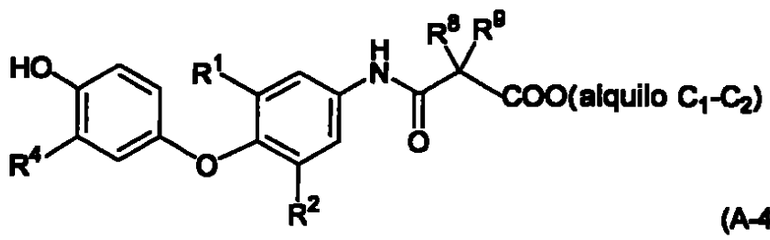
(A-2)

a su correspondiente anilina de fórmula A-3



(A-3);

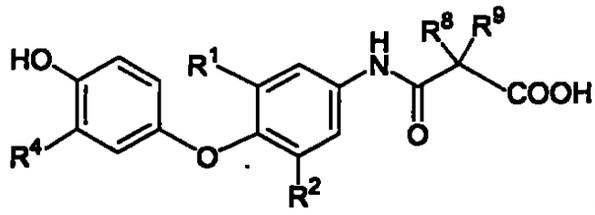
(b) acilar dicha anilina a su correspondiente éster de fórmula A-4



(A-4);

y (c) hidrolizar dicho éster a su correspondiente ácido

de fórmula A-5



(A-5).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

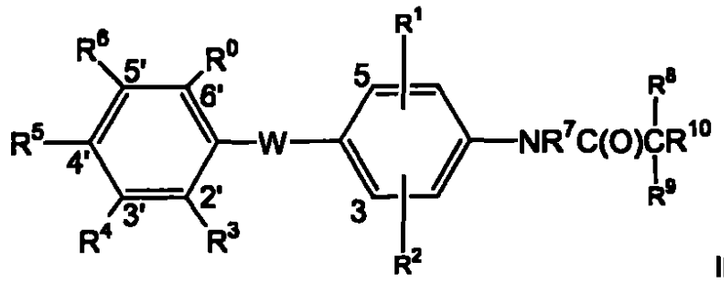
La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I, a isómeros de los mismos, a profármacos de dichos compuestos e isómeros, y a sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros y profármacos. La presente invención también se refiere a métodos para tratar obesidad, estado de sobrepeso, hiperlipidemia, glaucoma, arritmias cardíacas (que incluyen arritmias atriales y ventriculares), trastornos cutáneos, enfermedad tiroidea, hipotiroidismo, cáncer de tiroides, diabetes, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, fallo cardíaco congestivo, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, empleando compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos e isómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros y profármacos. Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas y a conjuntos.

Los compuestos de Fórmula I, isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos e isómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros y profármacos, pueden ser empleados también para el tratamiento de estados tales como el tratamiento de la pérdida de cabello en mamíferos, que incluye la detención y/o inversión de la pérdida de cabello, y el favorecimiento del crecimiento del cabello. Estos estados se pueden manifestar, por ejemplo, en la alopecia, que incluye la calvicie de patrón masculino y la

calvicie de patrón femenino.

Los compuestos de la presente invención son nombrados de acuerdo con el sistema de nomenclatura IUPAC o CAS.

En una manera de nombrar los compuestos de la presente invención, los átomos de carbono del anillo pueden ser numerados tal como se muestra en la siguiente estructura II:



II

El contenido de átomos de carbono de los diversos restos que contienen hidrocarburo está señalado por una indicación que designa el número mínimo y el máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, la indicación C_i-C_j señala un resto con un número de átomos de carbono desde el número entero "i" hasta el número entero "j", ambos inclusive. Así, por ejemplo, alquilo C_1-C_3 se refiere a alquilo con uno a tres átomos de carbono, ambos inclusive, o a metilo, etilo, propilo e isopropilo, y todas las formas isómeras y de cadena lineal y ramificada de los mismos.

El término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, s-butilo, pentilo y hexilo. Los grupos alquilo preferidos son alquilo C_1-C_{12}.

El término "alcoxi" significa un grupo alquilo enlazado a un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, t-butoxi, propoxi e isobutoxi. Los grupos alcoxi preferidos son alcoxi C_1-C_{12}.

El término "halógeno" o "halo" significa un radical derivado de los elementos cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "alquenilo" significa un hidrocarburo de cadena ramificada o lineal que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono.

El término "alquinilo" significa un hidrocarburo de cadena ramificada o lineal que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono.

El término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo cíclico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo preferidos son cicloalquilo C_3-C_{10}. También es posible que el grupo cicloalquilo tenga uno o más enlaces dobles o enlaces triples, o una combinación de enlaces dobles y enlaces triples, pero no es aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo que tienen un enlace doble o triple incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclobutadienilo, y similares. Se debe señalar también que el término cicloalquilo incluye compuestos policíclicos tales como compuestos bicíclicos o tricíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden estar sin sustituir, o bien estar sustituidos con uno a cuatro sustituyentes.

El término "perfluoroalquilo" significa un grupo alquilo en el cual todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazdos por átomos de flúor.

El término "acilo" significa un grupo derivado de un ácido orgánico (-COOH) mediante la eliminación del grupo hidroxi (-OH).

El término "arilo" significa un hidrocarburo cíclico aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. El grupo arilo puede estar sin sustituir o estar sustituido.

El término "heteroátomo" incluye oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo.

El término "heteroarilo" significa un hidrocarburo cíclico aromático en el cual uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser

iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirazinilo, pirrolilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, triazolilo, piridazinilo, indazolilo, purinilo, quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, isotiazolilo, y benzo[b]tienilo. Los grupos heteroarilo preferidos son anillos de cinco y de seis miembros, y contienen uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. El grupo heteroarilo, incluyendo cada uno de los heteroátomos, puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes, según sea químicamente factible. Por ejemplo, el heteroátomo S puede estar sustituido con uno o dos grupos oxo, que pueden ser representados por =O.

El término "heterocicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo en el cual uno o más de los átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos. Si el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofurilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, y pirrolidinilo. Los grupos heterocicloalquilo preferidos son anillos de cinco y de seis miembros, y contienen uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. También es posible que el grupo heterocicloalquilo tenga uno o más enlaces dobles o enlaces triples, o una combinación de enlaces dobles y enlaces triples, pero no es aromático. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo que contienen enlaces dobles o triples incluyen dihidrofurano, y similares. Un grupo heterocicloalquilo, incluyendo cada uno de los heteroátomos, puede estar sin sustituir o bien estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes, según sea químicamente factible. Por ejemplo, el heteroátomo S puede estar sustituido con uno o dos grupos oxo, que pueden ser representados por =O.

Debe señalarse también que los grupos anulares cíclicos,

es decir arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, pueden comprender más de un anillo. Por ejemplo, el grupo naftilo es un sistema anular bicíclico fusionado. Se pretende también que la presente invención incluya grupos anulares que tengan átomos formadores de puente, o átomos del anillo que tengan una orientación espiro. Por ejemplo, "espirocicloalquilo" significa un anillo de cicloalquilo que tiene una unión espiro (la unión formada por un solo átomo que es el único miembro común de los anillos). Se entiende además que, salvo que se especifique otra cosa, están incluidos en la presente memoria todos los isómeros adecuados de los grupos anulares cíclicos.

Son ejemplos representativos de anillos aromáticos de cinco o seis miembros, que opcionalmente tienen uno o dos heteroátomos: fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridiazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo.

Son ejemplos representativos de anillos de cinco a ocho miembros, parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados, que opcionalmente tienen uno a tres heteroátomos: ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y fenilo. Son anillos de cinco miembros ilustrativos, adicionales: furilo, tienilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2H-imidazolilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2-ditiolilo, 1,3-ditiolilo, 3H-1,2-oxatiolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadizolilo, 3H-1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5H-1,2,5-oxatiazolilo, y 1,3-oxatiolilo.

Son anillos de seis miembros ilustrativos, adicionales: 2H-piranilo, 4H-piranilo, piridinilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo,

pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-tritianilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,4-oxazinilo, o-isoxazinilo, p-isoxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,2,6-oxatiazinilo, y 1,4,2-oxadiazinilo.

Son anillos de siete miembros ilustrativos, adicionales: azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y 1,2,4-triazepinilo.

Son anillos de ocho miembros ilustrativos, adicionales: ciclooctilo, cicloocteniło y ciclooctadienilo.

Son anillos bicíclicos compuestos de dos anillos fusionados, de cinco y/o seis miembros, tomados independientemente, parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados, que opcionalmente tienen uno a cuatro heteroátomos, e ilustrativos: indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, ciclopenta(b)piridinilo, pirano(3,4-b)pirrolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzo(b)tienilo, benzo(c)tienilo, 1H-indazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, antranililo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, indenilo, isoindenilo, naftilo, tetralinilo, decalinilo, 2H-1-benzopiranilo, pirido(3,4-b)-piridinilo, pirido(3,2-b)-piridinilo, pirido(4,3-b)-piridinilo, 2H-1,3-benzoxazinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, 1H-2,3-benzoxazinilo, 4H-3,1-benzoxazinilo, 2H-1,2-benzoxazinilo y 4H-1,4-benzoxazinilo.

Un grupo anular cíclico puede estar enlazado a otro grupo de más de una manera. Si no se especifica una disposición particular de enlace, entonces se pretenden todas las disposiciones posibles. Por ejemplo, el término "piridilo" incluye 2-, 3- ó 4-piridilo, y el término "tienilo" incluye 2- ó 3-tienilo.

El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno de una molécula ha sido reemplazado por un átomo o molécula diferente. El átomo o molécula que reemplaza al átomo de hidrógeno es denominado "sustituyente".

El símbolo "-" representa un enlace covalente.

El término "radical" significa un grupo de átomos que se comporta como un único átomo en una reacción química, por ejemplo un radical orgánico es un grupo de átomos que confiere propiedades características a un compuesto que lo contiene, o que permanece inalterado durante una serie de reacciones.

El término "hidrato" significa una forma cristalina de un compuesto o sal del mismo, que contiene una o más moléculas de agua de cristalización, por ejemplo un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, que contiene agua combinada en forma molecular.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" significa que las sales de los compuestos de la presente invención pueden ser formadas a partir del compuesto mismo, de profármacos, por ejemplo ácidos, ésteres, isómeros y similares, e incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables que son empleadas con mucha frecuencia en la química farmacéutica. Las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas o profármacos incluyen, por ejemplo, las sales de carboxilato, sales por adición de aminoácidos, ésteres, amidas, y profármacos de un compuesto que, dentro del alcance del juicio médico fundamentado, son adecuados para el empleo en pacientes sin que presenten indebidas toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que sean proporcionadas a una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para el uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sean posibles.

El término "sales" hace referencia a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto, o bien haciendo reaccionar por separado un compuesto con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Se emplea preferentemente una base adecuada para preparar sales de los compuestos de la presente invención.

Las sales representativas incluyen las sales de hidrobromuro, hidrocloruro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, besilato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato, y similares. Estas sales pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes de amonio, de amonio cuaternario, y de amina, no tóxicos, que incluyen, pero sin estar limitados a los mismos, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Véase, por ejemplo, S.M. Berge y otros, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977). Más específicamente, las sales representativas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de sodio y de potasio.

Los ejemplos de ésteres no tóxicos y farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, cuando sea aplicable, ésteres de alquilo C_1-C_8. Los ésteres aceptables incluyen también ésteres de cicloalquilo C_5-C_7, así como ésteres de arilalquilo tales como bencilo. Se prefieren ésteres de alquilo C_1-C_4. Los ésteres de un compuesto de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con métodos que son bien conocidos en la técnica.

Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables y no tóxicas de un compuesto de la presente invención incluyen amidas derivadas de amoníaco, (alquilo C_1-C_8)-aminas primarias y di-(alquilo C_1-C_8)-aminas secundarias. En el caso de aminas secundarias la amina puede presentarse también en forma de un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Son preferidas amidas derivadas de amoníaco, (alquilo C_1-C_3)-aminas primarias, y di-(alquilo C_1-C_2)-aminas secundarias, Las amidas de un compuesto de la presente invención pueden ser preparadas de acuerdo con métodos bien conocidos para los especialistas en la técnica,

a la luz de la presente memoria descriptiva.

El término "polimorfo" significa un compuesto, un isómero, un profármaco o una sal de los mismos, tal como el compuesto de Fórmula I, un isómero, un profármaco o una sal del mismo, que se presenta en dos o más formas.

El término "profármaco" significa un precursor del fármaco que, tras la administración, libera el fármaco (por ejemplo un compuesto de la presente invención) in vivo a través de algún proceso químico o fisiológico. Por ejemplo, un profármaco es convertido en la forma de fármaco deseada al ser llevado al pH fisiológico o por medio de la acción enzimática. La transformación puede producirse mediante mecanismos diversos, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. T. Higuchi y W. Stella, proporcionan una discusión del empleo de profármacos en su obra "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", volumen 14 de la serie *A.C.S. Symposium Series*, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, compilado por Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede estar constituido por un éster formado reemplazando el átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo C_1-C_8, (alcanoílo C_2-C_{12})oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(alquilo C_1-C_2)amino-(alquilo C_2-C_3) (por ejemplo β-dimetilaminoetilo), carbamoílo-(alquilo C_1-C_2), N,N-di(alquilo C_1-C_2)carbamoílo-(alquilo C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-(alquilo C_2-C_3).

De manera similar, si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco reemplazando el átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como (alcanoílo C_1-C_6)oximetilo, 1-((alcanoílo C_1-C_6)oxi)etilo, 1-metil-1-((alcanoílo C_1-C_6)oxi)etilo, (alcoxi C_1-C_6)carboniloxi-metilo, N-(alcoxi C_1-C_6)carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoílo C_1-C_6, α-amino(alcanoílo C_1-C_4), arilacilo y α-aminoacilo, o bien α-aminoacilo-α-aminoacilo, en donde cada uno de los grupos α-aminoacilo está seleccionado independientemente de los L-aminoácidos que se presentan en la naturaleza, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6))_2$, o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetálica de un hidrato de carbono.

Si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional amina, puede formarse un profármaco reemplazando un átomo de hidrógeno del grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo en donde R y R' son cada uno, independientemente, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_7, bencilo, o bien R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o (α-aminoacilo natural)(α-aminoacilo natural), -C(OH)C(O)OY en donde Y es H, alquilo C_1-C_6 o bencilo, $-C(OY_0)Y_1$ en donde Y_0 es alquilo C_1-C_4 e Y_1 es alquilo C_1-C_6, carboxi(alquilo C_1-C_6), amino(alquilo C_1-C_4)alquilo o mono-N- o di-N,N-(alquilo C_1-C_6)aminoalquilo, $-C(Y_2)Y_3$ en donde Y_2 es H o metilo e Y_3 es mono-N- o di-N,N-(alquilo C_1-C_6)amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

El término "solvato" significa un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de un disolvente con las de un soluto; un "solvato" en el cual el disolvente es agua, forma "hidratos" o iones hidratados.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto o combinación de compuestos que mejora, atenúa, o elimina una enfermedad o estado particulares, o previene o retrasa la aparición de una enfermedad o estado particulares.

El término "paciente" significa animales, tales como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas, y seres humanos. Los mamíferos son pacientes particularmente preferidos, e incluyen tanto machos como hembras.

La frase "farmacéuticamente aceptable" significa que la sustancia o composición debe ser compatible con los demás ingredientes de una formulación, y no perjudicial para el paciente.

Las frases "un compuesto de la presente invención, un compuesto de Fórmula I, o un compuesto de acuerdo con la Fórmula I" y similares, deben ser entendidos en todo momento como inclusivas de todas las formas activas de tales compuestos, incluyendo, por ejemplo, la forma libre de los mismos, por ejemplo la forma de ácido o base libre, y también todos los profármacos, polimorfos, hidratos, solvatos, estereoisómeros, por ejemplo diastereómeros y enantiómeros, y similares, y todas las sales farmacéuticamente aceptables tal como se ha descrito antes, salvo que se indique específicamente otra cosa. Se apreciará además que también están incluidos en la presente metabolitos activos adecuados de los compuestos dentro del alcance de la Fórmula I, en cualquier forma adecuada.

La frase "disolvente inerte en la reacción" o "disolvente inerte" se refiere a un disolvente o mezcla de disolventes que no interacciona con materiales de partida, reaccionantes, intermedios o productos, de una manera que afecte adversamente al producto deseado.

Los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento preventivo (por ejemplo profiláctico) y el tratamiento paliativo.

Un compuesto de la presente invención puede contener centros asimétricos o quirales y, por tanto, existir en diferentes formas estereoisómeras. Se contempla que todas las formas estereoisómeras de un compuesto, así como mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención contempla

todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto contiene un enlace doble, está contempladas tanto la forma cis como la forma trans, así como mezclas.

Las mezclas diastereómeras pueden ser separadas en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias químico-físicas, mediante métodos tales la cromatografía y/o la cristalización fraccionada, bien conocidos para los especialistas en la técnica. Los enantiómeros pueden ser separados convirtiendo la mezcla enantiómera en una mezcla diastereómera por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo un alcohol), separando los diastereómeros, y convirtiendo (por ejemplo hidrolizando) los diastereómeros individuales para dar los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de esta invención pueden ser atropoisómeros (por ejemplo biarilos sustituidos), y son considerados parte de esta invención.

Un compuesto de la presente invención puede existir en formas sin solvatar, así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. La presente invención contempla y abarca tanto las formas solvatadas como las formas sin solvatar.

También es posible que un compuesto de la presente invención pueda existir en diferentes formas tautómeras. Se contemplan todos los tautómeros de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, están incluidas en la presente invención todas las formas tautómeras del resto imidazol. También, por ejemplo, están incluidas en la presente invención todas las formas ceto-enólicas o de imina--enamina de los compuestos.

Los especialistas en la técnica reconocerán que los nombres de compuestos en la presente memoria pueden estar basados en un tautómero particular de un compuesto. Aunque pueda emplearse el nombre de sólo un tautómero particular, se pretende que todos los tautómeros queden abarcados por el nombre del tautómero particular, y todos los tautómeros son considerados parte de la presente invención.

También se pretende que la invención descrita en la presente memoria abarque compuestos que son sintetizados in vitro empleando técnicas de laboratorio, tales como las bien conocidas por los químicos de síntesis; o bien sintetizados empleando técnicas in vivo, por ejemplo por medio del metabolismo, fermentación, digestión, y similares. También se contempla que se pueda sintetizar un compuesto de la presente invención empleando una combinación de técnicas in vivo e in vitro.

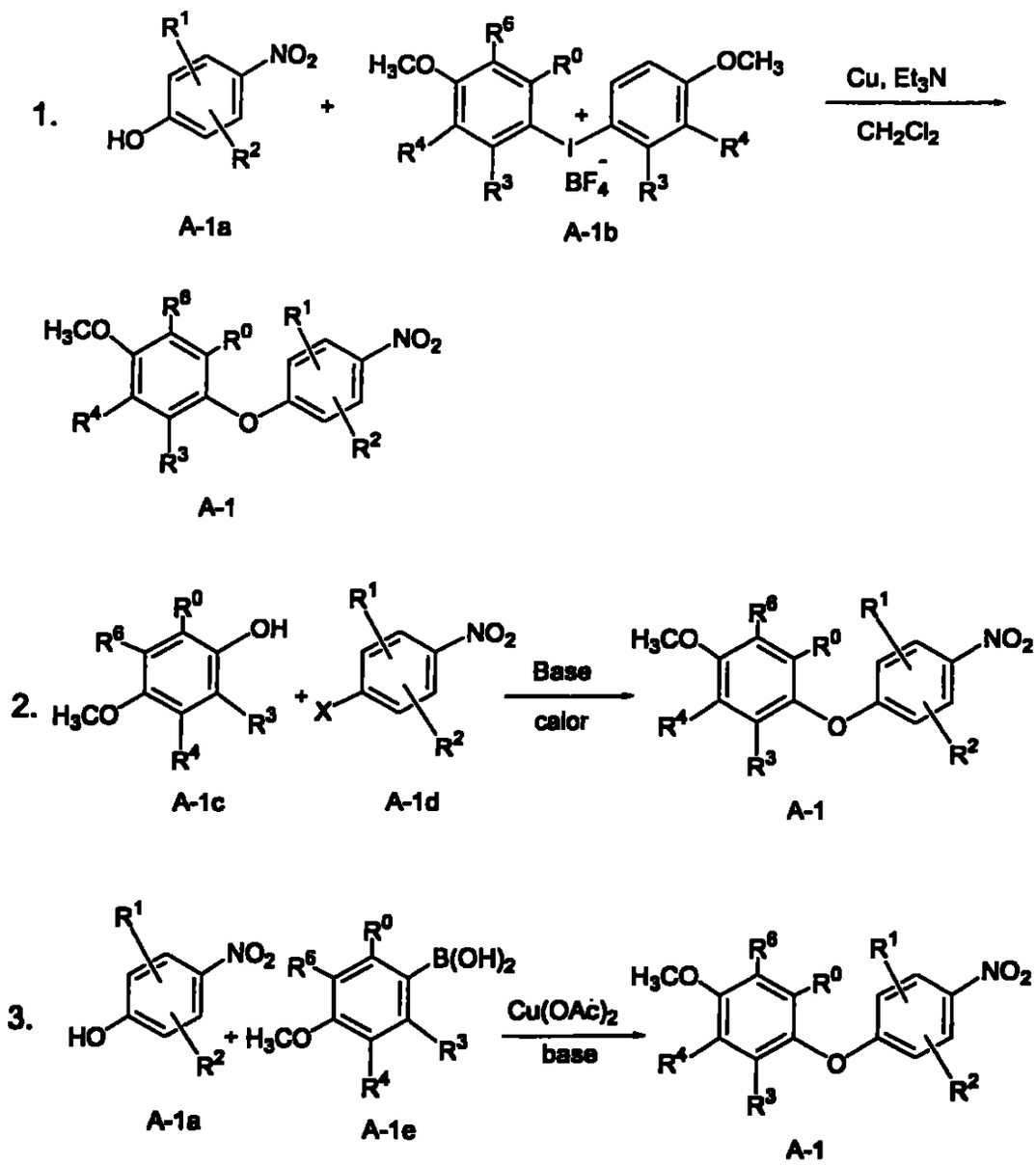
La presente invención incluye también compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los enumerados en la presente memoria, salvo por el hecho de que uno o más átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentran usualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, de carbono, de nitrógeno, de oxígeno, de azufre, de fósforo, de flúor y de cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Se encuentran dentro del alcance de esta invención compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos, que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos. Algunos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o de sustrato en tejidos. Son particularmente preferidos isótopos tritiados, es decir, ^{3}H, y de carbono 14, es decir ^{14}C, por su facilidad de preparación y su detectabilidad. Por otra parte, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una vida media in vivo incrementada o requerimientos de dosificación reducidos, y por tanto puede ser

preferida en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I de esta invención y los profármacos de los mismos pueden ser preparados en general llevando a cabo el procedimiento descrito en los Esquemas y/o los Ejemplos que siguen, empleando un reactivo isotópicamente marcado, fácilmente disponible, en lugar de un reactivo que no está marcado isotópicamente.

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención son preparados tal como se describe en los Esquemas y Ejemplos que aparecen a continuación, o bien son preparados mediante métodos análogos a los mismos, que son fácilmente conocidos y disponibles para un especialista ordinario, a la luz de esta descripción. Los Esquemas de la presente memoria descriptiva ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención y, salvo que se indique otra cosa, las variables dentro de los Esquemas son tales como las que se han descrito antes. Por otra parte, los Ejemplos proporcionados en la presente memoria ilustran adicionalmente la preparación de los compuestos de la presente invención.

Los materiales de partida para cada uno de los Esquemas y Ejemplos proporcionados en esta memoria descriptiva, o bien están disponibles comercialmente, o bien son preparados de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas en la técnica. Debe entenderse que los siguientes Esquemas son proporcionados exclusivamente con el fin de ilustrar y no con el de limitar la invención, que está definida por las reivindicaciones. A la luz de la presente descripción, se harán fácilmente evidentes para un especialista ordinario en la técnica variaciones en la secuencia de los pasos de reacción y en los reaccionantes y condiciones empleados. En algunos de los Esquemas se indican con fines ilustrativos reaccionantes y condiciones específicos que, sin embargo, no se pretende que limiten la descripción de los mismos.

Esquema A



Esquema A

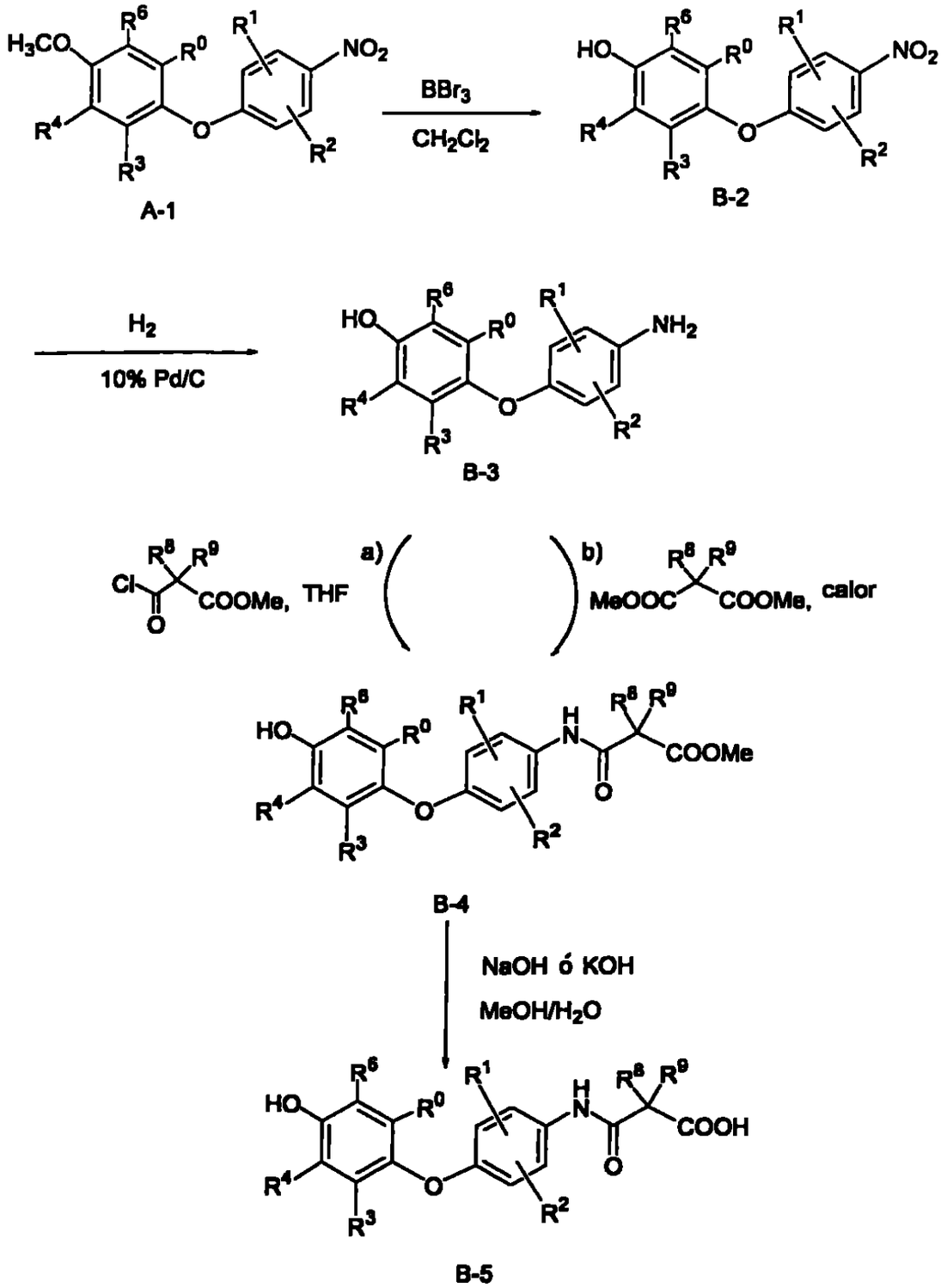
El intermedio difenil-éter A-1, clave para la preparación de los ácidos malonámicos de la presente invención;

puede ser sintetizado de acuerdo con métodos análogos a los conocidos en la técnica. Por ejemplo, el difenil-éter A-1 puede ser preparado copulando el 4-nitrofenol A-1a, en el cual R^1 es metilo y R^2 es metilo, o en el cual R^1 es cloro y R^2 es cloro, que en ambos casos está comercialmente disponible, con el tetrafluoroborato de bis-arilyodonio A-1b, a temperatura ambiente y en un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano, en presencia de un catalizador de cobre tal como bronce de cobre, y de una base adecuada tal como TEA (*J. Med. Chem.*, 38: 695-707, 1995). La preparación del tetrafluoroborato de bis-arilyodonio A-1b puede llevarse a cabo a partir de un anisol apropiado, comercialmente disponible, de acuerdo con el procedimiento descrito en el mencionado *J. Med. Chem.*, 38: 695-707 (1995).

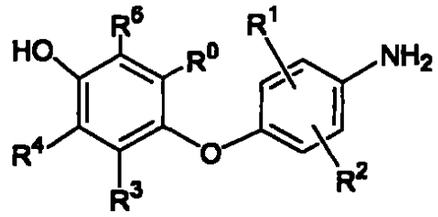
El difenil-éter A-1 puede ser preparado también copulando el fenol A-1c comercialmente disponible, con el 4-halonitrobenceno A-1d comercialmente disponible, por ejemplo 4-yodonitrobenceno (X es I), 4-bromonitrobenceno (X es Br), 4-cloronitrobenceno (X es Cl) ó 4-fluoronitrobenceno (X es F), a 130°C, en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico o t-butóxido potásico, en un disolvente inerte polar tal como DMSO o N-metilpirrolidona.

Una tercera alternativa para la preparación del difenil-éter A-1 es copular al nitrofenol A-1a con el ácido fenilborónico A-1e, que está comercialmente disponible o que puede ser preparado mediante procedimientos de la bibliografía, a temperatura ambiente y en diclorometano, en presencia de acetato de cobre(II) y de una base adecuada, tal como TEA, piridina, o una mezcla de TEA y piridina (*Tetrahedron Lett.*, 39: 2933-2936, 2937-2940 (1998)).

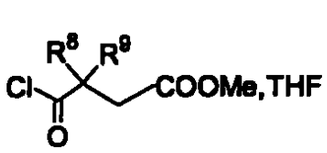
Esquema B

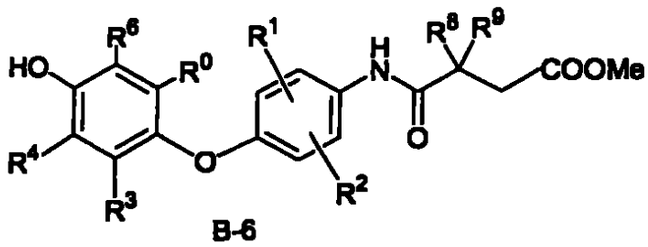

A-1
BBr3
CH2Cl2
B-2
H2
10% Pd/C
B-3
Cl
COOMe, THF
a)
b)
MeOOC
COOMe, calor
B-4
NaOH ó KOH
MeOH/H2O
B-5

Esquema B (continuación)



B-3

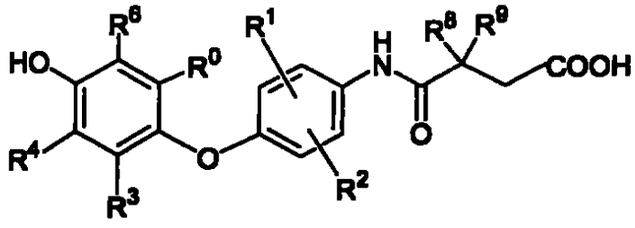




B-6

NaOH ó KOH

$MeOH/H_2O$



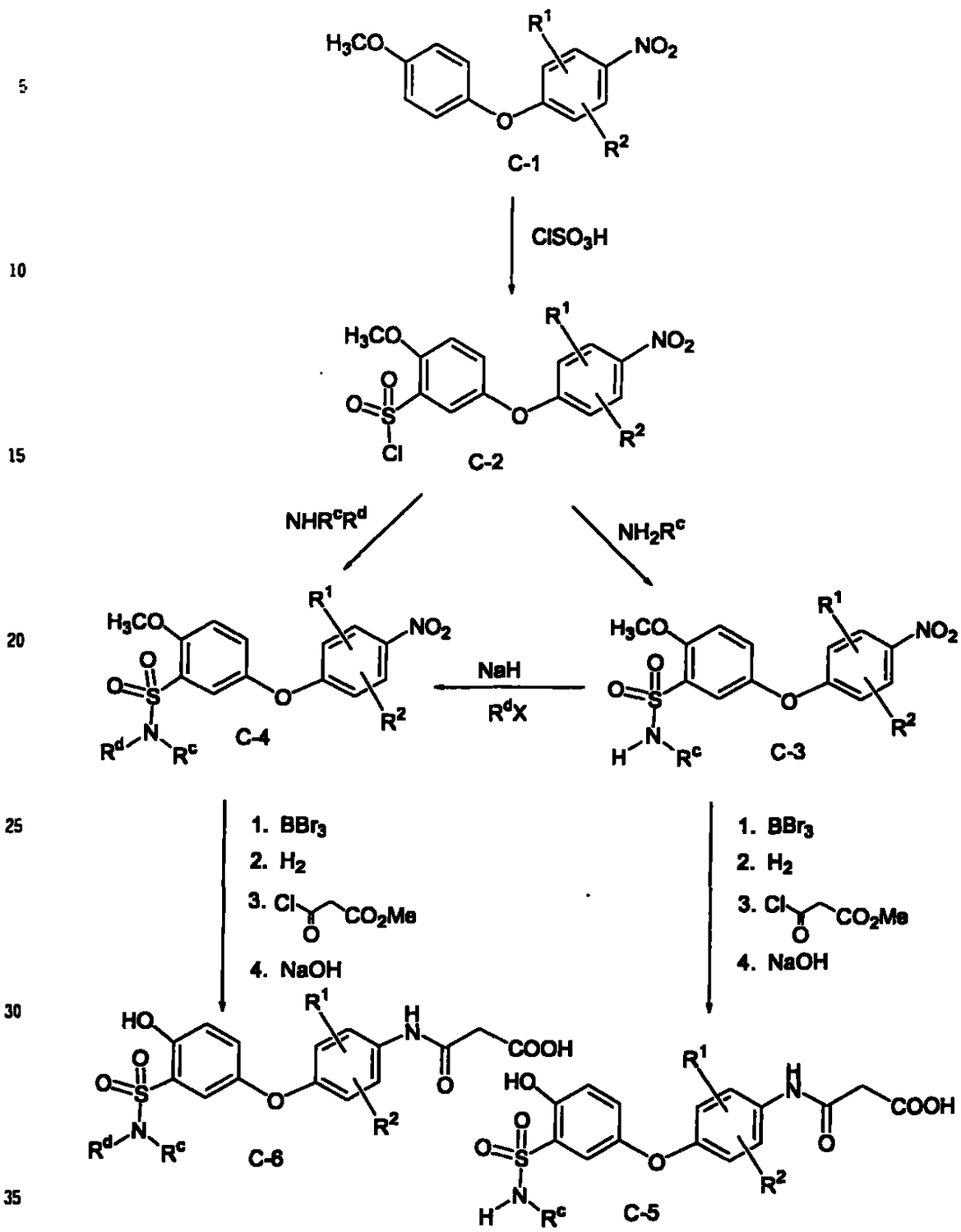
B-7

Esquema B

En el Esquema B se ilustra la preparación de ácidos malonámicos B-5 sustituidos en posición 3', o sin sustituir. La desmetilación de A-1 del Esquema A, empleando un trihaluro de boro adecuado, tal como tricloruro de boro o tribromuro de boro, en un disolvente orgánico adecuado tal como diclorometano o cloroformo, proporciona el fenol B-2. La hidrogenación del nitrofenol B-2 en MeOH ó EtOH en presencia de Pd/C al 10%, proporciona la anilina B-3. La acilación de B-3 con cloruro de malonilo en THF, tal como se muestra en el Paso a), proporciona el éster B-4. De manera alternativa, tal como se muestra en el Paso b), el éster B-4 puede ser preparado calentando la anilina B-3 a ~140°C con malonato de dietilo en exceso. La hidrólisis de B-4 con una base adecuada tal como NaOH ó KOH en solución acuosa de MeOH, a temperatura ambiente, produce los ácidos malonámicos B-5 en los cuales las variables son tales como han sido definidas antes.

Además, la acilación de B-3 con cloruro de succinilo en THF proporciona el éster B-6. La hidrólisis de B-6 con una base adecuada tal como NaOH ó KOH en una solución acuosa de MeOH, a temperatura ambiente, produce los ácidos malonámicos B-7 en los cuales las variables son tales como han sido definidas antes.

Esquema C

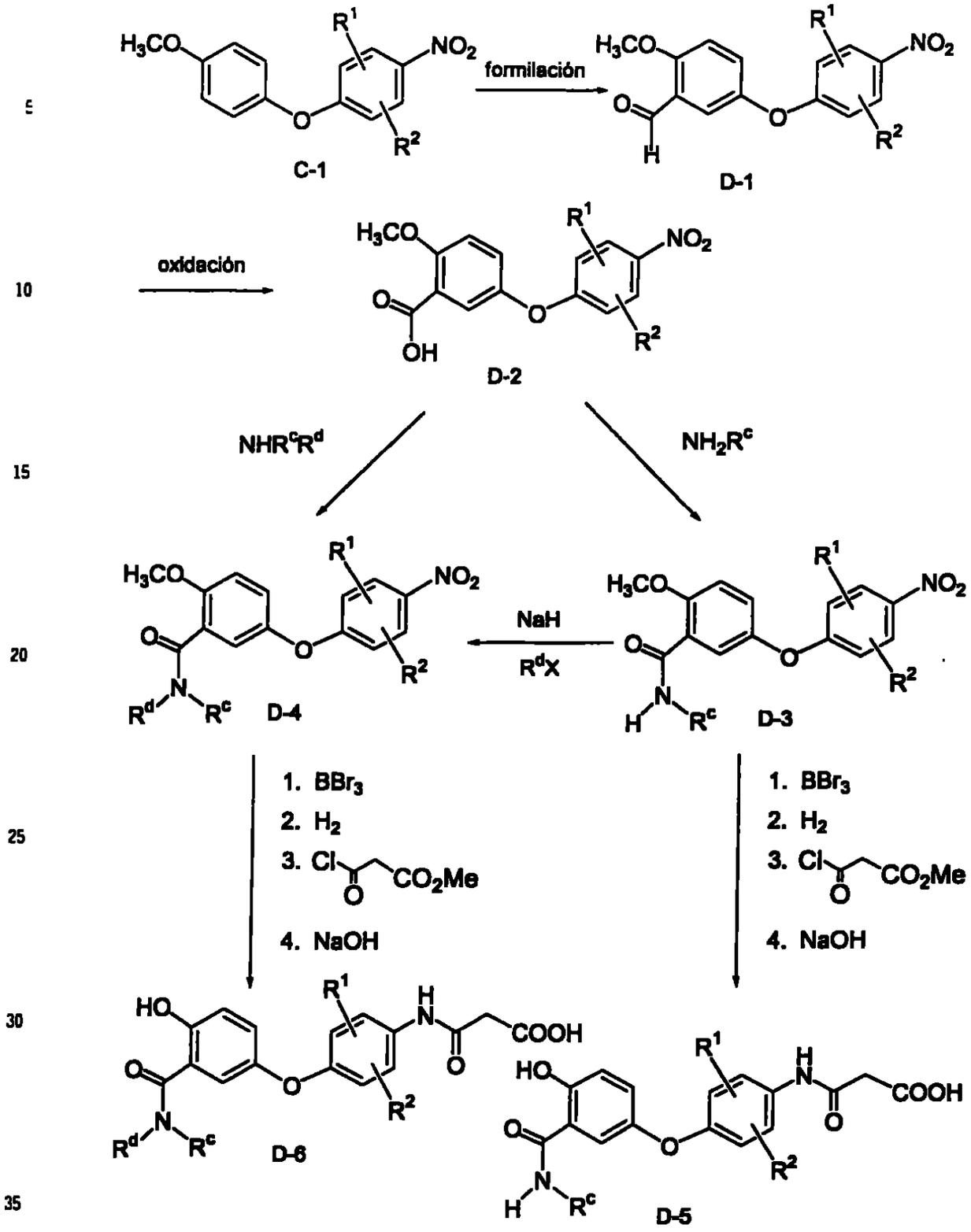

C-1
ClSO3H
C-2
NHRcRd
NH2Rc
NaH
RdX
C-4
C-3
1. BBr3
2. H2
3. ClCO2Me
4. NaOH
C-6
C-5

Esquema C

Las 3'-sulfonamidas de la presente invención son preparadas de la manera que se indica en el esquema C. El tratamiento del compuesto C-1, que es preparado del mismo modo que el compuesto A-1, en el cual R^0, R^3, R^4 y R^6 son cada uno hidrógeno, en el Esquema A, con ácido clorosulfónico tal cual, a una temperatura desde 0°C hasta la temperatura ambiente, proporciona el compuesto 3'-clorosulfonilado C-2. Se hace reaccionar el compuesto C-2 con una amina primaria en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, THF, MeOH, EtOH o acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como TEA o diisopropiletilamina, para proporcionar el compuesto C-3. De manera similar, el compuesto C-4 puede ser preparado haciendo reaccionar C-2 con una amina secundaria en condiciones similares. De manera alternativa, el compuesto C-4 puede ser preparado mediante alquilación del compuesto C-3 empleando un agente alquilante adecuado, tal como un haluro de alquilo R^dX en el cual X es halógeno, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente orgánico tal como THF.

El compuesto C-3 es desmetilado empleando tribromuro de boro en cloroformo. El fenol desmetilado es convertido a continuación en el ácido malonámico C-5, en el cual las variables son tales como han sido definidas antes, por medio de hidrogenación, acilación e hidrólisis básica mediante procedimientos análogos a los descritos en el Esquema B. De manera similar, el ácido malonámico C-6, en el cual las variables son tales como han sido definidas antes, puede ser preparado a partir del nitrocompuesto C-4 mediante desmetilación, hidrogenación, acilación e hidrólisis alcalina, mediante procedimientos análogos a los descritos en el Esquema B.

Esquema D


formilación
oxidación
NHR^cR^d
NH2R^c
NaH
R^dX
1. BBr3
2. H2
3. Cl CO2Me
O
4. NaOH
C-1
D-1
D-2
D-3
D-4
D-5
D-6

Esquema D

La formación de 3'-carboxamidas de la presente invención se lleva a cabo de la manera descrita en el Esquema D. El tratamiento de C-1 del Esquema C con hexametilentetramina a 65°C en TFA proporciona el 3'-aldehído D-1. La oxidación de D-1 proporciona el ácido carboxílico D-2. Los métodos de oxidación preferidos incluyen la oxidación de Jones (ácido crómico/ácido sulfúrico acuoso) y los que emplean clorito de sodio ($NaClO_2$, KH_2PO_4, 2-metil-2-buteno, t-butanol en THF). El ácido carboxílico D-2 puede ser convertido en la carboxamida D-3 ó D-4 de acuerdo con métodos análogos a los conocidos en la técnica. Por ejemplo, el empleo de un cloruro de ácido o anhídrido mixto de D-2 con una amina primaria en un disolvente aprótico secado, adecuado, tal como diclorometano, THF, DME o DEE, en presencia de una base tal como TEA, dimetilaminopiridina o piridina, proporciona el compuesto D-3. De manera similar, el compuesto D-4 puede ser preparado a partir del ácido carboxílico D-2 con una amina secundaria en condiciones similares.

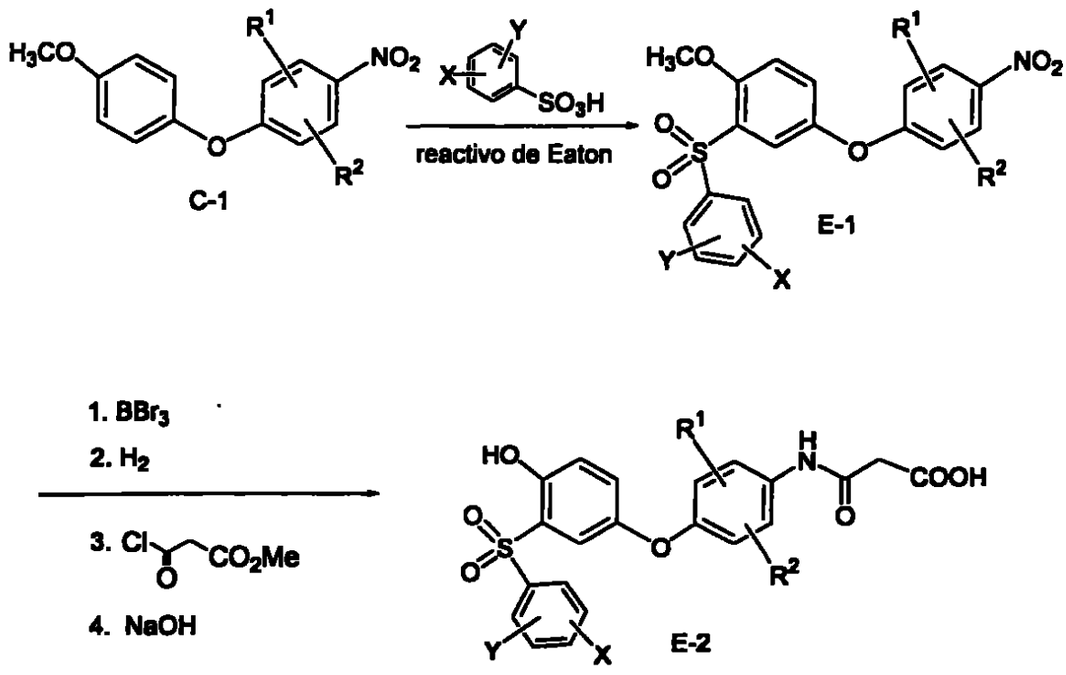
Por otra parte, se puede hacer reaccionar el ácido carboxílico D-2 con N-hidroxisuccinimida, diciclohexilcarbodiimida, y una amina primaria o secundaria, en presencia de una base adecuada tal como TEA, en 1,2-dimetoxietano, para proporcionar la carboxamida D-3 ó D-4, respectivamente. De manera alternativa, se puede convertir el compuesto D-3 en el compuesto D-4 mediante alquilación empleando un agente alquilante adecuado, tal como un haluro de alquilo R^dX en donde X es halógeno, en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF.

El compuesto D-3 es convertido en el ácido malonámico D-5, en el cual las variables son tales como han sido definidas antes, mediante desmetilación, hidrogenación, acilación e hidrólisis básica por procedimientos análogos a los descritos en el esquema B. De manera similar, el compues-

to D-6, en el cual las variables son tales como han sido definidas antes, es preparado a partir del compuesto D-4 mediante desmetilación, hidrogenación, acilación e hidrólisis básica por procedimientos análogos a los descritos en el Esquema B.

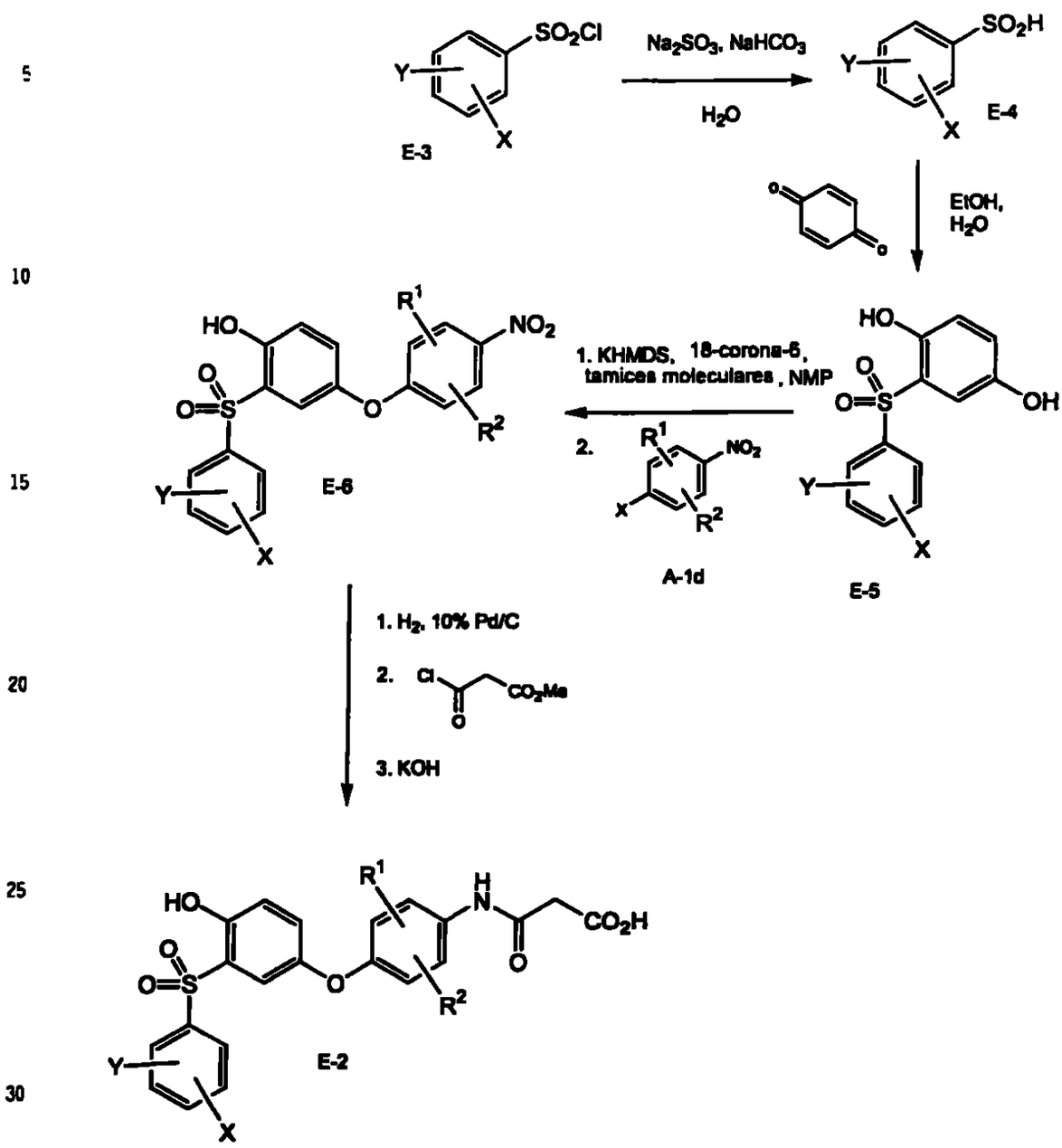
Esquema E

Esquema de síntesis 1



Esquema E (continuación)

Esquema de síntesis 7

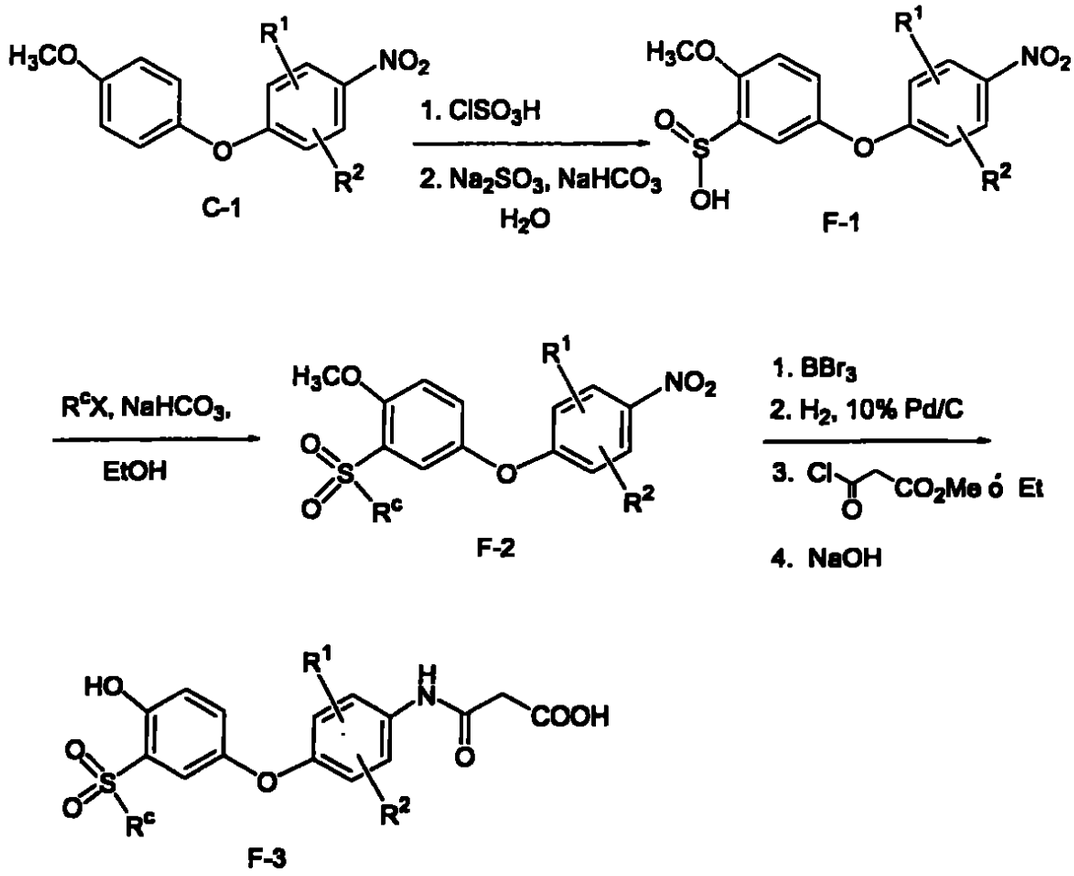


Esquema E

En los Esquemas de síntesis 1 y 2, tal como se muestra en el Esquema E, se bosqueja la preparación de 3'-arilsulfonas de la presente invención. En el Esquemas de síntesis 1, el tratamiento de C-1 del Esquema C con ácido arilsulfónico o cloruro de arilsulfonilo en presencia de un agente deshidratante, preferentemente P_2O_5 en ácido metanosulfónico (reactivo de Eaton) o ácido polifosfórico a ~110°C, proporciona la sulfona E-1 en la cual X e Y son sustituyentes en el anillo de fenilo. El nitrocompuesto E-1 puede ser convertido en el ácido malonámico E-2, en el cual las variables son tales como han sido definidas antes, mediante desmetilación, hidrogenación, acilación e hidrólisis por procedimientos análogos a los descritos en el Esquema B.

De manera alternativa, las 3'-arilsulfonas de la presente invención pueden ser preparadas preferentemente tal como se detalla en el Esquema de síntesis 2. La reducción del cloruro de arilsulfonilo E-3, comercialmente disponible, con sulfito sódico en H_2O en presencia de una base, tal como bicarbonato sódico o NaOH, proporciona el ácido arilsulfínico E-4. La adición de E-4 a benzoquinona en una mezcla de etanol y agua proporciona la dihidroxiaril-arilsulfona E-5. La arilación selectiva de la dihidroxiaril-arilsulfona E-5 puede ser conseguida por reacción con un 4-halonitrobenceno A-1d del Esquema A, tras tratamiento con bis(trimetilsilil)amida de potasio en N-metilpirrolidona, en presencia de 18-corona-6 y tamices moleculares, para proporcionar el hidroxi-nitrocompuesto E-6. El hidroxi-nitrocompuesto E-6 puede ser convertido en el ácido malonámico E-2 mediante hidrogenación, acilación e hidrólisis de una manera análoga a la descrita en el Esquema B.

Esquema F

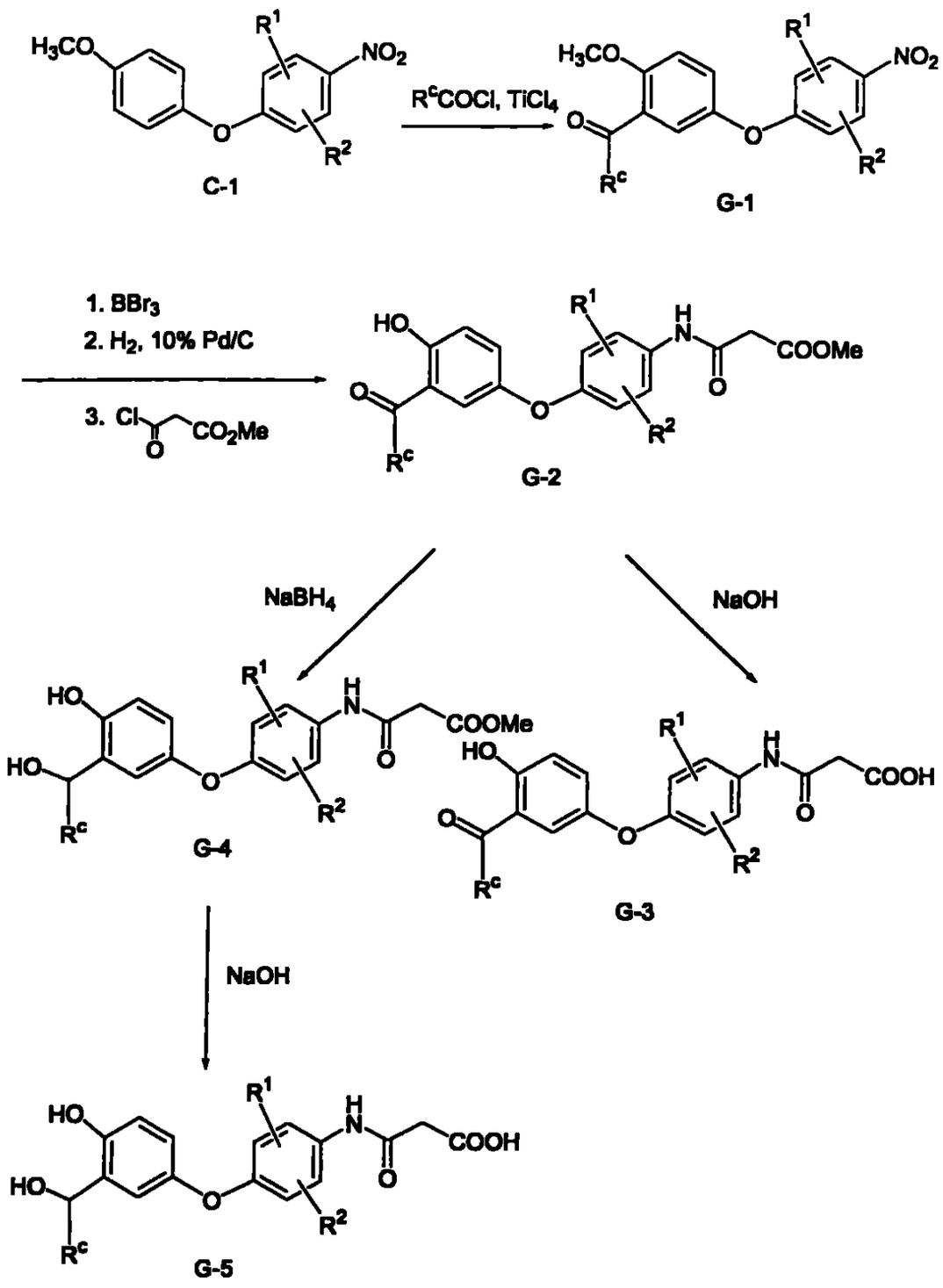


Esquema F

En el Esquema F se ilustra la preparación de 3'-alquilsulfonas de la presente invención. Se hace reaccionar con ácido clorosulfónico el compuesto C-1 del Esquema C, para proporcionar el compuesto 3'-clorosulfonilado, que es representado como compuesto C-2 en el Esquema C. Este compuesto 3-clorosulfonilado es reducido con sulfito sódico en H_2O, en presencia de una base tal como bicarbonato sódico o NaOH, para proporcionar el ácido sulfínico F-1. La alquilación del ácido sulfínico F-1 con un haluro de alquilo R^cX, en el cual X es halógeno, en presencia de una base tal como

bicarbonato sódico, NaOH, hidruro sódico, metóxido sódico o t-butóxido potásico, proporciona la alquilsulfona F-2 en la cual R^c es alquilo. El nitrocompuesto F-2 puede ser convertido en el ácido malonámico F-3, en el cual R^c es alquilo y las otras variables son tales como han sido definidas antes, mediante desmetilación, hidrogenación, acilación e hidrólisis mediante procedimientos análogos a los descritos en el Esquema B. La reducción puede efectuarse también empleando $SnCl_2$ como agente reductor, en etanol.

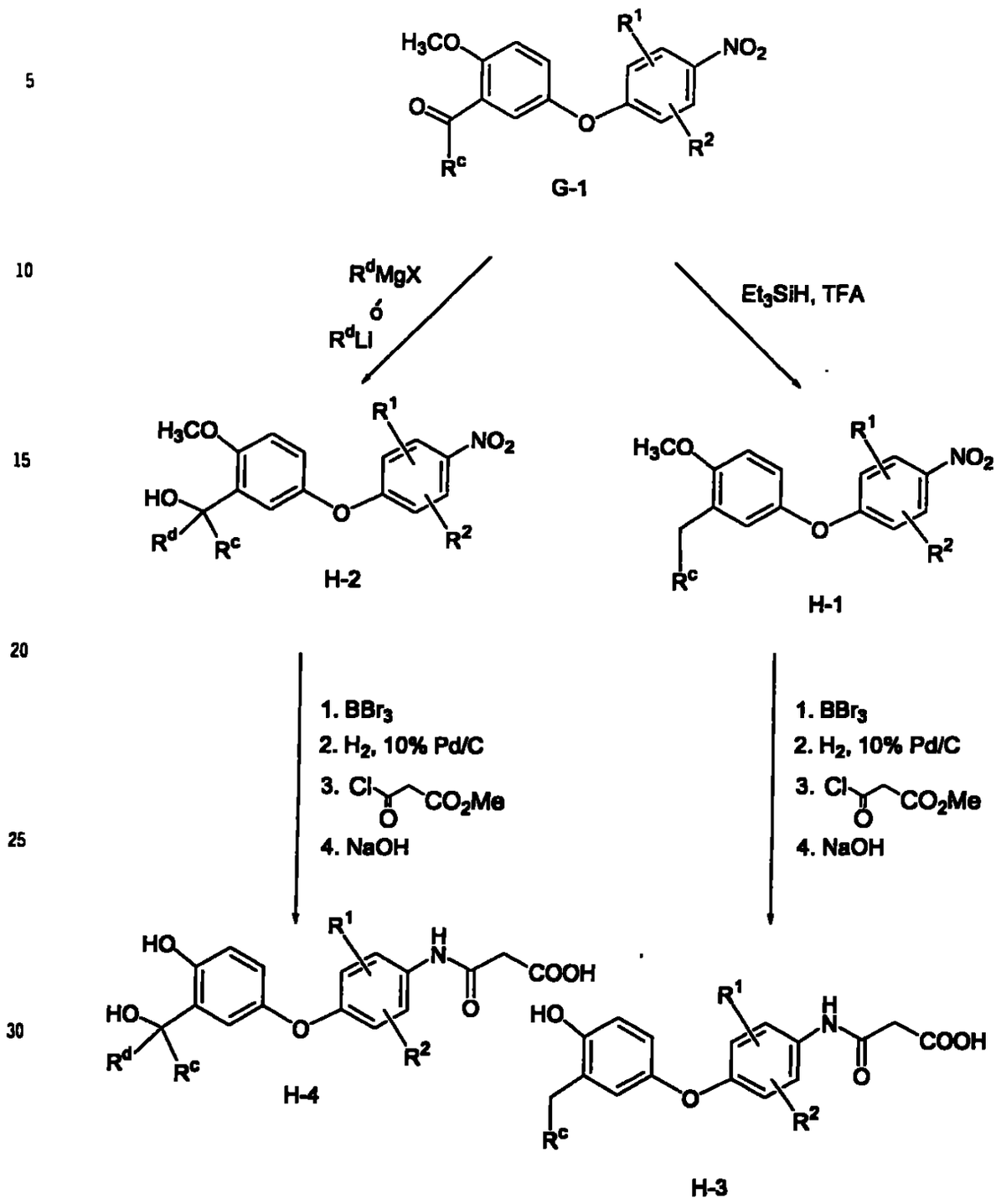
Esquema G


H3CO
R1
NO2
R2
C-1
RcCOCl, TiCl4
G-1
1. BBr3
2. H2, 10% Pd/C
3. Cl
CO2Me
HO
H
N
COOMe
G-2
NaBH4
NaOH
G-4
G-3
COOH
NaOH
G-5

Esquema G

Los derivados 3'-ceto y 3'-hidroxi de la presente invención se preparan tal como se muestra en el Esquema G. La acilación de Friedel-Crafts, catalizada por tetracloruro de titanio, de C-1 del Esquema C con cloruro de ácido en diclorometano a temperatura ambiente, produce G-1, en el cual R^c es tal como ha sido definido antes. El éster de ácido malonámico G-2, en el cual las variables son tales como han sido definidas antes, es preparado a partir del nitrocompuesto G-1 mediante desmetilación, hidrogenación y acilación por procedimientos análogos a los descritos en el esquema B. La hidrólisis alcalina de G-2 con una base adecuada tal como NaOH proporciona el ácido malonámico G-3 en el cual las variables son tales como han sido definidas antes. La reducción de G-2 con borohidruro de sodio en MeOH proporciona el alcohol G-4 en el cual las variables son tales como han sido definidas antes. Esta reducción puede ser llevada a cabo también mediante hidrogenación empleando catalizador de níquel Raney. La hidrólisis alcalina de G-4 con una base adecuada tal como NaOH, proporciona el ácido G-5 en el cual las variables son tales como han sido definidas antes.

Esquema H

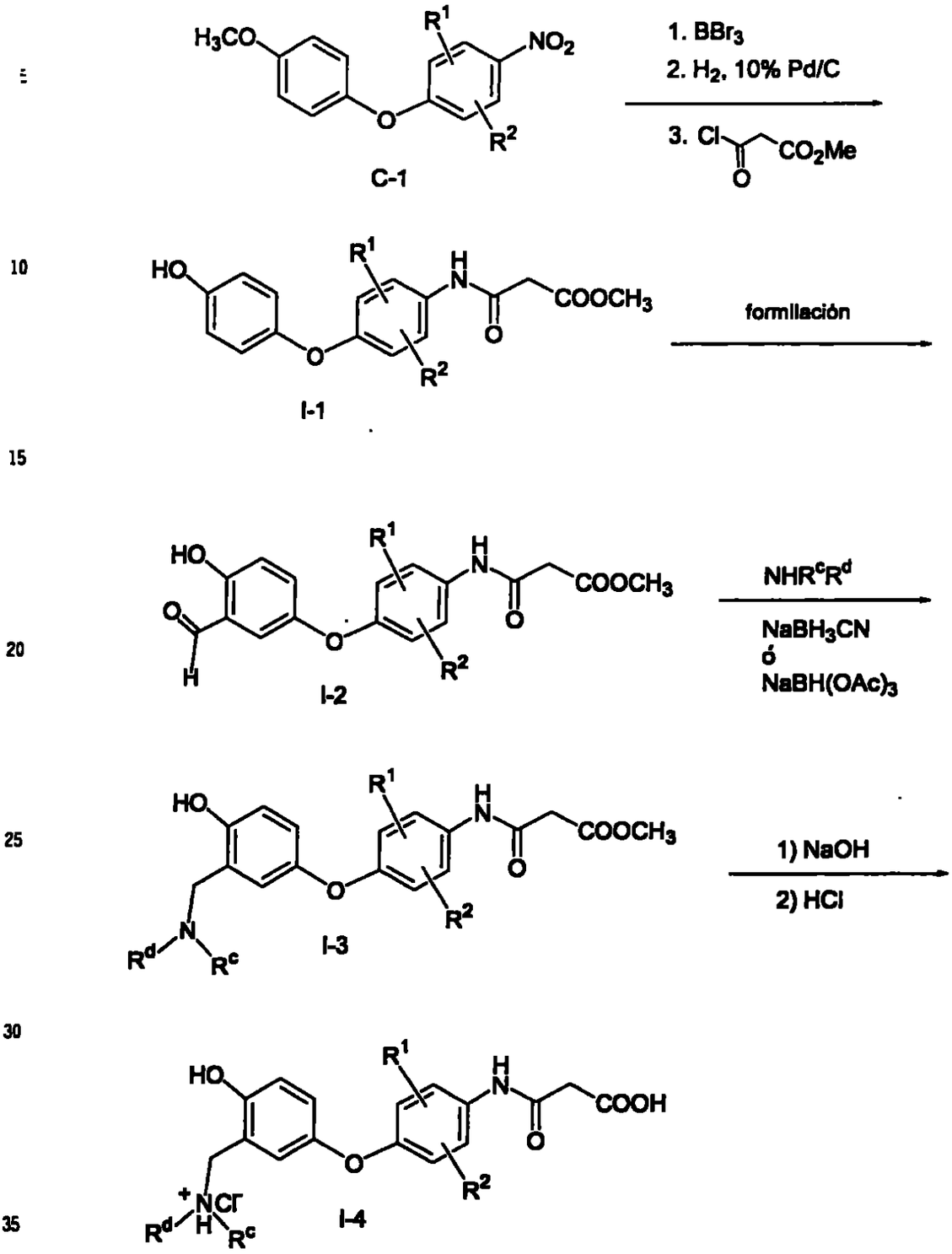

G-1
R^dMgX
ó
R^dLi
Et3SiH, TFA
H-2
H-1
1. BBr3
2. H2, 10% Pd/C
3. Cl CO2Me
4. NaOH
1. BBr3
2. H2, 10% Pd/C
3. Cl CO2Me
4. NaOH
H-4
H-3

Esquema H

La formación de alcoholes 3'-terciarios y derivados de 3'-metileno se lleva a cabo tal como se describe en el esquema H. La reducción completa del grupo carbonilo cetónico de G-1 del Esquema G, en el cual R^c es tal como ha sido definido antes, con trietilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano, proporciona el compuesto H-1. El ácido malonámico H-3, en el cual las variables son tales como han sido definidas antes, puede ser preparado a partir de H-1 mediante desmetilación, hidrogenación, acilación e hidrólisis por procedimientos análogos a los descritos en el Esquema B.

Se hace reaccionar la cetona G-1 del Esquema G con un reactivo de Grignard o un compuesto organolítico, en el cual R^d es tal como ha sido definido antes, en un disolvente aprótico tal como dietiléter o THF, para proporcionar el alcohol H-2. El nitrocompuesto H-2 es convertido en el ácido malonámico H-4, en el cual las variables son tales como han sido definidas antes, mediante desmetilación, hidrogenación, acilación e hidrólisis por procedimientos análogos a los descritos en el Esquema B.

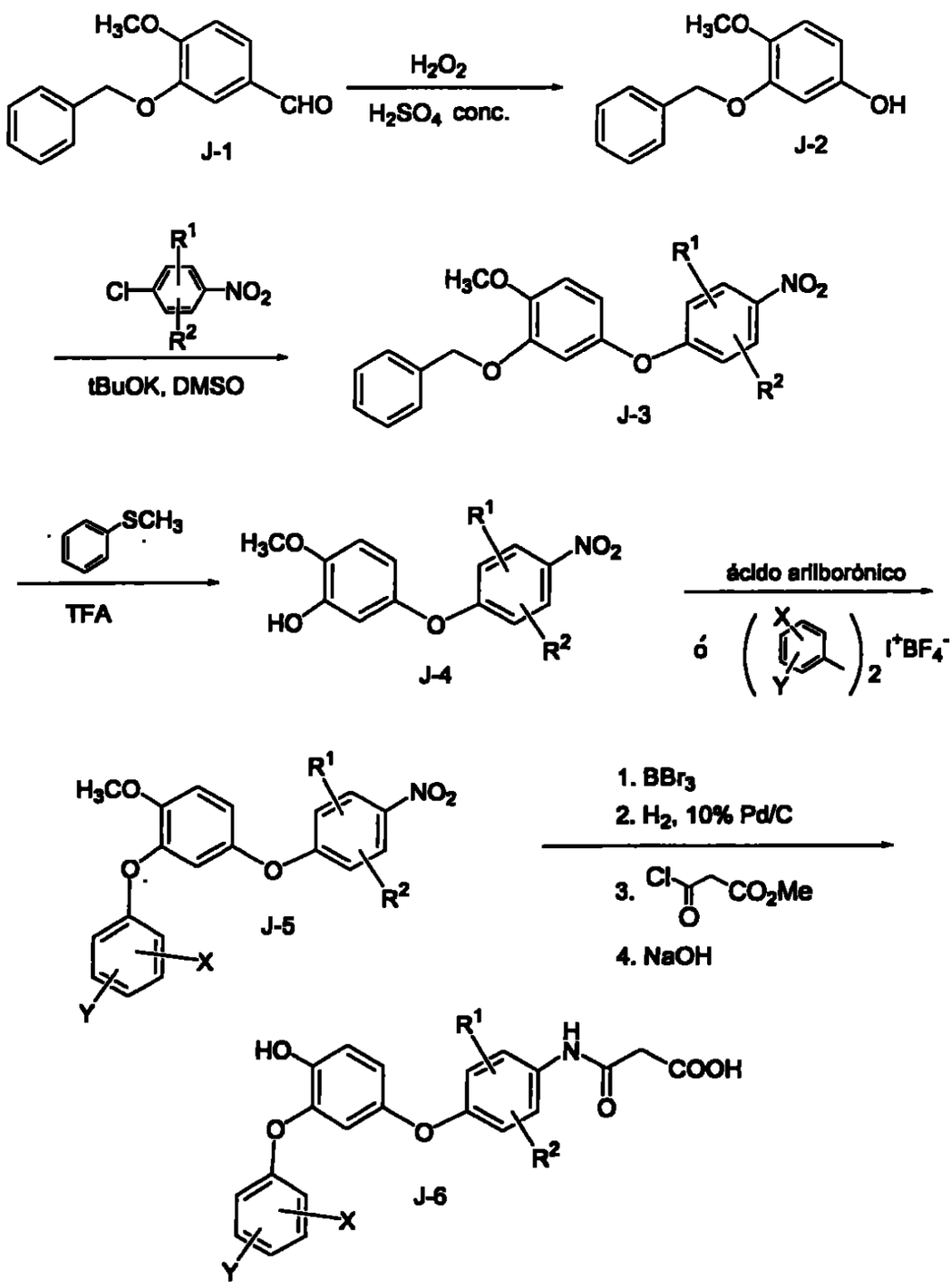
Esquema I


H3CO
R1
NO2
O
R2
C-1
1. BBr3
2. H2, 10% Pd/C
3. Cl
CO2Me
O
HO
R1
H
N
COOCH3
O
O
R2
I-1
formilación
HO
R1
H
N
COOCH3
O
O
H
O
R2
I-2
NHRcRd
NaBH3CN
ó
NaBH(OAc)3
HO
R1
H
N
COOCH3
O
O
R2
N
Rd
Rc
I-3
1) NaOH
2) HCl
HO
R1
H
N
COOH
O
O
R2
+
NCl-
H
Rd
Rc
I-4

Esquema I

En el Esquema I se bosqueja la preparación de derivados de 3'-metilamino de la presente invención. El compuesto C-1 del Esquema C puede ser convertido en el éster de ácido malonámico I-1 mediante desmetilación, hidrogenación y acilación por procedimientos análogos a los descritos en el Esquema B. La formilación de I-1 con hexametilentetramina a 65°C en TFA proporciona el 3'-aldehído I-2. El aldehído I-2 puede ser convertido en el derivado de metilamino I-3, en el cual las variables son tales como han sido definidas antes, por métodos conocidos en la técnica. Un método preferido utiliza la aminación reductora. Por ejemplo, se puede llevar a cabo la aminación reductora mediante la reacción del aldehído I-2 con una amina, en la cual R^c y R^d son tales como han sido definidos antes, y un agente reductor, en un disolvente adecuado y en presencia de tamices moleculares de 3Å. Los agentes reductores preferidos son cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y borohidruro de sodio. Los disolventes orgánicos preferidos incluyen EtOH, MeOH y 1,2-dicloroetano. La hidrólisis de I-3 con una base adecuada tal como NaOH proporciona, al acidificar, la sal de HCl I-4, en la cual las variables son tales como han sido definidas antes.

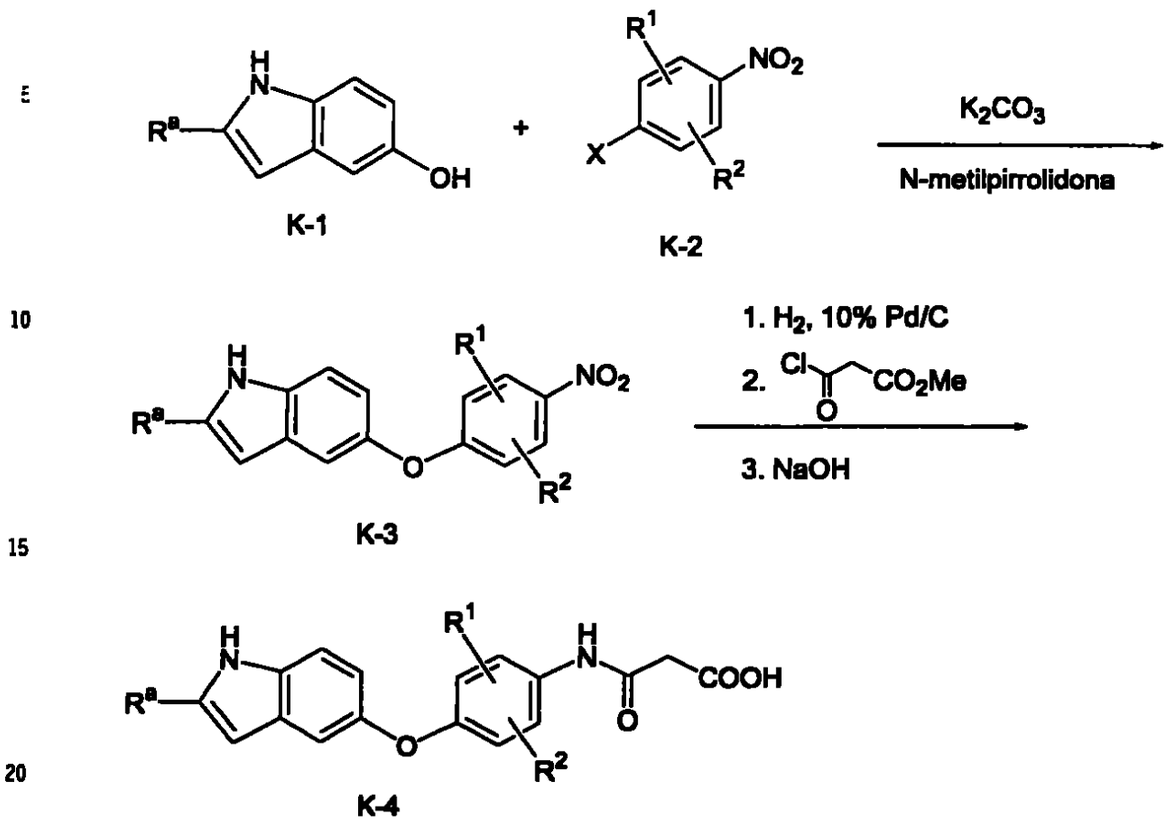
Esquema J


H3CO
CHO
J-1
H2O2
H2SO4 conc.
OH
J-2
R1
Cl
NO2
R2
tBuOK, DMSO
J-3
SCH3
TFA
HO
J-4
ácido arilborónico
ó
I+BF4-
1. BBr3
2. H2, 10% Pd/C
3.
CO2Me
4. NaOH
J-5
J-6
COOH

Esquema J

Se preparan 3'-ariléteres tal como se muestra en el Esquema J. El compuesto J-1, comercialmente disponible, es hecho reaccionar con peróxido de hidrógeno en MeOH, seguido de la adición de H_2SO_4 concentrado, para proporcionar el fenol J-2. Se copula el fenol J-2 con 4-cloronitrobenceno en DMSO, en presencia de t-butóxido de potasio, para proporcionar el éter de copulación J-3. La desbencilación de J-3 con tioanisol en TFA a temperatura ambiente produce el compuesto de 3'-hidroxi J-4. La conversión de J-4 en el ariléter J-5 puede ser llevada a cabo copulando J-4 con un ácido arilborónico en presencia de acetato de cobre(II) y una base adecuada tal como TEA, piridina o una mezcla de TEA y piridina en diclorometano. De manera alternativa, se puede obtener el ariléter J-5 copulando J-4 con tetrafluoroborato de arilyodonio en presencia de bronce de cobre y TEA en diclorometano. El ácido malonámico J-6, en el cual X e Y son sustituyentes en el anillo de fenilo y las otras variables son tales como han sido definidas antes, es preparado a partir del nitrocompuesto J-5 mediante desmetilación, hidrogenación, acilación e hidrólisis por procedimientos análogos a los descritos en el Esquema B.

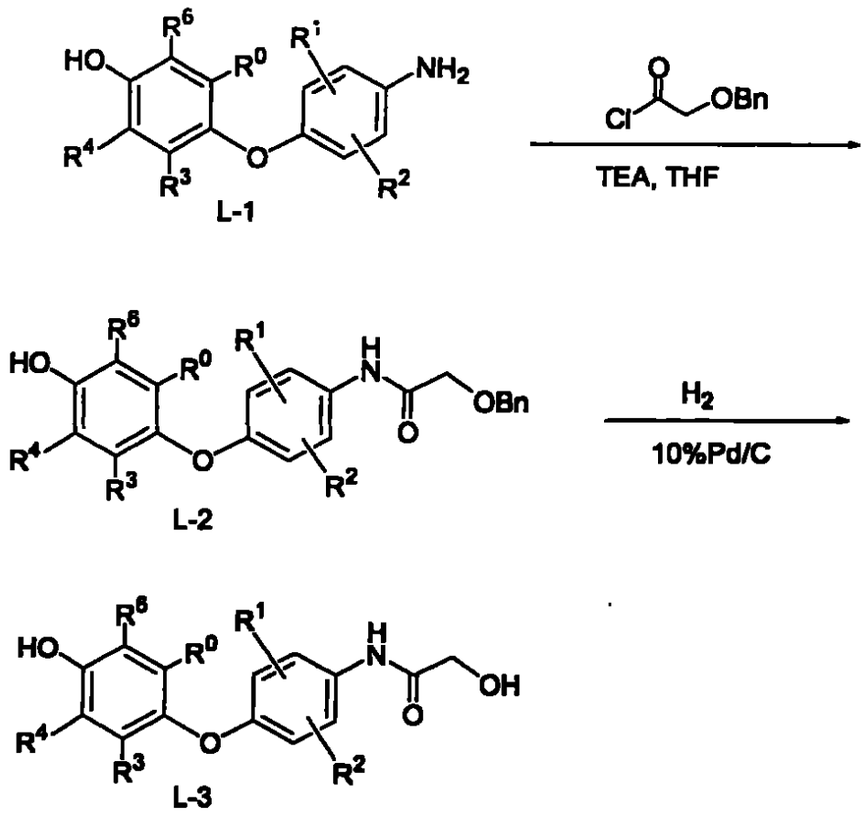
Esquema K



Esquema K

En el Esquema K se ilustra la preparación de análogos de indol. El compuesto de éter K-3 puede ser preparado copulando el compuesto K-1, comercialmente disponible, con el p-halonitrobenceno K-2 comercialmente disponible (también A-1d en el Esquema A), por ejemplo 4-yodonitrobenceno, en N-metilpirrolidona, a 125°C y en presencia de carbonato de potasio. A continuación se convierte el nitrocompuesto K-3 en el ácido malonámico K-4, en el cual las variables son tales como han sido definidas antes, mediante hidrogenación, acilación e hidrólisis por procedimientos análogos a los descritos en el esquema B.

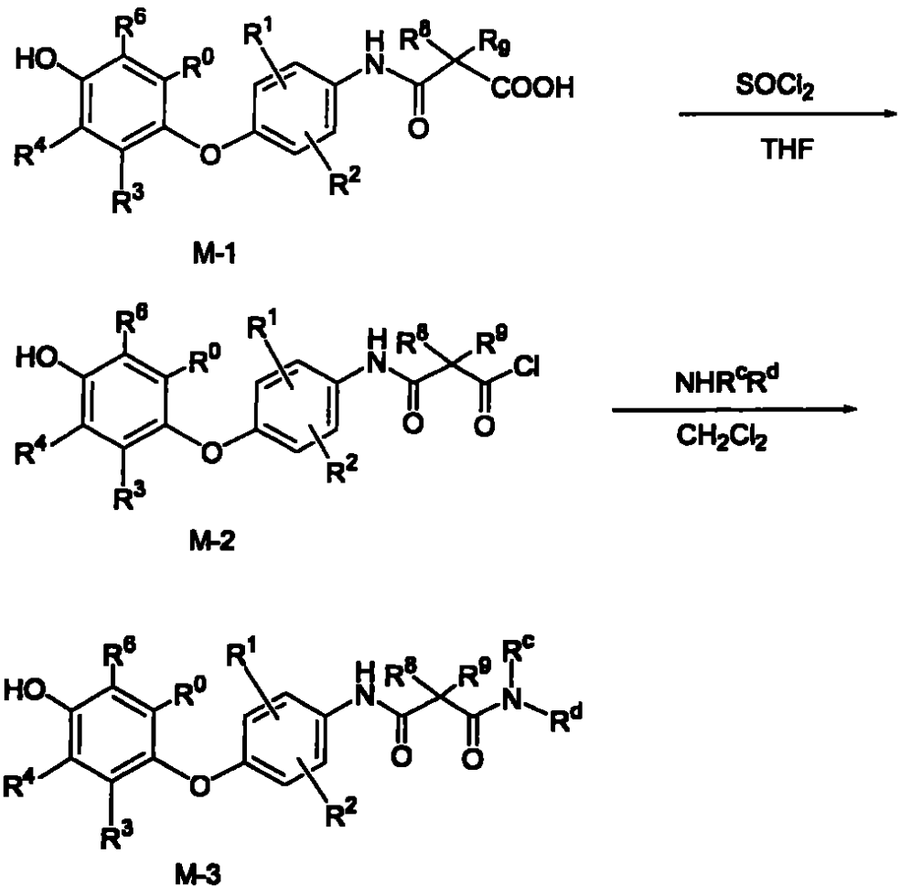
Esquema L



Esquema L

En el Esquema L se bosqueja la preparación de la 2-hidroxiacetamida en C-1. La acilación de la anilina L-1, preparada tal como se ha descrito en el Esquema B, con cloruro de benciloxiacetilo en THF, en presencia de TEA, proporciona la benciloxiacetamida L-2. La hidrogenación de L-2 en presencia de Pd/C al 10% proporciona el producto desbencilado L-3 en el cual las variables son tales como han sido definidas antes.

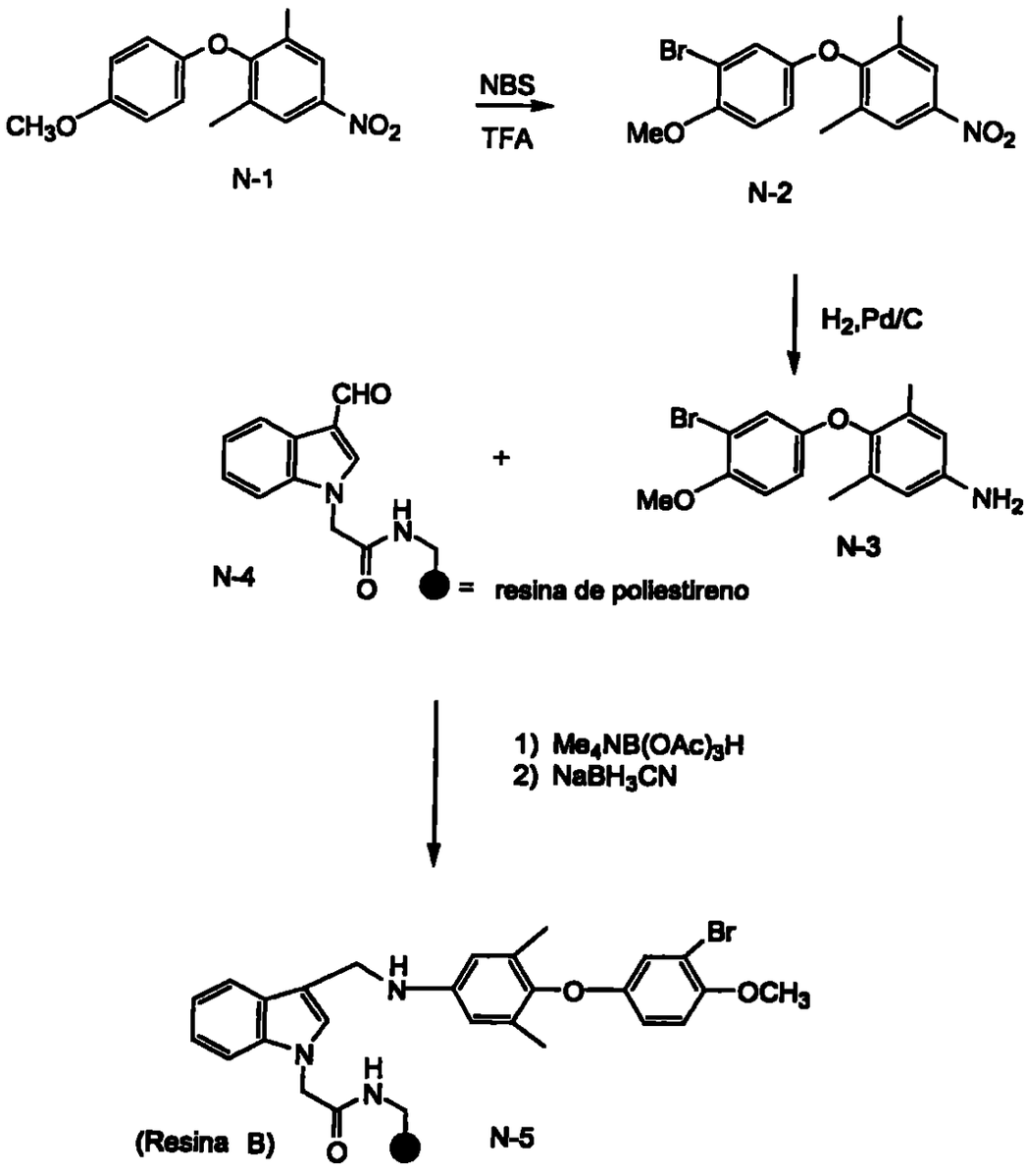
Esquema M



Esquema M

La formación de malonamidas en C-1 se lleva a cabo tal como se describe en el esquema M. El tratamiento del ácido M-1, preparado tal como ha sido descrito en el Esquema B anterior, con cloruro de tionilo en THF, proporciona el cloruro de ácido M-2. Se hace reaccionar el cloruro de ácido M-2 con una amina en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno, para proporcionar la malonamida M-3, en la cual las variables son tales como han sido definidas antes.

Esquema N

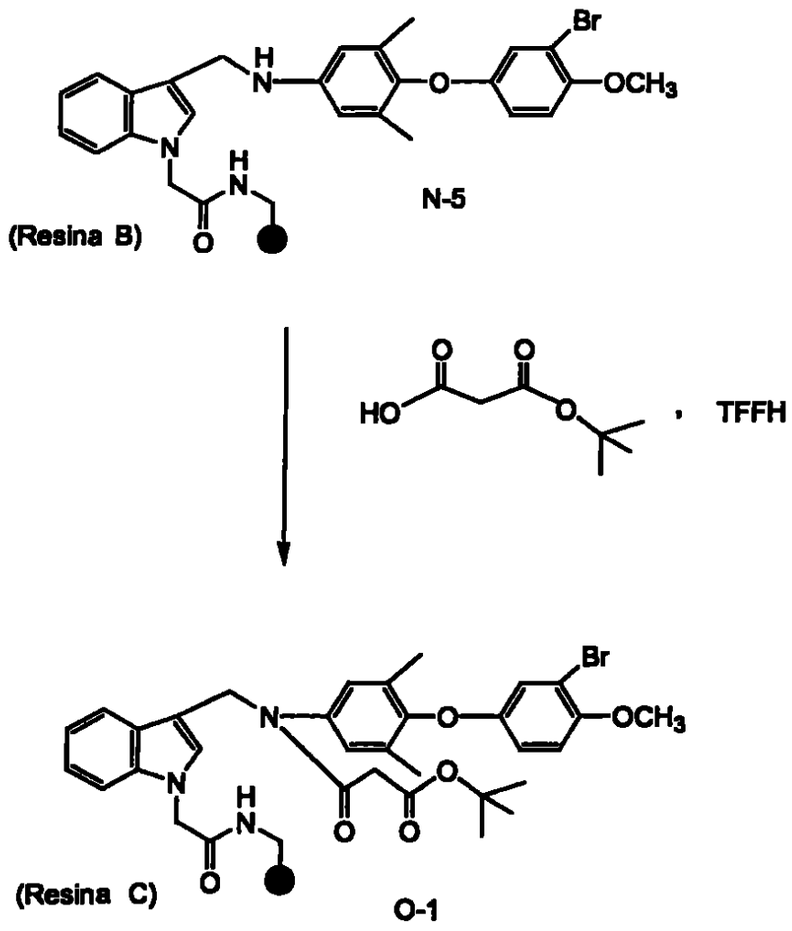


Esquema N

El compuesto N-1, preparado tal como se ha descrito en el Esquema A, es bromado para proporcionar el compuesto N-2, empleando por ejemplo N-bromosuccinimida y ácido trifluoro-

acético en cloroformo a reflujo. Se reduce el compuesto N-2 a la correspondiente anilina N-3 empleando, por ejemplo, hidrogenación catalítica (catalizador de paladio/carbono en acetato de etilo). Se une el compuesto N-3 a un arilaldehído fijado a una resina tal como una resina de indol N-4, empleando, por ejemplo, condiciones de aminación reductora, por ejemplo triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio y cianoborohidruro de sodio en dicloroetano y metanol, para proporcionar la anilina fijada a resina N-5 (Resina B).

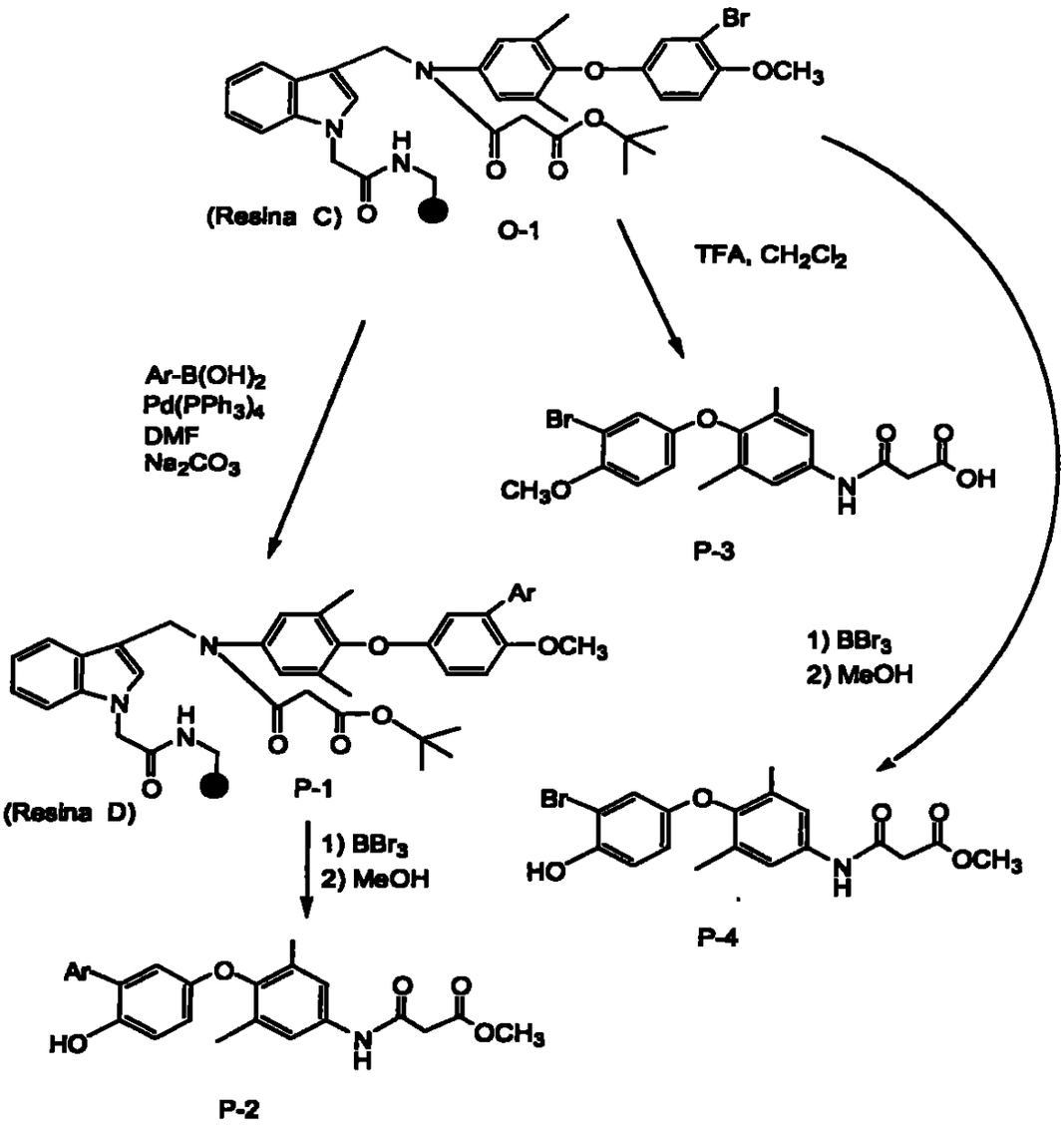
Esquema O



Esquema O

Se copula la resina funcionalizada N-5 (Resina B) a un ácido carboxílico, por ejemplo monomalonato de t-butilo, utilizando un agente copulante adecuado tal como hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio, en presencia de una base adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina, para proporcionar la amida fijada a resina O-1 (Resina C).

Esquema P

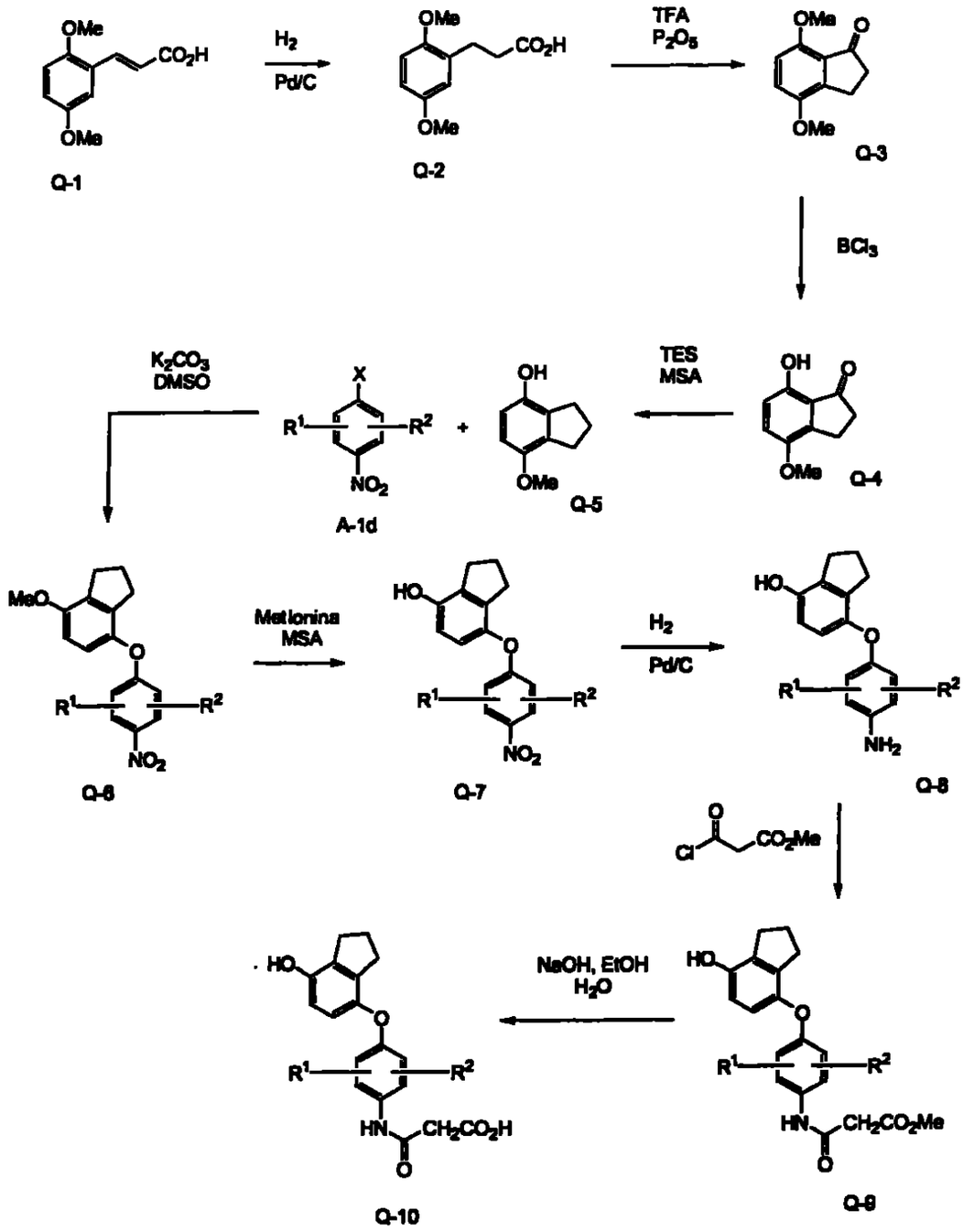


Esquema P

Se copula la resina funcionalizada O-1 (Resina C) a un ácido organoborónico, tal como ácido 4-metoxifenilborónico, en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base, tal como carbonato sódico acuoso, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF o 1,2-dicloroetano, para proporcionar la amida fijada a resina P-1 (Resina D), en la cual arilo es fenilo opcionalmente sustituido. La amida fijada a resina P-1 (Resina D) es desmetilada y escindida de la resina empleando un trihaluro de boro adecuado, por ejemplo tricloruro de boro o tribromuro de boro, en un disolvente orgánico adecuado, tal como 1,2--dicloroetano o 1,2-diclorometano, y es esterificada a continuación empleando metanol acuoso, para proporcionar el compuesto P-2, en el cual arilo es fenilo opcionalmente sustituido. La resina O-1 (Resina C) es escindida con ácido trifluoroacético en diclorometano para proporcionar el ácido malonámico P-3.

La resina funcionalizada O-1 (Resina C) es desmetilada y escindida de la resina empleando un trihaluro de boro adecuado, por ejemplo tricloruro de boro o tribromuro de boro, en un disolvente orgánico adecuado, tal como 1,2-dicloroetano o 1,2-diclorometano, y esterificada a continuación empleando metanol acuoso, para proporcionar el compuesto P-4.

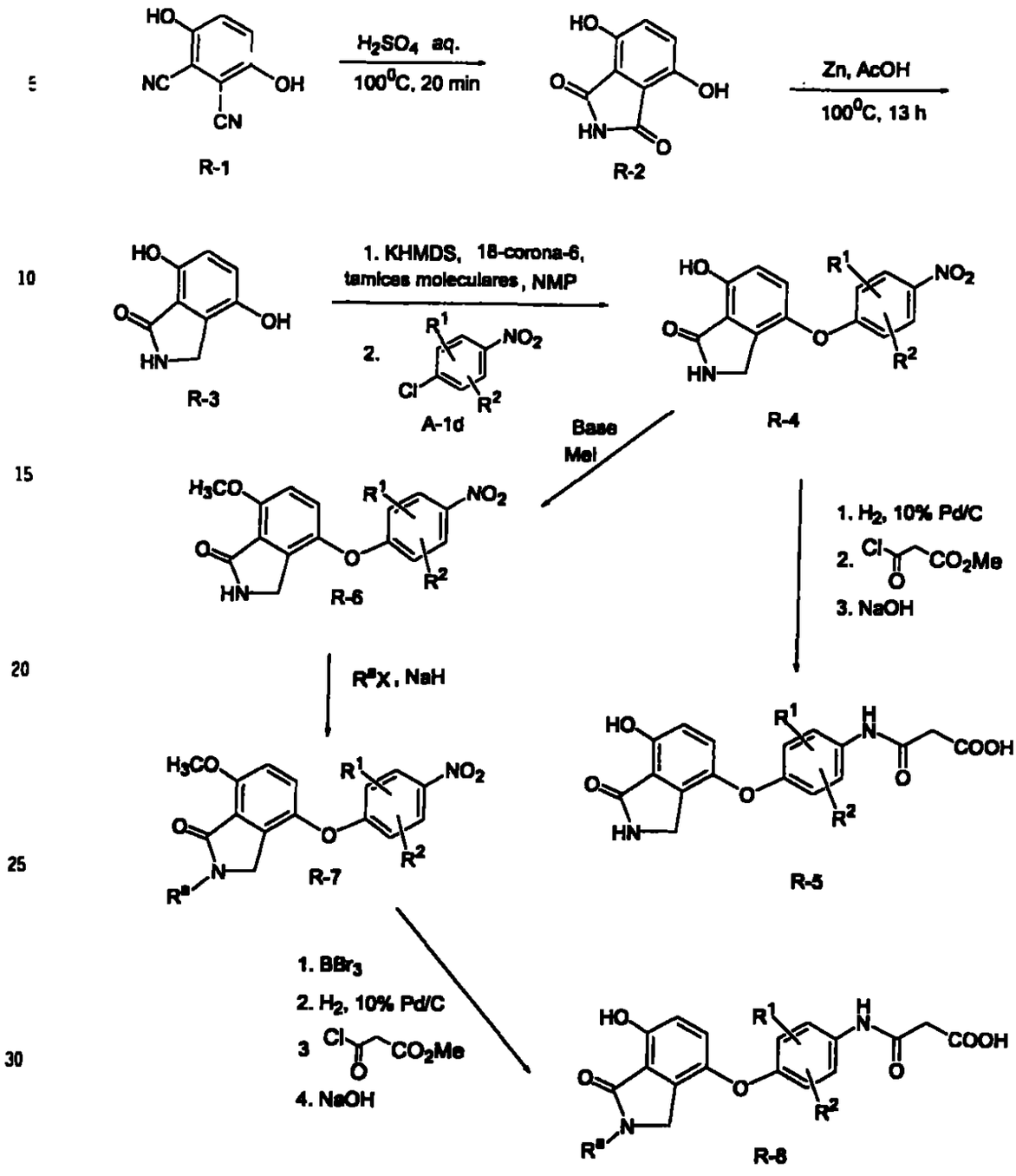
Esquema Q


OMe
CO2H
OMe
Q-1
H2
Pd/C
OMe
CO2H
OMe
Q-2
TFA
P2O5
OMe
O
OMe
Q-3
BCl3
OH
O
OMe
Q-4
TES
MSA
OH
OMe
Q-5
X
R1
R2
NO2
A-1d
K2CO3
DMSO
MeO
R1
R2
NO2
Q-6
Metionina
MSA
HO
R1
R2
NO2
Q-7
H2
Pd/C
HO
R1
R2
NH2
Q-8
Cl
O
CO2Me
HO
R1
R2
HN
CH2CO2Me
O
Q-9
NaOH, EtOH
H2O
HO
R1
R2
HN
CH2CO2H
O
Q-10

Esquema Q

En el Esquema Q se muestra la preparación del ácido indano-malonámico Q-10. La hidrogenación del ácido 2,5-dimetoxicinámico Q-1, comercialmente disponible, proporciona el ácido propiónico Q-2. El tratamiento de Q-2 con P_2O_5 en TFA proporciona la indanona Q-3. La desmetilación selectiva de Q-3 con BCl_3 en CH_2Cl_2 produce el fenol Q-4. La reducción del compuesto Q-4 con trietilsilano en presencia de ácido metanosulfónico proporciona el indano Q-5. La copulación del indano Q-5 con el cloronitrobenceno A-1d del Esquema A, en DMSO y empleando carbonato potásico como base, proporciona el diariléter Q-6. La desmetilación del compuesto Q-6 con metionina en ácido metanosulfónico proporciona el fenol Q-7. El compuesto Q-7 puede ser convertido en el ácido malonámico Q-10 mediante hidrogenación, acilación e hidrólisis alcalina por procedimientos análogos a los antes descritos en el Esquema B.

Esquema R


HO
NC
OH
CN
R-1
H_2SO_4 aq.
100°C, 20 min
HO
O
OH
HN
O
R-2
Zn, AcOH
100°C, 13 h
HO
O
OH
HN
R-3
1. KHMDS, 18-corona-6, tamices moleculares, NMP
2.
R^1
NO_2
Cl
R^2
A-1d
HO
O
HN
R^1
NO_2
O
R^2
R-4
Base
MeI
H_3CO
O
HN
R^1
NO_2
O
R^2
R-6
1. H_2, 10% Pd/C
2. Cl, O, CO_2Me
3. NaOH
R^aX, NaH
H_3CO
O
N
R^a
R^1
NO_2
O
R^2
R-7
HO
O
HN
R^1
H
N
O
COOH
O
R^2
R-5
1. BBr_3
2. H_2, 10% Pd/C
3 Cl, O, CO_2Me
4. NaOH
HO
O
N
R^a
R^1
H
N
O
COOH
O
R^2
R-8

Esquema R

En el Esquema R se bosqueja la preparación de los compuestos de isoindol-1-ona R-5 y R-7. Se prepara la 4,7--dihidroxi-isoindol-1,3-diona R-2 calentando el 3,6-dihidroxi-ftalonitrilo R-1 comercialmente disponible con H_2SO_4 acuoso, a 100°C y durante 20 minutos (*Chem. Europ. J.*, EN; 2; 1; 31-44, 1996). La reducción de la isoindol-1,3-diona R-2 con zinc en ácido acético glacial a 100°C durante 13 horas proporciona R-3 (*J. Med. Chem.*, 243-246, 1983). La arilación selectiva de la dihidroxi-isoindol-1-ona R-3 puede conseguirse mediante reacción con un 4-halonitrobenceno, A-1d del Esquema A, tras tratamiento con bis(trimetilsilil)amida de potasio en N-metilpirrolidona, en presencia de 18-corona-6 y tamices moleculares, para proporcionar el hidroxi-nitrocompuesto R-4. El hidroxi-nitrocompuesto R-4 puede ser convertido en el ácido malonámico R-5 mediante hidrogenación, acilación e hidrólisis de una manera análoga a la descrita en el Esquema B. Por otra parte, la isoindol-1-ona R-4 puede ser metilada selectivamente en presencia de una base, tal como bis(trimetilsilil)amida de potasio, para proporcionar el compuesto O-metilado R-6. El tratamiento de la metoxi--isoindol-1-ona R-6 con un haluro de alquilo empleando una base, tal como hidruro de sodio, proporciona el compuesto N-alquilado R-7. El metoxi-nitrocompuesto R-7 puede ser convertido en el ácido malonámico R-8 mediante desmetilación, hidrogenación, acilación e hidrólisis de una manera análoga a la descrita en el Esquema B.

La presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/estados descritos en la presente memoria, con una combinación de ingredientes activos. En el tratamiento con terapia de combinación, se administran tanto los compuestos de esta invención como las otras terapias medicamentosas, a mamíferos (por ejemplo seres humanos, varones o mujeres) mediante formulaciones y métodos convencionales, tal como se ha descrito antes. Como reconoce-

rán los especialistas en la técnica, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de esta invención y de las otras terapias medicamentosas, que han de ser administradas a un paciente en el tratamiento con terapia de combinación, dependerán de diversos factores que incluyen, sin estar limitados a éstos, la actividad biológica deseada, el estado del paciente, y la tolerancia al fármaco. Las dosificaciones y modos de administración de las otras terapias medicamentosas útiles en la presente invención son conocidas en la técnica, por ejemplo tal como están expuestos en las patentes, solicitudes de patente y publicaciones descritas a continuación, las cuales quedan incorporadas en su totalidad en la presente por referencia.

Por ejemplo, las características de pacientes con riesgo de padecer aterosclerosis son bien conocidas para los especialistas, e incluyen pacientes que poseen una historia familiar de enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión y aterosclerosis, pacientes obesos, pacientes que hacen ejercicio con poca frecuencia, pacientes con hipercolesterolemia, hiperlipidemia y/o hipertrigliceridemia, pacientes con elevados niveles de LDL ó Lp(a), pacientes con bajos niveles de HDL, y similares.

En un aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de diabetes, incluyendo la tolerancia disminuida a la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes mellitus dependiente de insulina (Tipo I) y diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM o Tipo II). También están incluidas en el tratamiento de la diabetes las complicaciones diabéticas, tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas.

El tipo preferido de diabetes a tratar con los compuestos de la presente invención es la diabetes mellitus no dependiente de insulina, también conocida como diabetes Tipo II o NIDDM.

La diabetes puede ser tratada administrando a un paciente que padezca diabetes (Tipo I o Tipo II), resistencia

a la insulina, tolerancia disminuida a la glucosa, o cualquiera de las complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Está también contemplado que se trate la diabetes administrando un compuesto de la presente invención junto con otros agentes que puedan ser empleados para tratar la diabetes.

Los agentes representativos que pueden ser empleados para tratar la diabetes en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen insulina y análogos de insulina (por ejemplo LisPro-insulina); GLP-1 (7-37) (insulinotropina) y GLP-1 (7-36)-NH_2; sulfonilureas y análogos: cloropropamida, glibencamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, Glypizide®, glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina, fenformina, buformina; antagonistas α2 e imidazolinas: midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxano, efaroxano, fluparoxano; otros secretagogos de insulina: linoglirida, A-4166; glitazonas: ciglitazona, Actos® (pioglitazona), englitazona, troglitazona, darglitazona, Avandia (BRL49653); inhibidores de la oxidación de ácidos grasos: clomoxir, etomoxir; inhibidores de α-glucosidasa: acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25.637, camiglibosa, MDL-73.945; agonistas β: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316.243; inhibidores de fosfodiesterasa: L-386.398; agentes reductores de lípidos: benfluorex; agentes antiobesidad: fenfluramina; vanadato y complejos de vanadio (por ejemplo Naglivan®) y complejos de peroxovanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagón; inhibidores de gluconeogénesis; análogos de somatostatina; agentes antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994. También son contemplados para el empleo en combinación con un compuesto de la presente invención: pramlintida (Symlin™), AC 2993 y nagletinida. Puede administrarse cualquier agente o combinación de agentes tal como se ha descrito antes.

Además, los compuestos de la presente invención pueden

ser empleados en combinación con uno o más inhibidores de aldosa-reductasa, inhibidores de glicógeno-fosforilasa, inhibidores de sorbitol-deshidrogenasa, inhibidores de NHE-1, y/o antagonistas de receptor de glucocorticoide.

Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados también en combinación con un inhibidor de aldosa--reductasa. Los inhibidores de aldosa-reductasa constituyen una clase de compuestos que se han hecho ampliamente conocidos por su utilidad en el tratamiento de estados que surgen de complicaciones de la diabetes, tales como neuropatía y nefropatía diabéticas. Estos compuestos son bien conocidos por los especialistas en la técnica, y son fácilmente identificados mediante ensayos biológicos habituales. Por ejemplo el inhibidor de aldosa-reductasa zopolrestat, ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]-metil-1-ftalazinacético, y compuestos relacionados están descritos en la patente de EE.UU. número 4.939.140, de Larson y otros.

También se han enseñado inhibidores de aldosa-reductasa para ser empleados con el fin de disminuir los niveles de lípidos en mamíferos. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. número 4.492.706 de Kallai-sanfacon y el documento EP 0 310 931 A2 (Ethyl Corporation).

La patente de EE.UU. número 5.064.830, de Going, describe el empleo de ciertos inhibidores de aldosa-reductasa derivados de ácido oxoftalazinilacético, que incluyen zopolrestat, para disminuir los niveles de ácido úrico en sangre.

La patente de EE.UU., cedida comúnmente, número 5.391.551 describe el uso de ciertos inhibidores de aldosa--reductasa, que incluyen zopolrestat, para disminuir los niveles de lípidos en sangre, en seres humanos. La memoria descriptiva enseña que se derivan utilidades terapéuticas del tratamiento de enfermedades provocadas por un nivel incrementado de triglicéridos en sangre, incluyendo estas enfermedades trastornos cardiovasculares tales como trombosis,

arteriosclerosis, infarto de miocardio, y angina de pecho. Un inhibidor de aldosa-reductasa, preferido, es zopolrestat.

La expresión "inhibidor de aldosa-reductasa" se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucosa a sorbitol, que está catalizada por la enzima aldosa-reductasa. En combinación con un compuesto de la presente invención se puede emplear cualquier inhibidor de aldosa-reductasa. La inhibición de la aldosa-reductasa es determinada fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos habituales (J. Malone, *Diabetes*, 29; 861-864 (1980), "Red Cell Sorbitol, An Indicator of Diabetic Control"). En la presente memoria se describen diversos inhibidores de aldosa--reductasa; no obstante, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de aldosa-reductasa útiles en las composiciones y métodos de esta invención.

La actividad de un inhibidor de aldosa-reductasa en un tejido puede ser determinada ensayando la cantidad de inhibidor de aldosa-reductasa que se requiere para disminuir el sorbitol en el tejido (es decir, inhibiendo la producción adicional de sorbitol consiguiente al bloqueo de la aldosa--reductasa) o para disminuir la fructosa en el tejido (inhibiendo la producción de sorbitol consiguiente al bloqueo de la aldosa-reductasa y consiguientemente la producción de fructosa).

De acuerdo con esto, los ejemplos adiciones de inhibidores de aldosa-reductasa útiles en las composiciones, combinaciones y métodos de la presente invención incluyen:

1. ácido 3-(4-bromo-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-4-oxo--1-ftalazinacético (ponalrestat, patente de EE.UU. número 4.251.528);

2. N-[[(5-trifluorometil)-6-metoxi-1-naftalenil]-tioxometil]-N-metilglicina (tolrestat, patente de EE.UU. número 4.600.724);

3. ácido 5-[(Z,E)-β-metilcinamiliden]-4-oxo-2-tioxo-3--tiazolidenacético (epalrestat, patentes de EE.UU. números 4.464.382; 4.791.126; y 4.831.045);

4. ácido 3-(4-bromo-2-fluorobencil)-7-cloro-3,4-dihidro-2,4-dioxo-1(2H)-quinazolinacético (zenarestat, patentes de EE.UU. números 4.734.419 y 4.883.800);

5. ácido 2R,4R-6,7-dicloro-4-hidroxi-2-metilcromano-4-acético (patente de EE.UU. número 4.883.410);

6. ácido 2R,4R-6,7-dicloro-6-fluoro-4-hidroxi-2-metil-cromano-4-acético (patente de EE.UU. número 4.883.410);

7. ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-acético (patente de EE.UU. número 4.771.050);

8. ácido 3,4-dihidro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluoro-2-benzotiazolil)metil]-2H-1,4-benzotiazin-2-acético (SPR-210, patente de EE.UU. número 5.252.572);

9. N-[3,5-dimetil-4-[(nitrometil)sulfonil]fenil]-2-metil-bencenoacetamida (ZD5522, patentes de EE.UU. números 5.270.342 y 5.430.060);

10. (S)-6-fluoroespiro[croman-4,4'-imidazolidin]-2,5'-diona (sorbinilo, patente de EE.UU. número 4.130.714);

11. d-2-metil-6-fluoro-espiro[croman-4',4'-imidazolidin]-2',5'-diona (patente de EE.UU. número 4.540.704);

12. 2-fluoro-espiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin]-2,5'-diona (patente de EE.UU. número 4.438.272);

13. 2,7-difluoro-espiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin]-2,5'-diona (patentes de EE.UU. números 4.436.745 y 4.438.272);

14. 2,7-difluoro-5-metoxi-espiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin]-2,5'-diona (patentes de EE.UU. números 4.436.745 y 4.438.272);

15. 7-fluoro-espiro(5H-indenol[1,2-b]piridin-5,3'-pirrolidin)-2,5'-diona (patentes de EE.UU. números 4.436.745 y 4.438.272);

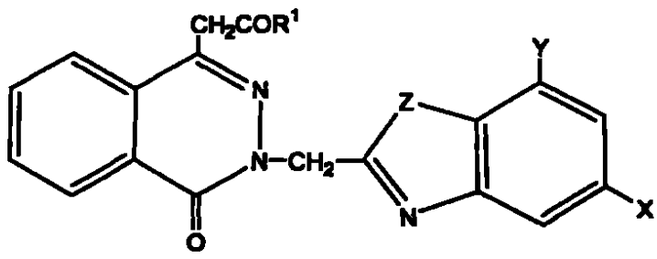
16. d-cis-6'-cloro-2',3'-dihidro-2'-metil-espiro-(imidazolidin-4,4'-4'H-pirano(2,3-b)piridin)-2,5-diona (patente de EE.UU. número 4.980.357);

17. 3'-cloro-7',8'-dihidro-7'-metil-(5'-cis)-espiro-[imidazolidin-4,5'(6H)-quinolin]-2,5-diona (patente de EE.UU. número 5.066.659);

18. (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro(croman-4,4'--imidazolidin)-2-carboxamida (patente de EE.UU. número 5.447.946); y

19. 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoroespiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pirrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetrona (ARI-509, patente de EE.UU. número 5.037.831).

Otros inhibidores de aldosa-reductasa incluyen compuestos que tienen la fórmula Ia siguiente:



Ia

y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los cuales

Z es O ó S;

R^1 es hidroxi o un grupo apto para ser eliminado in vivo para producir un compuesto de fórmula I en la cual R^1 es OH; y

X e Y son iguales o diferentes, y están seleccionados de hidrógeno, trifluorometilo, fluoro, y cloro.

Un subgrupo preferido dentro del anterior grupo de inhibidores de aldosa-reductasa incluye los compuestos numerados 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, y 17, y los siguientes compuestos de Fórmula Ia:

20. ácido 3,4-dihidro-3-(5-fluorobenzotiazol-2-il-metil)-4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=F; Y=H];

21. ácido 3-(5,7-difluorobenzotiazol-2-ilmetil)-3,4--dihidro-4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=Y=F];

22. ácido 3-(5-clorobenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro--4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=Cl; Y=H];

23. ácido 3-(5,7-diclorobenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=Y=Cl];

24. ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-ilmetil)ftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=CF_3; Y=H];

25. ácido 3,4-dihidro-3-(5-fluorobenzoxazol-2-il-metil)-4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=F; Y=H];

26. ácido 3-(5,7-difluorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=Y=F];

27. ácido 3-(5-clorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=Cl; Y=H];

28. ácido 3-(5,7-diclorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=Y=Cl]; y

29. zopolrestat; ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-ftalazin-acético [R^1=hidroxi; X=trifluorometilo; Y=H].

En los compuestos 20-23 y en el compuesto 29, Z es S. En los compuestos 24-28, Z es O.

Del subgrupo anterior, son más preferidos los compuestos 20-29, siendo especialmente preferido el compuesto 29. En la solicitud de patente internacional de número de publicación WO 99/26659 se pueden encontrar procedimientos para preparar los inhibidores de aldosa-reductasa de fórmula Ia.

Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados también en combinación con un modulador de receptor de glucocorticoide, o más particularmente, un antagonista de receptor de glucocorticoide. El receptor de glucocorticoide (GR) está presente en células que responden a glucocorticoides, en las cuales reside en el citosol en un estado inactivo hasta que es estimulado por un agonista. Una vez estimulado, el receptor de glucocorticoide se transloca al núcleo celular, donde interacciona específicamente con ADN y/o una o varias proteínas, y regula la transcripción en respuesta al glucocorticoide. Dos ejemplos de proteínas que interaccionan con el receptor de glucocorticoide son los factores de

transcripción, API y NFκ-β. Estas interacciones dan como resultado la inhibición de la transcripción mediada por API y NFκ-β, y se cree que son responsables de la actividad anti-inflamatoria de glucocorticoides administrados endógenamente. Además, los glucocorticoides pueden ejercer efectos fisológicos independientes de la transcripción nuclear. Los agonistas de receptor de glucocorticoide biológicamente relevantes incluyen cortisol y corticosterona. Existen muchos agonistas sintéticos de receptor de glucocorticoide, que incluyen la dexametasona, prednisona y prednisolona. Por definición, los antagonistas de receptor de glucocorticoide se fijan al receptor y evitan que se fijen los agonistas de receptor de glucocorticoide y desencadenen los sucesos mediados por GR, incluyendo la transcripción. RU486 es un ejemplo de antagonista no selectivo de receptor de glucocorticoide. Los antagonistas de GR pueden ser empleados en el tratamiento de enfermedades asociadas con un exceso o deficiencia de glucocorticoides en el cuerpo. Así, pueden ser empleados para tratar lo siguiente: obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, síndrome X, depresión, ansiedad, glaucoma, virus de inmunodeficiencia humana (HIV) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neurodegeneración (por ejemplo enfermedad de Alzheimer y de Parkinson), intensificación de la cognición, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, osteoporosis, debilidad, enfermedades inflamatorias (tales como osteoartritis, artritis reumatoide, asma y rinitis), ensayos de la función adrenal, infección vírica, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunes, alergias, curación de heridas, comportamiento compulsivo, multi-resistencia a fármacos, adicción, psicosis, anorexia, caquexia, síndrome de estrés post-traumático, catabolismo óseo post-quirúrgico, catabolismo médico, y prevención de la debilidad muscular. Los ejemplos de antagonistas de GR que pueden ser empleados en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen compuestos descritos en la solicitud de patente internacional de número

de publicación WO 00/66522, que queda incorporada en la presente por referencia.

Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados también en combinación con un inhibidor de sorbitol-deshidrogenasa. Los inhibidores de sorbitol-deshidrogenasa reducen los niveles de fructosa, y han sido empleados para tratar o prevenir complicaciones diabéticas tales como neuropatía, retinopatía, nefropatía, cardiomiopatía, microangiopatía, y macroangiopatía. Las patentes de EE.UU. números 5.728.704 y 5.866.578 describen compuestos y un método para tratar o prevenir complicaciones diabéticas por medio de la inhibición de la enzima sorbitol-deshidrogenasa.

Un compuesto de la presente invención puede ser empleado también en combinación con un inhibidor de intercambiador sodio-hidrógeno tipo 1 (NHE-1). Los ejemplos de inhibidores NHE-1 incluyen compuestos descritos en la solicitud de patente internacional de número de publicación WO 99/43663, que queda incorporada en la presente por referencia.

Un compuesto de la presente invención puede ser empleado también en combinación con un inhibidor de glicógeno-fosforilasa. En la solicitud no provisional de patente de EE.UU., comúnmente cedida, número 09/670.759, presentada el 27 de septiembre de 2000, y en las solicitudes de patente internacional de números de publicación WO 96/39384 y WO 96/39385, que quedan incorporadas en la presente por referencia, se exponen ejemplos de inhibidores de glicógeno-fosforilasa.

En combinación con un compuesto de la presente invención puede ser empleado cualquier inhibidor de glicógeno-fosforilasa. La inhibición de glicógeno-fosforilasa es fácilmente determinada por los especialistas en la técnica, de acuerdo con ensayos habituales (por ejemplo Pesce y otros, *Clinical Chemistry* 23:1711-1717 (1977)). En lo que antecede se han descrito varios inhibidores de glicógeno-fosforilasa, pero los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de glicógeno-fosforilasa (por ejemplo en la solicitud de

patente internacional de número de publicación WO 95/24931-A, y los descritos en la patente de EE.UU. número 5.952.363). Los siguientes documentos también describen inhibidores de glicógeno-fosforilasa que pueden ser empleados en la presente invención: patente de EE.UU. número 5.998.463; Oikanomakos y otros, *Protein Science*, 1999 8(10) 1930-1945, que describe en particular el compuesto 3-isopropil-4-(2-clorofenil)-1,4--dihidro-1-etil-2-metilpiridina; las solicitudes de patente internacional de números de publicación WO 9524391, WO 9709040, WO 9840353, WO 9850359 y WO 9731901; el documento EP 884050; y el artículo de Hoover y otros, *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 2934-2938.

Además, los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con otros agentes farmacéuticos, tales como un inhibidor de la biosíntesis de colesterol o un inhibidor de la absorción de colesterol, especialmente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, o un inhibidor de la HMG--CoA sintetasa, o un inhibidor de la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa o sintetasa, un inhibidor de CETP, un secuestrante de ácidos biliares, un fibrato, un inhibidor de ACAT, un inhibidor de escualeno-sintetasa, un antioxidante, o niacina. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados también en combinación con un compuesto de origen natural que actúe disminuyendo los niveles plasmáticos de colesterol. Estos compuestos de origen natural son denominados comúnmente "nutracéuticos" e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo y niacina.

Además, los compuestos de la presente invención pueden ser empleados en combinación con un inhibidor de la secreción de apolipoproteína B y/o inhibidor de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP). En la patente de EE.UU. número 5.919.795, comúnmente cedida, se describen algunos inhibidores de la secreción de apolipoproteína B y/o inhibidores de MTP, preferidos.

Los especialistas ordinarios en la técnica conocen diversos inhibidores de la secreción de apo B/MTP. Aunque en

la práctica de los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención puede emplearse cualquier inhibidor de la secreción de apo B/MTP, los inhibidores de la secreción de apo B/MTP generalmente preferidos incluyen los compuestos que están descritos en, por ejemplo, las solicitudes de patente europea de números de publicación EP 643057, EP 719763, EP 753517, EP 764647, EP 765878, EP 779276, EP 779279, EP 799828, EP 799829, EP 802186, EP 802188, EP 802192, y EP 802197; las solicitudes de patente internacional de números de publicación WO 96/13499, WO 96/33193; WO 96/40640, WO 97/26240, WO 97/43255, WO 97/43257, WO 98/16526 y WO 98/23593; y las patentes de EE.UU. números 5.595.872; 5.646.162; 5.684.014; 5.712.279; 5.739.135 y 5.789.197.

Son inhibidores de la secreción de apo B/MTP especialmente preferidos, los derivados de tetrahidroisoquinolin-6--il-amida de ácido bifenil-2-carboxílico descritos en las solicitudes de patente internacional de números de publicación WO 96/40640 y WO 98/23593. Son inhibidores de la secreción de apo B/MTP descritos en las solicitudes de patente internacional de números de publicación WO 96/40640 y WO 98/23593, útiles en los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, y especialmente preferidos: [2-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2--carboxílico y [2-(acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2--carboxílico.

En las patentes de EE.UU. números 5.595.872; 5.721.279; 5.739.135 y 5.789.197 está descrita otra clase especialmente preferida de inhibidores de la secreción de apo B/MTP.

Son inhibidores de la secreción de apo B/MTP descritos en las patentes de EE.UU. números 5.595.872; 5.721.279; 5.739.135 y 5.789.197, útiles en los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, y especialmente preferidos: (2,2,2-trifluoroetil)-amida de ácido 9-(4-{4-[4'--trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-piperidin-1-il}-

-butil-9H-fluoren-9-carboxílico y (2,2,2-trifluoroetil)-amida de ácido 9-{4-[4-(2-benzotiazol-2-il-benzcilaminc)-piperidin--1-il]-butil}-9H-fluoren-9-carboxílico.

En la solicitud de patente internacional de número de publicación WO 98/16526 se describe otra clase de inhibidores de la secreción de apo B/MTP especialmente preferidos.

Son inhibidores de la secreción de apo B/MTP descritos en la solicitud de patente internacional de número de publicación WO 98/16526, útiles en los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, y especialmente preferidos: [11a-R]-8-[(4-cianofenil)metoxi]-2-ciclopentil-7--(prop-2-enil)-2,3,11,11a-tetrahidro-6H-pirazino[1,2b]-isoquinolin-1,4-diona y [11a-R]-ciclopentil-7-(prop-2-enil)--8-[(piridin-2-il)metoxi]-2,3,11,11a-tetrahidro-6H-pirazino-[1,2b]isoquinolin-1,4-diona.

En la patente de EE.UU. número 5.684.014 se describe otra clase de inhibidores de la secreción de apo B/MTP especialmente preferidos.

Un inhibidor de la secreción de apo B/MTP descrito en la patente de EE.UU. número 5.684.014, útil en los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, y especialmente preferido es: 2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil--pirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)-fenil]-N-(2-hidroxi-1-fenil--etil)-acetamida.

En la patente de EE.UU. número 5.646.162 se describe aún otra clase de inhibidores de la secreción de apo B/MTP especialmente preferidos.

Un inhibidor de la secreción de apo B/MTP descrito en la patente de EE.UU. número 5.646.162, útil en los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, y especialmente preferido es: 2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1--feniletil)-2-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)-fenil]-acetamida.

En la solicitud no provisional de patente de EE.UU., comúnmente cedida, número 09/711.281, presentada el 9 de noviembre de 2000, se describen inhibidores de la secreción de apo B/MTP adicionales que pueden ser empleados en combina-

ción con compuestos identificados por la presente invención, En esta solicitud, que queda incorporada en la presente por referencia, se describen ejemplos de inhibidores de la secreción de apo B/MTP preferidos específicos.

A continuación se describen con detalle inhibidores de la absorción de colesterol e inhibidores de la biosíntesis de colesterol, específicos. Los especialistas en la técnica conocen inhibidores de la absorción de colesterol adicionales, y están descritos, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional de número de publicación WO 94/00480.

En el aspecto de terapia de combinación de la presente invención puede emplearse como compuesto adicional cualquier inhibidor de HMG-CoA reductasa. La expresión "inhibidor de HMG-CoA reductasa" se refiere a un compuesto que inhibe la biotransformación de hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico, catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Tal inhibición puede ser determinada fácilmente por un especialista en la técnica, de acuerdo con ensayos habituales (por ejemplo *Methods of Enzymology*, 71: 455-509 (1981) y las referencias allí citadas). A continuación se describen y se dan referencias de varios de estos compuestos. La patente de EE.UU. número 4.231.938 describe ciertos compuestos aislados tras el cultivo de un microorganismo perteneciente al género Aspergillus, por ejemplo lovastatina. Por otra parte, la patente de EE.UU. número 4.444.784 describe derivados sintéticos de los compuestos antes mencionados, tales como simvastatina. Además, la patente de EE.UU. número 4.739.073 describe ciertos indoles sustituidos, tales como fluvastatina. Además, la patente de EE.UU. número 4.346.227 describe derivados de ML-236B, tales como pravastatina. Además, el documento EP 491.226 enseña ciertos ácidos piridildihidroxiheptenoicos, tales como rivastatina. Además, la patente de EE.UU. número 4.647.576 describe ciertas 6-[2-((pirrol sustituido)-1-il)-alquil]-piran-2-onas tales como atorvastatina. Los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de HMG-CoA reductasa. Los ejemplos de productos

comercializados que contienen inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen Baycol®, Lescol®, Lipitor®, Mevacor®, Pravachol® y Zocor®.

En el aspecto de terapia de combinación de esta invención puede emplearse como compuesto adicional cualquier inhibidor de HMG-CoA sintetasa. La expresión "inhibidor de HMG-CoA sintetasa" se refiere a un compuesto que inhibe la biosíntesis de hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetil-coenzima A y acetoacetil-coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintetasa. Tal inhibición puede ser determinada fácilmente por un especialista en la técnica, de acuerdo con ensayos habituales (por ejemplo *Methods of Enzymology*, 35: 155-160 (1975); y *Methods of Enzymology*, 110: 19-26 (1985); y las referencias allí citadas). A continuación se describen y se dan referencias de varios de estos compuestos. La patente de EE.UU. número 5.120.729 describe ciertos derivados de beta-lactama. La patente de EE.UU. número 5.064.856 describe ciertos derivados de espiro-lactona preparados mediante el cultivo del microorganismo MF5253. La patente de EE.UU. número 4.847.271 describe ciertos derivados de oxetano tales como derivados de ácido 11-(3-hidroximetil--4-oxo-2-oxetil)-3,5,7-trimetil-2,4-undecadienoico. Los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de HMG-CoA sintetasa útiles en los métodos, composiciones y conjuntos de la presente invención.

En el aspecto de terapia de combinación de esta invención puede emplearse como compuesto adicional cualquier compuesto que disminuya la expresión génica de la HMG-CoA reductasa. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de la HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción del ADN, o inhibidores de la translación que impiden la translación a proteína de mARN que codifica para la HMG-CoA reductasa. Estos inhibidores pueden afectar directamente, o bien a la transcripción, o bien a la translación, o bien pueden ser biotransformados en compuestos que posean los atributos antes mencionados mediante una o más

enzimas de la cascada biosintética del colesterol, o pueden conducir a la acumulación de un metabolito de isopreno que posea las actividades antes mencionadas. Tal regulación es determinada fácilmente por los especialistas en la técnica, de acuerdo con ensayos habituales (por ejemplo *Methods of Enzymology*, 110: 9-19 (1985). A continuación se describen y se dan referencias de varios de estos compuestos. No obstante, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de la expresión génica de la HMG-CoA reductasa. Por ejemplo, la patente de EE.UU. número 5.041.432 describe ciertos derivados de lanosterol sustituidos en posición 15 que son inhibidores de la expresión génica de la HMG-CoA reductasa. Otros esteroles oxigenados que suprimen la biosíntesis de HMG-CoA reductasa son discutidos por E.I. Mercer (*Prog. Lip. Res.*, 32: 357-416 (1993)).

Puede servir como segundo compuesto en la terapia de combinación de la presente invención cualquier compuesto que posea actividad como inhibidor de CETP. La expresión "inhibidor de CETP" se refiere a compuestos que inhiben el transporte, mediado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP), de diversos ésteres de colesterilo y triglicéridos desde la HDL hacia la LDL y VLDL. A continuación se describen y se dan referencias de varios de estos compuestos; no obstante, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de CETP. La patente de EE.UU. número 5.512.548 describe ciertos derivados polipeptídicos que poseen actividad como inhibidores de CETP, mientras que en *J. Antibiot.*, 49(8):815-816 (1996) y en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6: 1951-1954 (1996) se describen, respectivamente, ciertos derivados de rosenonolactona y análogos de ésteres de colesterilo que contienen fosfato, inhibidores de CETP.

Los inhibidores de CETP preferidos que pueden ser empleados en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen los descritos en la solicitud de patente internacional, comúnmente cedida, de número de publicación WO 00/17164, que queda incorporada en la presente por referen-

cia.

Puede servir como compuesto adicional en la terapia de combinación de esta invención cualquier inhibidor de ACAT. La expresión "inhibidor de ACAT" se refiere a un compuesto que inhibe la esterificación intracelular del colesterol de la dieta por la enzima acil-CoA:colesterol-aciltransferasa. Tal inhibición puede ser determinada fácilmente por un especialista en la técnica, de acuerdo con ensayos habituales tales como el método de Heider y otros descrito en *Journal of Lipid Research*, 24:1127 (1983). A continuación se describen y se dan referencias de varios de estos compuestos; no obstante, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de ACAT. La patente de EE.UU. número 5.510.379 describe ciertos carboxisulfonatos, mientras que las solicitudes de patente internacional de números de publicación WO 96/26948 y WO 96/10559 describen ambas derivados de urea que poseen actividad inhibidora de ACAT.

Puede servir como compuesto adicional en la terapia de combinación de la presente invención cualquier compuesto que posea actividad como inhibidor de la escualeno-sintetasa. La expresión "inhibidor de la escualeno-sintetasa" se refiere a compuestos que inhiben la condensación de dos moléculas de pirofosfato de farnesilo para formar escualeno, una reacción que está catalizada por la enzima escualeno-sintetasa. Tal inhibición es determinada fácilmente por un especialista en la técnica, de acuerdo con ensayos habituales (*Methods of Enzimology*, 15: 393-454 (1969); y *Methods of Enzimology*, 110: 359-376 (1985);y las referencias allí citadas). En *Curr. Op. Ther. Patents*, 861-4 (1993) se encuentra compilado un sumario de inhibidores de escualeno-sintetasa. La solicitud de patente europea de número de publicación 0 567 026 A1 describe ciertos derivados de 4,1-benzoxazepina como inhibidores de escualeno-sintetasa, y el empleo de los mismos en el tratamiento de la hipercolesterolemia y como fungicidas. La solicitud de patente europea de número de publicación 0 645 378 A1 describe ciertos heterociclos de siete y ocho miembros

como inhibidores de escualeno-sintetasa, y el empleo de los mismos en el tratamiento y prevención de la hipercolesterolemia e infecciones fúngicas. La solicitud de patente europea de número de publicación 0 645 377 A1 describe ciertos derivados de benzoxazepina como inhibidores de escualeno--sintetasa útiles en el tratamiento de la hipercolesterolemia o la esclerosis coronaria. La solicitud de patente europea, de número de publicación 0 611 749 A1 describe ciertos derivados de ácido ámico sustituido útiles para el tratamiento de aterosclerosis. La solicitud de patente europea de número de publicación 0 705 607 A2 describe ciertos compuestos heterocíclicos de siete y ocho miembros, condensados, útiles como agentes antihipertrigliceridémicos. La solicitud de patente internacional de número de publicación WO 96/09827 describe ciertas combinaciones de inhibidores de la absorción de colesterol e inhibidores de la biosíntesis de colesterol que incluyen derivados de benzoxazepina y derivados de benzotiazepina. La solicitud de patente europea de número de publicación 0 701 725 A1 describe un procedimiento para preparar ciertos compuestos ópticamente activos, que incluyen derivados de benzoxazepina, y que poseen actividades de disminución del colesterol y triglicéridos en plasma.

Otros compuestos que están comercializados contra la hiperlipidemia, incluyendo la hipercolesterolemia, y que están indicados para tratar la aterosclerosis, incluyen secuestrantes de ácidos biliares, tales como Colestid®, LoCholest®, y Questran®; y derivados de ácido fíbrico, tales como Atromid®, Lopid®, y Tricor®. Estos compuestos pueden ser empleados también en combinación con un compuesto de la presente invención.

También está contemplado que los compuestos de la presente invención sean administrados con un inhibidor de lipasa y/o un inhibidor de glucosidasa, los cuales son utilizados típicamente en el tratamiento de estados que se originan como resultado de la presencia en exceso de triglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol, ésteres de

colesterol o glucosa, que incluyen entre otros la obesidad, hiperlipidemia, hiperproteinemia, sindrome X, y similares.

En una combinación con un compuesto de la presente invención puede emplearse cualquier inhibidor de lipasa o inhibidor de glucosidasa. Los inhibidores de lipasa preferidos comprenden inhibidores de lipasa gástrica o pancreática. Los inhibidores de glucosidasa preferidos comprenden inhibidores de amilasa.

Un inhibidor de lipasa es un compuesto que inhibe la escisión metabólica de los triglicéridos de la dieta para dar ácidos grasos y monoglicéridos. En condiciones fisiológicas normales, la lipólisis se produce a través de un proceso en dos pasos que implica la acilación de un resto de serina activado de la enzima lipasa. Esto conduce a la formación de un intermedio hemiacetálico ácido graso-lipasa, que es escindido después para liberar un diglicérido. Después de una desacilación adicional, el intermedio lipasa-ácido graso es escindido, dando como resultado lipasa libre, un monoglicérido y un ácido graso. Los ácidos grasos y monoglicéridos libres resultantes son incorporados en micelas de ácido biliar-fosfolípido, que posteriormente son absorbidas al nivel del borde en pincel del intestino delgado. Eventualmente, las micelas entran en la circulación periférica como quilomicrones. De acuerdo con esto, los compuestos, incluyendo inhibidores de lipasa, que limiten o inhiban selectivamente la absorción de precursores grasos ingeridos son útiles en el tratamiento de estados que incluyen la obesidad, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, síndrome X, y similares.

La lipasa pancreática media en la escisión metabólica de ácidos grasos desde triglicéridos, en las posiciones del carbono 1 y 3. El lugar primario del metabolismo de las grasas ingeridas se sitúa en el duodeno y el yeyuno proximal, por medio de la lipasa pancreática, que es segregada usualmente en un enorme exceso respecto a las cantidades necesarias para la ruptura de las grasas en el intestino delgado superior. Puesto que la lipasa pancreática es la enzima

primaria requerida para la absorción de los triglicéridos de la dieta, los inhibidores de la misma tienen utilidad en el tratamiento de la obesidad y otros estados relacionados.

La lipasa gástrica es una lipasa inmunológicamente distinta que es responsable de aproximadamente 10 a 40% de la digestión de las grasas de la dieta. La lipasa gástrica es segregada como respuesta a la estimulación mecánica, la ingestión de alimento, la presencia de una comida grasa, o por agentes simpatomiméticos. La lipólisis gástrica de las grasas ingeridas tiene importancia fisiológica para proveer los ácidos grasos requeridos para desencadenar la actividad de la lipasa pancreática en el intestino, y tiene importancia también para la absorción de grasa en diversos estados fisiológicos y patológicos asociados con la insuficiencia pancreática. Véase, por ejemplo, C.K. Abrams y otros, *Gastroenterology*, 92:125 (1987).

Un especialista ordinario en la técnica conoce diversos inhibidores de lipasa. Sin embargo, en la práctica de los métodos, composiciones farmacéuticas, y conjuntos de la presente invención, los inhibidores de lipasa generalmente preferidos son los inhibidores que están seleccionados del grupo compuesto por lipstatina, tetrahidrolipstatina (orlistat), FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esterastina, ebelactona A, ebelactona B y RHC 80267, estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y estereoisómeros. Es especialmente preferido el compuesto tetrahidrolipstatina.

Los inhibidores de la lipasa pancreática lipstatina, lactona del ácido 2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-[(S)-2-formamido-4--metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-7,10-hexadecanoico, y tetrahidrolipstatina (orlistat), lactona del ácido 2S,3S,5S)--5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi--hexadecanoico, y los diversos derivados de N-formil-leucina sustituidos y estereoisómeros de los mismos, están descritos en la patente de EE.UU. número 4.598.089.

El inhibidor de lipasa pancreática FL-386, 1-[4-(2--metilpropil)ciclohexil]-2-[(fenilsulfonil)oxi]-etanona, y los derivados de sulfonato diversamente sustituidos relacionados con el mismo, están descritos en la patente de EE.UU. número 4.452.813.

El inhibidor de lipasa pancreática WAY-121898, 4-fenoxifenil-4-metilpiperidin-1-il-carboxilato, y los diversos ésteres de carbamato y sales farmacéuticamente aceptables relacionados con el mismo, están descritos en las patentes de EE.UU. números 5.512.565; 5.391.571 y 5.602.151.

El inhibidor de lipasa pancreática Bay-N-3176, N-3--trifluorometilfenil-N'-3-cloro-4'-trifluorometilfenilurea, y los diversos derivados de urea relacionados con el mismo, están descritos en la patente de EE.UU. número 4.405.644.

El inhibidor de lipasa pancreática valilactona, y un procedimiento para la preparación del mismo mediante el cultivo microbiano de la cepa MG147-CF2 de Actinomycetes, están descritos en Kitahara y otros, *J. Antibiotics*, 40 (11), 1647-1650 (1987).

El inhibidor de lipasa esteracina, y ciertos procedimientos para la preparación del mismo mediante el cultivo microbiano de la cepa ATCC 31336 de *Streptomyces* están descritos en las patentes de EE.UU. números 4.189.438 y 4.242.453.

Los inhibidores de la lipasa pancreática ebelactona A y ebelactona B, y un procedimiento para la preparación de los mismos mediante el cultivo microbiano de la cepa MG7-G1 de *Actinomycetes*, están descritos en Umezawa y otros, *J. Antibiotics*, 33, 1594-1596 (1980). El empleo de ebelactonas A y B en la supresión de la formación de monoglicéridos está descrito en el documento Kokai japonés 08-143457, publicado el 4 de junio de 1996.

El inhibidor de lipasa RHC 80267, ciclo-O,O'-[(1,6--hexanodiilo)-bis(iminocarbonil)]dioxima, y las diversas bis(iminocarbonil)]dioximas relacionadas con el mismo pueden ser preparadas tal como se describe en Petersen y otros,

Liebig's Annalen, 562, 205-229 (1949). La capacidad de RHC 80267 para inhibir la actividad de la lipasa lipoproteínica de miocardio está descrita en Carroll y otros, *Lipids*, 27, páginas 305-307 (1992) y Chuang y otros, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 22, 1009-1016 (1990).

En los aspectos de la presente invención que comprenden tales inhibidores se emplea cualquier dosificación adecuada de un inhibidor de lipasa. La dosificación del inhibidor de lipasa se sitúa generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, con preferencia de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, administrada de una vez o como dosis divididas. Por ejemplo, cuando el inhibidor de lipasa es tetrahidrolipstatina, la dosificación de tetrahidrolipstatina se sitúa con preferencia de aproximadamente 0,05 a 2 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. En la práctica, el médico determinará la dosificación real de inhibidor de lipasa que sea más adecuada para un paciente individual, y que variará, por ejemplo, con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las anteriores dosificaciones de inhibidores de lipasa son ilustrativas, pero obviamente pueden darse casos particulares en los cuales sean convenientes intervalos de dosificación superiores o inferiores de dichos inhibidores de lipasa, y todas estas dosificaciones están dentro del alcance de la presente invención.

Un inhibidor de glucosidasa inhibe la hidrólisis enzimática de hidratos de carbono complejos por parte de las glicósido-hidrolasas, por ejemplo amilasa o maltasa, para dar azúcares simples biodisponibles, por ejemplo glucosa. La rápida acción metabólica de las glucosidasas, en particular tras la ingestión de altos niveles de hidratos de carbono, da como resultado un estado de hiperglicemia alimentaria que, en sujetos adiposos o diabéticos, conduce a una secreción incrementada de insulina, síntesis incrementada de grasa, y una reducción en la degradación de las grasas. Después de

tales hiperglicemias se produce frecuentemente hipoglicemia, debido a los incrementados niveles de insulina presentes. Además, se sabe que tanto las hipoglicemias como el quimo que queda en el estómago favorecen la producción de jugo gástrico, que inicia o favorece el desarrollo de gastritis o úlceras de duodeno. De acuerdo con esto, es conocido que los inhibidores de glucosidasa tienen utilidad para acelerar el paso de hidratos de carbono a través del estómago e inhibir la absorción de glucosa en el intestino. Además, se reduce o se retrasa correspondientemente la conversión de carbohidratos en lípidos del tejido graso y la subsiguiente incorporación de la grasa alimentaria a los depósitos de tejido graso, con el beneficio concomitante de reducir o evitar las anomalías dañinas que resultan de la misma.

En combinación con un compuesto de la presente invención se puede emplear cualquier inhibidor de glucosidasa; no obstante, un inhibidor de glucosidasa generalmente preferido comprende un inhibidor de amilasa. Un inhibidor de amilasa es un inhibidor de glucosidasa que inhibe la degradación enzimática del almidón o glicógeno para dar maltosa. La inhibición de esta degradación enzimática resulta beneficiosa para reducir las cantidades de azúcares biodisponibles, que incluyen glucosa y maltosa, y los estados dañinos concomitantes que se producen como consecuencia de las mismas.

Los especialistas ordinarios en la técnica conocen diversos inhibidores de glucosidasa y de amilasa. Sin embargo, en la práctica de los métodos, composiciones farmacéuticas, y conjuntos de la presente invención, los inhibidores de glucosidasa generalmente preferidos son los inhibidores que están seleccionados del grupo compuesto por acarbosa, adiposina, voglibosa, miglitol, emiglitato, MDL-25637, camiglibosa, tendamistato, AI-3688, trestatina, pradimicina-Q y salbostatina.

El inhibidor de glucosidasa acarbosa, O-4,6-dideoxi-4-[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il]amino-α-glucopiranosil-(1-->4)-O-α-D-

-glucopiranosil-(1-->4)-D-glucosa, los diversos derivados de aminoazúcar relacionados con el mismo, y un procedimiento para la preparación del mismo mediante el cultivo microbiano de las cepas de *Actinoplanes* SE 50 (CBS 961.70), SB 18 (CBS 957.70), SE 82 (CBS 615.71), SE 50/13 (614.71) y SE 50/110 (674.73), están descritos en las patentes de EE.UU. números 4.062.950 y 4.174.439, respectivamente.

El inhibidor de glucosidasa adiposina, que se compone de las formas 1 y 2 de adiposina, está descrito en la patente de EE.UU. número 4.254.256. Además, en Nakamiki y otros, *J. Antibiotics*, 35: 1234-1236 (1982) está descrito un procedimiento para la preparación y purificación de adiposina.

El inhibidor de glucosidasa voglibosa, 3,4-dideoxi-4--[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-2-C-(hidroximetil)--D-epi-inositol, y los diversos pseudo-aminoazúcares N-sustituidos relacionados con el mismo, están descritos en la patente de EE.UU. número 4.701.559.

El inhibidor de glucosidasa miglitol, (2R,3R,4R,5S)-1--(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinatriol, y las diversas 3,4,5-trihidroxipiperidinas relacionadas con el mismo, están descritos en la patente de EE.UU. número 4.639.436.

El inhibidor de glucosidasa emiglitato, *p*-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-piperidino]etoxi]-benzoato de etilo, los diversos derivados relacionados con el mismo, y sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, están descritos en la patente de EE.UU. número 5.192.772.

El inhibidor de glucosidasa MDL-25637, 2,6-dideoxi-7-O--β-D-glucopiranosil-2,6-imino-D-glicero-L-gluco-heptitol, los diversos homodisacáridos relacionados con el mismo, y las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, están descritos en la patente de EE.UU. número 4.634.765.

El inhibidor de glucosidasa camiglibosa, metil-6-deoxi--6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-

piperidino]-α-D-glucopiranósido sesquihidrato, los derivados de deoxi-nojirimicina relacionados con el mismo, las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y métodos sintéticos para la preparación de los mismos, están descritos en las patentes de EE.UU. números 5.157.116 y 5.504.078.

El inhibidor de amilasa tendamistat, los diversos péptidos cíclicos relacionados con el mismo, y procedimientos para la preparación de los mismos mediante el cultivo microbiano de las cepas 4158 ó HAG 1226 de *Streptomyces tendae*, están descritos en la patente de EE.UU. número 4.451.455.

El inhibidor de amilasa AI-3688, los diversos péptidos cíclicos relacionados con el mismo, y un procedimiento para la preparación de los mismos mediante el cultivo microbiano de la cepa FH 1656 de *Streptomyces aureofaciens*, están descritos en la patente de EE.UU. número 4.623.714.

El inhibidor de amilasa trestatina, que se compone de una mezcla de trestatina A, trestatina B y trestatina C, los diversos aminoazúcares que contienen trehalosa relacionados con el mismo, y un procedimiento para la preparación de los mismos mediante el cultivo microbiano de las cepas NR-320-OM7HB y NR-320-OM7HBS de *Streptomyces dimorphogenes*, están descritos en la patente de EE.UU. número 4.273.765.

El inhibidor de glucosidasa pradimicina-Q y un procedimiento para la preparación del mismo mediante el cultivo microbiano de las cepas R103-3 ó A10102 de *Actinomadura verrucospora*, están descritos respectivamente en la patente de EE.UU. número 5.091.418 y en la patente de EE.UU. número 5.217.877.

El inhibidor de glucosidasa salbostatina, los diversos pseudo-sacáridos relacionados con el mismo, las diversas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un procedimiento para la preparación de los mismos mediante el cultivo microbiano de la cepa ATCC 21838 de *Streptomyces albus*, están descritos en la patente de EE.UU. número

5.091.524.

Los inhibidores de glucosidasa preferidos comprenden compuestos seleccionados del grupo compuesto por acarbosa, adiposina, voglibosa, miglitol, emiglitato, MDL-25637, camiglibosa, pradimicina-Q, y salbostatina. La acarbosa es un inhibidor de glucosidasa especialmente preferido. Los inhibidores de glucosidasa especialmente preferidos comprenden además inhibidores de amilasa que están seleccionados del grupo compuesto por tendamistat, AI-3688 y trestatina.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de Fórmula I pueden ser empleados en combinación con un agente anti-obesidad adicional. El agente anti-obesidad adicional está seleccionado preferentemente del grupo compuesto por fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un antagonista de neuropéptido Y, un agonista de receptor β_3-adrenérgico, un agonista de colecistokinina-A, un inhibidor de la reabsorción de monoaminas, un agente simpatomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de dopamina, un agonista de receptor o mimético de hormona estimulante de los melanocitos, un análogo de receptor de hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista de receptor de cannabinoide, un antagonista de hormona concentradora de melanina, leptina, un análogo de leptina, un agonista de receptor de leptina, un antagonista de galanina, un inhibidor de lipasa, un agonista de bombesina, un agente tiromimético, dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, un agonista o antagonista de receptor de glucocorticoide, un antagonista de receptor de orexina, un antagonista de proteína de fijación de urocortina, un agonista de receptor de péptido-1 similar a glucagón, y un factor neurotrófico ciliar.

Los agentes anti-obesidad especialmente preferidos comprenden compuestos seleccionados del grupo compuesto por sibutramina, fenfluramina, dexfenfluramina, bromocriptina, fentermina, efedrina, leptina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenil}acético, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-

-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenil}benzoico, ácido {4-[2--(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenil}-propiónico, y ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)--hidroxietilamino)etoxi]fenoxi}acético.

Los agentes anoréticos adecuados para las composiciones, métodos y conjuntos de la presente invención pueden ser preparados empleando métodos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo la fentermina puede ser preparada tal como se describe en la patente de EE.UU. número 2.408.345; la sibutramina puede ser preparada tal como se describe en la patente de EE.UU. número 4.929.629; la fenfluramina y la dexfenfluramina pueden ser preparadas tal como se describe en la patente de EE.UU. número 3.198.834; y la bromocriptina puede ser preparada tal como se describe en las patentes de EE.UU. números 3.752.814 y 3.752.888.

En los aspectos de la presente invención que comprenden tales agentes se emplea cualquier dosificación adecuada de un agente anorético. La dosificación del agente anorético se sitúa generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, con preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, administrada de una vez o como dosis divididas. Por ejemplo, cuando el agente anorético es fentermina, la dosificación de fentermina se sitúa de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, con preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. Además, cuando el agente anorético es sibutramina, el intervalo de dosificación se sitúa de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, con preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto por día; cuando el agente anorético es dexfenfluramina o fenfluramina, el intervalo de dosificación se sitúa de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, con preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg

de peso corporal del sujeto por día; y cuando el agente anorético es bromocriptina, el intervalo de dosificación se sitúa de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, con preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. En la práctica, el médico determinará la dosificación real de agente anorético que sea más adecuada para un paciente individual, y que variará, por ejemplo, con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las anteriores dosificaciones de agentes anoréticos son ilustrativas, pero obviamente pueden darse casos particulares en los cuales sean convenientes intervalos de dosificación superiores o inferiores de dichos agentes anoréticos, y todas estas dosificaciones están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados también en combinación con un agente antihipertensivo. Los ejemplos de productos actualmente comercializados que contienen agentes antihipertensivos incluyen bloqueantes del canal del calcio, tales como Cardizem®, Adalat®, Calan , Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vascor®, Verelan®, Isoptin®, Nimotop®, Norvasc®, y Plendil®, e inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA) tales como Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasc , Vasotec®, y Zestril®. Además, se han empleado diuréticos y combinaciones de los anteriores agentes antihipertensivos, y está contemplado su uso en combinación con un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados también en combinación con un antidepresivo. Los ejemplos de antidepresivos comercializados que pueden ser empleados en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de la monoaminooxidasa tales como Nardil® y Parnate®; inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, tales como Paxil , Prozac®, y

Zoloft®; triciclicos tales como Asendin®, Elavil®, Etrafon®, Limbitrol®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tofranil®, Triavil®, y Vivactil®. Los compuestos adicionales que se emplean para tratar la depresión y que pueden ser empleados en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen Desyrel®, Effexor®, Remeron®, Serzone , y Wellbutrin®.

Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados también en combinación con un compuesto útil para tratar la osteoporosis. Los ejemplos de productos comercializados que contienen agentes activos que pueden ser empleados en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen bifosfonatos tales como Fosamax® y agentes hormonales tales como calcitonina y estrógenos. Además, puede emplearse Evista® en combinación con un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados también en combinación con un compuesto útil para hacer crecer de nuevo el cabello. En la actualidad existen dos fármacos aprobados por la United States Food and Drug Administration (agencia estadounidense para alimentación y farmacia) para el tratamiento de la calvicie de patrón masculino: minoxidil tópico (comercializado como Rogaine) por Pharmacia), y finasterida oral (comercializado como Propecia® por Merck & Co., Inc.).

Los compuestos de la presente invención son administrados a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos pueden ser administrados solos o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos o composiciones pueden ser administrados de una vez, por ejemplo mediante una inyección de embolada, en varias veces, por ejemplo mediante una serie de comprimidos, o bien suministrados de manera sustancialmente uniforme a lo largo de un período de tiempo, por ejemplo empleando el suministro por vía transdérmica. Se señalará también que la dosis del compuesto puede ser hecha variar a lo largo del

tiempo.

Además, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o bien con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los otros compuestos farmacéuticamente activos pueden estar destinados a tratar la misma enfermedad o estado que los compuestos de la presente invención, o bien una enfermedad o estado diferentes. Si el paciente debe recibir o está recibiendo múltiples compuestos farmacéuticamente activos, se pueden administrar los compuestos de manera simultánea o de manera secuencial en cualquier orden. Por ejemplo, en el caso de los comprimidos, los compuestos se pueden encontrar en un solo comprimido o en comprimidos separados, que se pueden administrar a la vez o secuencialmente. Además, debe reconocerse que las composiciones pueden tener formas diferentes. Por ejemplo, se pueden suministrar por medio de comprimidos uno o más compuestos, mientras que otro es administrado vía inyección o por vía oral en forma de un jarabe. Se contemplan todas las combinaciones, métodos de suministro y secuencias de administración.

En el caso de la administración secuencial, pueden administrarse en cualquier orden un compuesto, un profármaco, un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención y otro compuesto activo, si es el caso. Se prefiere generalmente que dicha administración se efectúe por vía oral. Es incluso más preferido que la administración sea por vía oral y simultánea. No obstante, si por ejemplo el sujeto que está siendo tratado es incapaz de tragar, o bien la absorción por vía oral está dificultada de otro modo, o es indeseada, será apropiada la administración por vía parenteral o transdérmica. Cuando la administración es secuencial, la administración de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención y otro compuesto activo, si es el caso, puede efectuarse por el mismo método o por métodos diferentes.

Puesto que un aspecto de la presente invención contempla

el tratamiento de la enfermedad/estado con una combinación de agentes farmacéuticamente activos que pueden ser administrados por separado, la invención se refiere además a combinar en un conjunto o "kit" composiciones farmacéuticas separadas. El conjunto comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención, un profármaco del mismo, o una sal de dicho compuesto o profármaco; y un compuesto farmacéuticamente activo adicional. El conjunto puede comprender también más de dos composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo una composición un compuesto de la presente invención, un profármaco del mismo, o una sal de dicho compuesto o profármaco; y conteniendo las otras composiciones compuestos farmacéuticamente activos adicionales. El conjunto comprende un envase para contener las composiciones separadas, por ejemplo un frasco dividido o un sobre de láminas dividido. Los ejemplos adicionales de envases incluyen jeringas, cajas, bolsas, y similares. Típicamente, el conjunto contiene instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de conjunto es particularmente ventajosa cuando los componentes separados son administrados preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo por vía oral y parenteral), son administrados con diferentes intervalos de dosificación, o bien cuando el médico que receta desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tales conjuntos es el denominado envase "blíster". Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado, y se emplean ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases "blíster" se componen generalmente de una hoja de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico preferentemente transparente. Durante el proceso de envasado se forman oquedades en la lámina de plástico. Las oquedades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que deben ser envasados. A continuación se colocan los comprimi-

dos o cápsulas en las oquedades, y se adhiere herméticamente la hoja de material relativamente rígido contra la lámina de plástico en la cara de la lámina opuesta a la dirección en la cual se han formado las oquedades. En consecuencia, los comprimidos o cápsulas quedan herméticamente encerrados en las oquedades entre la lámina plástica y la hoja. Preferentemente, la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas pueden ser extraídos del envase blister aplicando presión manualmente sobre las oquedades, con lo cual se forma una abertura en la lámina en el lugar de las oquedades. A continuación, el comprimido o la cápsula pueden ser extraídos a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el conjunto, por ejemplo en forma de números al lado de los comprimidos o cápsulas, correspondiendo los números a los días del régimen de acuerdo al cual se deben ingerir los comprimidos o cápsulas así especificados. Otro ejemplo de recordatorio es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo de la manera siguiente: "primera semana, lunes, martes, ... etc. ... segunda semana, lunes, martes, ...", etc. Fácilmente se harán evidentes otras variaciones de los recordatorios. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula, o bien varias píldoras o cápsulas que han de tomarse en un día determinado. Así mismo, una dosis diaria de compuestos de la presente invención puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas, y viceversa. El recordatorio debe reflejarlo, y ayudar a la correcta administración de los agentes activos.

En otra realización de la presente invención se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una cada vez, en el orden del uso a que están destinadas. Preferentemente, el dispensador está equipado con un recordatorio, para facilitar adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que han sido

dispensadas. Otro ejemplo de recordatorio es una memoria de microcircuito integrado, alimentada por pilas, acoplada con un visualizador de cristal líquido, o una señal audible de aviso que, por ejemplo, indica la fecha en que se ha tomado la última dosis diaria y/o avisa cuando se debe tomar la dosis siguiente.

Para los compuestos de Fórmula I, isómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se puede emplear en la presente invención cualquier ruta de administración adecuada. Si se desea, se pueden administrar a un paciente los compuestos de la presente invención y otros agentes farmacéuticamente activos, por vía oral, rectal, parenteral (por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea), por vía intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, por vía tópica, local (por ejemplo polvos, pomadas o gotas), o como pulverización bucal o nasal.

Las composiciones adecuadas para la inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones, acuosas o no acuosas, estériles y fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes o disolventes, acuosos y no acuosos, adecuados, incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el empleo de un revestimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el empleo de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la contaminación por microorganismos puede conseguirse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Puede ser

deseable también incluir agentes isotonizantes, por ejemplo azúcares, cloruro sódico, y similares. La absorción prolongada de las composiciones farmacéuticas inyectables se puede conseguir mediante el empleo de agentes capaces de retrasar la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólidas para la administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos, y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas se mezcla el compuesto activo con al menos un excipiente (o vehículo) usual, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico, o bien (a) cargas o extendedores, por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, manitol, y ácido silícico; (b) aglutinantes, por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma laca; (c) humectantes, por ejemplo glicerol; (d) agentes desintegrantes, por ejemplo agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, y carbonato sódico; (e) retardadores de la solución, por ejemplo parafina; (f) aceleradores de la absorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, por ejemplo caolín y bentonita; y/o (i) lubricantes, por ejemplo talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tamponadores.

También pueden ser empleadas como cargas en cápsulas de gelatina blanda o dura composiciones sólidas de un tipo similar, empleando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y envolturas, por ejemplo revestimientos

entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener también agentes opacificantes, y pueden tener también una composición tal que liberen el compuesto o compuestos de una manera retardada. Sustancias polímeras y ceras constituyen ejemplos de composiciones embebedoras que pueden ser empleadas. Los compuestos pueden encontrarse también en forma micro-encapsulada, si fuese apropiado, con uno o más de los excipientes antes mencionados.

Las formas de dosificación líquidas para la administración por vía oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes comúnmente empleados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizadores y emulsionantes, por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de semilla de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres con ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de estos diluyentes inertes, la composición puede incluir también coadyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensionantes, edulcorantes, saborizantes, y perfumantes.

Las suspensiones pueden contener, además del compuesto, agentes suspensionantes, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para la administración por vía rectal o vaginal son preferentemente supositorios, que pueden ser preparados mezclando un compuesto de la presente invención

con excipientes o vehículos no irritantes, adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol, o una cera para supositorios, que es sólida a la temperatura ambiente ordinaria pero líquida a la temperatura corporal, y que, por tanto, se funde en el recto o en la cavidad vaginal y libera el compuesto.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de la presente invención pueden incluir pomadas, polvos, pulverizaciones e inhalaciones. El compuesto o compuestos son mezclados en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y cualesquiera conservantes, tampones o propulsores que puedan requerirse. También están contempladas dentro del alcance de la invención formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones.

Por ejemplo, para el tratamiento de la pérdida de cabello, los compuestos de la presente invención son administrados preferentemente como composiciones tópicas. Preferentemente, el vehículo de la composición tópica ayuda a la penetración de los presentes compuestos en la piel, para alcanzar el entorno del folículo piloso. Las composiciones tópicas de la presente invención pueden tomar cualquier forma, e incluyen, por ejemplo, soluciones , aceite, cremas, pomadas, geles, lociones, champús, acondicionadores del cabello para dejar o para eliminar por aclarado, leches, limpiadores, humectadores, pulverizaciones, parches dérmicos, y similares.

Las composiciones tópicas que contienen el compuesto activo pueden ser mezcladas con diversos materiales vehiculantes bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, áloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, PPG-2, propionato de miristilo, y similares. Otros materiales adecuados para el uso en vehículos tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, disolventes, humectantes, espesantes y polvos. Se encuentran expuestos ejemplos de cada uno de estos

tipos de materiales, que pueden ser empleados solos o como mezclas de uno o más materiales, en varias publicaciones de patente referentes al tratamiento de la pérdida de cabello, que incluyen, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72810, publicada el 7 de diciembre de 2000; la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72811, publicada el 7 de diciembre de 2000; la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72812, publicada el 7 de diciembre de 2000; la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72813, publicada el 7 de diciembre de 2000; la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/72920, publicada el 7 de diciembre de 2000; y la publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/73292, publicada el 7 de diciembre de 2000; y las referencias citadas en las mismas. Todas estas publicaciones de patente quedan incorporadas en la presente por referencia.

Las composiciones tópicas de la presente invención pueden contener también, opcionalmente, un intensificador de actividad. El intensificador de actividad puede ser seleccionado de una amplia variedad de moléculas que pueden funcionar de diferentes maneras para intensificar los efectos de crecimiento del cabello de un compuesto de la presente invención. Las clases particulares de intensificadores de actividad incluyen otros estimuladores del crecimiento del cabello e intensificadores de la penetración. En las publicaciones de patente antes citadas están expuestos ejemplos de otros estimuladores del crecimiento del cabello e intensificadores de la penetración, así como otros métodos de administración para el tratamiento de la pérdida de cabello, tales como sistemas de suministro por liposomas e iontoforesis. El "ensayo de conversión de telógeno", que mide el potencial de un compuesto de prueba para hacer pasar a ratones desde la fase de reposo del ciclo de crecimiento capilar ("telógeno") a la fase de crecimiento del ciclo de crecimiento capilar ("anágeno") también está descrito en las publicaciones de

patente antes citadas.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a un paciente en niveles de dosificación que se sitúan en el intervalo de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 7.000 mg por día. Para un ser humano adulto normal que tenga un peso corporal de aproximadamente 70 kg, típicamente es suficiente una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. Incluso más particularmente, la dosificación puede situarse en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal. La dosificación específica y el intervalo de dosificación que se pueden emplear dependen de varios factores, que incluyen los requisitos del paciente, la gravedad del estado o enfermedad que se está tratando, y la actividad farmacológica del compuesto que se está administrando. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular se encuentra ampliamente dentro de la pericia ordinaria en la técnica a la vista de esta memoria descriptiva. Se señalará también que los compuestos de la presente invención pueden ser empleados en formulaciones de liberación sostenida, de liberación controlada, y de liberación retardada. Tales formulaciones y su preparación se encuentran dentro de la pericia ordinaria en la técnica a la vista de la presente memoria descriptiva.

Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de esta invención son administrados también a un mamífero distinto de un ser humano. El método de administración y la dosificación que debe ser administrada a dicho mamífero dependerán, por ejemplo, de la especie animal y de la enfermedad o transtorno a tratar. Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser administrados a animales de cualquier manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral o transdérmica, en cualquier forma adecuada tal como, por ejemplo, una cápsula, bolo, comprimido, pellet, por ejemplo

preparados mezclando un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención con un diluyente adecuado tal como Carbowax o cera de carnauba, junto con un lubricante, poción líquida o pasta, por ejemplo preparada dispersando un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo o aceite de maíz. Los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser administrados también a animales en forma de un implante. Tales formulaciones se preparan de una manera convencional de acuerdo con la práctica veterinaria normal.

Como alternativa, los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser administrados con el suministro de agua, por ejemplo en forma de un concentrado líquido o soluble en agua. Además, los compuestos, profármacos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser administrados en el pienso de los animales, por ejemplo se puede preparar un aditivo concentrado para el alimento o premezcla, para ser mezclados con el alimento normal para los animales, habitualmente junto con un vehículo adecuado para ello. El vehículo facilita la distribución uniforme de un compuesto, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención, por ejemplo en el alimento acabado con el cual se mezcla la premezcla. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin estar limitados a los mismos, agua, aceites tales como aceite de soja, de maíz, de semilla de algodón, o disolventes orgánicos volátiles, y sólidos, por ejemplo una pequeña porción del alimento o diversos forrajes adecuados que incluyen alfalfa, soja, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de lino, panochas de maíz,. maíz, melazas, urea y huesos, y mezclas minerales.

La utilidad de los compuestos de Fórmula I, sus isóme-

ros, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos, queda demostrada por la actividad en uno o más de los ensayos descritos a continuación.

ENSAYO 1

Consumo de oxígeno

Como apreciarán los especialistas en la técnica, durante un gasto incrementado de energía, los animales consumen en general más oxígeno. Además, los combustible metabólicos tales como, por ejemplo, glucosa y ácidos grasos, son oxidados a CO_2 y H_2O, con el concomitante desprendimiento de calor, que se denomina comúnmente en la técnica termogénesis. Así, la medida del consumo de oxígeno en animales, incluyendo los seres humanos y animales de compañía, es una medida indirecta de la termogénesis. Los especialistas en la técnica correspondiente utilizan comúnmente la calorimetría indirecta en animales, por ejemplo seres humanos, para medir estos gastos de energía.

Los especialistas en la técnica entienden que el gasto incrementado de energía y la combustión concomitante de combustibles metabólicos, que da como resultado la producción de calor, puede ser eficaz en relación con el tratamiento de la obesidad, por ejemplo. Como es bien conocido por los especialistas en la técnica, las hormonas tiroides afectan al funcionamiento cardíaco, por ejemplo, provocando un incremento en el ritmo cardíaco y, de acuerdo con esto, un incremento en el consumo de oxígeno con producción concomitante de calor.

Mediante el siguiente protocolo se puede demostrar la capacidad de los compuestos de la presente invención para generar una respuesta termogénica.

A. Experimental

Este ensayo in vivo está diseñado para evaluar la

eficacia y los efectos cardíacos de compuestos que son agonistas de hormonas tiroides selectivos en cuanto a los tejidos. Los puntos finales de la eficacia que se miden son el consumo de oxígeno por el cuerpo en su totalidad, y la actividad de la alfa-glicerofosfato-deshidrogenasa mitocondrial ("mGPDH") hepática. Los puntos finales cardíacos que se miden son el peso del corazón y la actividad de mGPDH cardíaca. El protocolo implica: (a) administrar dosificadamente a ratas Zucker gruesas durante aproximadamente 6 días, (b) medir el consumo de oxígeno y (c) extraer tejidos para la preparación de mitocondrias y la determinación subsiguiente de la actividad enzimática en las mismas.

B. Preparación de las ratas

Durante aproximadamente 3 a aproximadamente 7 días antes del comienzo del estudio se alojan en jaulas individuales ratas Zucker gruesas macho, con un intervalo de peso corporal de aproximadamente 400 g a aproximadamente 500 g.

Mediante alimentación forzada por vía oral se administra un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o sal de un profármaco de un compuesto de Fórmula I, vehículo, o bien sal sódica de T_3, en forma de una dosis única al día, administrada entre aproximadamente las 3 p.m. hasta aproximadamente las 6 p.m., durante aproximadamente 6 días. Se disuelve un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o sal de un profármaco de un compuesto de Fórmula I, o bien sal sódica de T_3, en un volumen adecuadamente pequeño de NaOH aproximadamente 1N, y después se lleva a un volumen adecuado con NaOH aproximadamente 0,01N que contiene aproximadamente 0,25% de metilcelulosa (10:1, NaOH 0,01N/MC:NaOH 1N). El volumen de dosificación es aproximadamente 1 ml.

C. Consumo de oxígeno

Aproximadamente 1 día después de que se ha administrado la última dosis del compuesto, se mide el consumo de oxígeno

empleando un calorímetro indirecto de circuito abierto (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus OH 43204). Antes de cada experimento se calibran con N_2 gaseoso y una mezcla de gases (aproximadamente 0,5% de CO_2, aproximadamente 20,5% de O_2, aproximadamente 79% de N_2) los sensores para gas del Oxymax.

Se sacan las ratas sujeto de sus jaulas, y se registran sus pesos corporales. Se colocan las ratas en las cámaras herméticamente cerradas (43 x 43 x 10 cm) del Oxymax, se colocan las cámaras en los monitores de actividad, y después se fija el caudal de aire a través de las cámaras en un valor desde aproximadamente 1,6 litros/minuto a aproximadamente 1,7 litros/minuto.

El programa de ordenador del Oxymax calcula a continuación el consumo de oxígeno de las ratas (en ml/kg/hora) basándose en el caudal de aire a través de las cámaras y la diferencia en el contenido de oxígeno en las aberturas de entrada y de salida. Los monitores de actividad tienen 15 haces de luz infrarroja distanciados aproximadamente 2,5 cm a lo largo de cada eje, y se registra la actividad ambulatoria cuando se interceptan dos haces consecutivos, y se registran como cuentas los resultados.

Se miden el consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria aproximadamente cada 10 minutos, durante un período de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6,5 horas. El consumo de oxígeno en reposo se calcula para las ratas individuales excluyendo los primeros 5 valores y los valores obtenidos durante los períodos de tiempo en los cuales la actividad ambulatoria supera aproximadamente 100 cuentas.

ENSAYO 2

Fijación a receptores de hormonas tiroideas

Mediante el siguiente protocolo se puede demostrar la capacidad de un compuesto de Fórmula I, o un isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho

compuesto o isómero ("el ensayo del compuesto tiromimético") para fijarse a receptores de hormonas tiroideas.

A. Preparación de los extractos nucleares de células de insecto

Pellets de células High Five (BTI-TN-5B1-4, número de catálogo B855-02, Invitrogen®, Carlsbad, California) obtenidos aproximadamente 48 horas después de la infección con baculovirus (GibcoBRL®, Gaithersburg, Maryland) que expresan, bien Trα o bien Trβ, son suspendidos en Tampón para muestras (Tris 10 mM, pH 8,0; $MgCl_2$ 1 mM, DTT 1 mM; Tween 20 al 0,05%, fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo 1 mM; leupeptina 25 µg/ml) enfriado con hielo. Después de aproximadamente 10 minutos de incubación en hielo se homogeniza la suspensión por medio de 20 golpes en un homogenizador Dounce (VWR® Scientific Products, West Chester, Pennsylvania), y se centrifuga a 800 x g durante aproximadamente 15 minutos a 4°C. Se suspende el pellet (núcleos) en un tampón hipertónico (KCl 0,4 M; Tris 10 mM, pH 8,0; $MgCl_2$ 1 mM, DTT 1 mM; Tween 20 al 0,05%), y se incuba durante aproximadamente 30 minutos en hielo. Se centrifuga la suspensión a 100.000 x g durante aproximadamente 30 minutos a 4°C. Se guarda el sobrenadante (extracto celular) en alícuotas de 0,5 ml a -80°C.

B. Ensayo de fijación

Se llevan a cabo ensayos de fijación competitiva para medir la interacción de los compuestos tiromiméticos de prueba con los receptores α1 y β1 de hormonas tiroides (TRα y Trβ), de acuerdo con el siguiente protocolo.

Se preparan soluciones de compuestos tiromiméticos de prueba (concentración final de compuesto 20 mM) empleando DMSO al 100% como disolvente. Se diluye en serie cada compuesto en un tampón de ensayo (Tris-HCl 5 mM, pH 8,0; NaCl 50 mM; EDTA 2 mM; glicerol al 10% (v/v); DTT 1 mM) que contiene ^{125}I-T_3 0,4 nM (actividad específica aproximadamente 2.200 Ci/mmol) para proporcionar soluciones que varían

en concentración de compuesto de aproximadamente 10 µM a aproximadamente 0,1 nM.

El extracto nuclear de células de insecto High Five, que contiene TRα o bien Trβ, es diluido hasta una concentración total de proteína de 0,0075 mg/ml empleando el tampón de ensayo como diluyente.

Se combina un volumen (100 µl) de cada dilución de compuesto tiromimético (que contiene ^{125}I-T_3 0,4 nM) con un volumen igual (100 µl) de extracto nuclear diluido que contiene TRα o bien Trβ, y se incuba a temperatura ambiente durante aproximadamente 90 minutos. Se extrae una muestra de 150 µl de la reacción de fijación, y se aplica a una placa de filtración de 96 pocillos (Millipore®, Bedford, Massachusetts) que había sido previamente lavada con tampón de ensayo enfriado con hielo. Se somete la placa a filtración con vacío empleando un conector múltiple para filtración (Millipore®). Se lava cinco veces cada pocillo mediante la adición de 200 µl de tampón de ensayo enfriado con hielo, y subsiguiente filtración con vacío. Se retira la placa del conector múltiple para filtración, se seca brevemente el fondo de la placa sobre toallas de papel, y después se añaden a cada pocillo 25 µl de cóctel de centelleo Wallac® Optiphase Supermix (EG&G Wallac, Gaithersburg, Maryland), y se cubre la parte superior de cada placa con cinta selladora plástica (Microplate Press-on Adhesive Sealing Film, Packard® Instrument Co., Inc., Downers Grove, Illinois) y se cuantifica la radiactividad empleando una contador de centelleo de 96 pocillos Wallac® Microbeta. A continuación se calcula la actividad de fijación dividiendo la cantidad de ^{125}I-T_3 fijado en presencia de cantidades crecientes del compuesto de prueba, entre la cantidad de ^{125}I-T_3 fijado en ausencia de compuesto de prueba (expresada como % del testigo) y a continuación se utiliza el análisis de regresión lineal para determinar la CI_{50}.

Se prefieren los siguientes compuestos de la presente invención:

ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoíl)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoíl)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-2-metil-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoíl)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoíl)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-2-metilmalonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil--propilcarbamoíl)-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-((1S)-ciclohexil-etilcarbamoíl)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico;

ácido N-{3,5-dimetil-4-[3-((1S)-ciclohexil-etilcarbamoíl)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-((1S)-ciclohexil-etilcarbamoíl)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilsulfamoíl-4--hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoíl-4--hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilsulfamoíl-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilsulfamoíl-4-hidroxi-fenoxi)-3,5--dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoíl-4-hidroxi-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoíl-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-2-metil-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-2-metil-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-2-metil-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentilacetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilacetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-(4-{3-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-malonámico;

ácido N-{4-[3-(2-ciclopentil-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

éster metílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutil-metanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

éster etílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutil-metanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

éster etílico de ácido N-[4-(3-ciclobutilmetano-sulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

éster metílico de ácido N-[4-(3-ciclobutilmetano-sulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-2-metil-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil]-2-metil-malonámico;

ácido N-{4-[3-(2-ciclobutil-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5--dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]--malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilacetil-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilacetil-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi--fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-(3-cloro-4-{3-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]--4-hidroxi-fenoxi}-5-metil-fenil)-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(2-ciclobutil-1-hidroxi-etil)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(2-ciclopentil-1-hidroxi-etil)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-5-metil--fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(7-hidroxi-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro--1H-isoindol-4-iloxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(7-hidroxi-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H--isoindol-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(7-hidroxi-2-R-metil-1-oxo-indan-4-iloxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(7-hidroxi-2-S-metil-1-oxo-indan-4-iloxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(7-hidroxi-2,2-dimetil-1-oxo-indan-4-iloxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-2-metil-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-2-metil-malonámico; y

ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4--hidroxi-fenoxi]-fenil}-2-metil-malonámico;

Los siguientes compuestos de la presente invención son más preferidos:

ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoíl)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil--propil-carbamoíl)-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-((1S)-ciclohexil-etilcarbamoíl)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilsulfamoíl-4--hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoíl-4--hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilsulfamoíl-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilsulfamoíl-4-hidroxi-fenoxi)-3,5--dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoíl-4-hidroxi-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-2-metil-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-2-metil-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-benzoíl)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5--dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentilacetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5--dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-(4-{3-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4--hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-malonámico;

ácido N-{4-[3-(2-ciclopentil-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

éster metílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutil-metanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

éster etílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutil-metanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

éster etílico de ácido N-[4-(3-ciclobutilmetano-sulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

éster metílico de ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-2-metil-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-2-metil-malonámico; y

ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-2-metil-malonámico;

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos se ofrecen exclusivamente con el fin de ilustrar realizaciones particulares de la invención, y no están destinados a limitar en modo alguno el alcance de la memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones.

A lo largo de la presente solicitud se emplean las siguientes abreviaturas o acrónimos con los significados que se indican:

AcOH	ácido acético
APCI$^+$	ionización química a presión atmosférica, modo de ion positivo
APCI$^-$	ionización química a presión atmosférica, modo de ion negativo
calc.	calculado
DEE	dietoxietano
DME	dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ES$^+$	ionización por electropulverización, modo de ion positivo
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo

EtOH	etanol
Equiv.	equivalentes
Hex	hexanos
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
Me	metilo
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
MSA	ácido metanosulfónico
NMP	1-metilpirrolidona
NMR	resonancia magnética nuclear
t.a.	temperatura ambiente
TEA	trietilamina
TES	trietilsilano
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina

Ejemplo 1

Acido N-[4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

Paso A

4-(3-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-nitrobenceno

El compuesto del título del Paso A (778 mg) fue preparado a partir de tetrafluoroborato de bis(3-isopropil-4-metoxifenil)yodonio (2,50 g, 4,88 mmol) y 2,6-dimetil-4-nitrofenol (540 mg, 3,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.*, 38, 695-707 (1995).

Paso B

4-(2,6-Dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-isopropil-fenol

Se añadió tribromuro de boro (1 M en CH_2Cl_2, 3,2 ml, 3,2 mmol) a una solución de 4-(3-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-nitrobenceno (500 mg, 1,59 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml).

Se agitó durante 1 hora la mezcla resultante a t.a., y después se desactivó con agua (15 ml) y HCl 1M (10 ml). Después de agitar durante 30 minutos a t.a., se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) la solución. Se lavaron con salmuera (50 ml) los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título del Paso B. El compuesto del título del Paso B fue empleado en el paso siguiente sin purificación adicional. MS ($APCI^-$): calc.: 301; hallado: 300,2 (M-1).

Paso C

4-(4-Amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-isopropil-fenol

Se añadió catalizador (Pd/C al 10%, 100 mg) a una solución de 4-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-isopropil-fenol (478 mg, 1,59 mmol) en una mezcla de etanol (10 ml) y EtOAc (30 ml). Se hidrogenó la mezcla bajo 3,45 bar a t.a. durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se concentró para proporcionar el compuesto del título del Paso C (458 mg) como un sólido pardo. El compuesto del título del Paso C fue empleado en el paso siguiente sin purificación adicional. MS ($APCI^-$): calc.: 271,2; hallado: 270,2 (M-1).

Paso D

Ester metílico de ácido N-[4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico

Se añadió trietilamina (22 µl, 0,16 mmol) y cloruro de metilmalonilo (16 µl, 0,15 mmol) a una solución de 4-(4--amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-isopropil-fenol (39 mg, 0,14 mmol) en THF (2 ml). Se agitó a t.a. durante 18 horas la mezcla resultante. Se concentró la solución y se purificó el residuo mediante TLC preparativa (2,5% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título del paso D (31 mg). MS ($APCI^-$): calc.: 371,3; hallado: 370,3 (M-1).

Paso E

Acidc N-[4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)-
-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

Se añadió KOH 3N (0,9 mmol, 0,3 ml) a una solución de éster metílico de ácido N-[4-(4-hidroxi-3-isopropil-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico (29 mg, 0,08 mmol) en una mezcla de MeOH (1 ml) y H_2O (1 ml). Después de agitar a t.a. durante 4 horas, se añadió H_2O (10 ml). Se lavó con EtOAc (2 x 10 ml) la solución, y se acidificó con HCl 1N. Se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) la solución acuosa. Se lavaron con salmuera los extractos orgánicos combinados, se secaron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título del Paso E y del Ejemplo 1 (20 mg) como un sólido blanco. MS (APCI$^-$): calc.: 357,1; hallado: 356,1 (M-1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita en el Ejemplo 1, y empleando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos del título de los Ejemplos 1-1 a 1-5.

Ejemplo 1-1

Ester metílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi--3-isopropil-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 411,1; hallado: 409,9 (M-1).

Ejemplo 1-2

Ester metílico de ácido N-[4-(3-*s*-butil-4-hidroxi--fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 385,3; hallado: 384,3 (M-1).

Ejemplo 1-3

Acido N-[4-(3-*s*-butil-4-hidroxi-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 371,3; hallado: 370,3 (M-1).

Ejemplo 1-4

Acido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropil--fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 397,0; hallado: 396,3 (M-1).

Ejemplo 1-5

Ester etílico de ácido N-[4-(4-hidroxi-3-isopropil--fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 385,3; hallado: 384,3 (M-1).

Ejemplo 2

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil--4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

Paso A

Cloruro de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-etoxi--bencenosulfonilo

Se añadió en varias porciones 4-(4-metoxi-fenoxi)-3,5--dicloro-nitrobenceno (700 mg, 2,2 mmol) sobre ácido cloro-sulfónico (2,0 ml) enfriado a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 5 minutos, y después a t.a. durante 2,5 horas. Se añadió gota a gota la solución sobre agua de hielo (40 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) el producto. Se secaron los extractos orgánicos combinados, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título del Paso A (920 mg) como un producto bruto que se utilizó sin purificación en el paso siguiente. MS (APCI⁻): calc.: 410,9; hallado: 392,1 (M-1-Cl+OH, ácido sulfónico).

Paso B

N-Ciclopropil-5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-
-2-metoxi-bencenosulfonamida

Se añadieron trietilamina (470 µl, 3,4 mmol) y ciclopropilamina (170 µl, 2,5 mmol) a una solución de cloruro de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-etoxi-bencenosulfonilo (920 mg, 2,2 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 5 minutos, y después a t.a. durante 6 horas. Se añadieron agua (30 ml) y HCl 1N (1 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) la solución. Se secaron los extractos en EtOAc combinados, y se concentraron. Mediante cromatografía se purificó el producto, para proporcionar el compuesto del título del Paso B (652 mg). MS (APCI) calc.: 432,0; hallado: 430,9 (M-1).

Paso C

N-Ciclopropil-5-(2,6-dicloro-4-amino-fenoxi)-
-2-metoxi-bencenosulfonamida

Se preparó N-ciclopropil-5-(2,6-dicloro-4-amino-fenoxi)-
-2-metoxi-bencenosulfonamida, el compuesto del título del Paso C (96 mg), a partir de N-ciclopropil-5-(2,6-dicloro-4-
-nitro-fenoxi)-2-metoxi-bencenosulfonamida (100 mg) de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, Paso B. Se hidrogenó la mezcla durante 2 horas, se filtró a través de Celite, y se concentró. El compuesto del título del Paso C fue empleado en el paso siguiente sin purificación adicional. MS ($APCI^-$): calc.: 402,0; hallado: 401,3 (M-1).

Paso D

N-Ciclopropil-5-(2,6-dicloro-4-amino-fenoxi)-
-2-hidroxi-bencenosulfonamida

Se preparó N-ciclopropil-5-(2,6-dicloro-4-amino-fenoxi)-

-2-hidroxi-bencenosulfonamida, el compuesto del titulo del Paso D (52 mg), a partir de N-ciclopropil-5-(2,6-dicloro-4--amino-fenoxi)-2-metoxi-bencenosulfonamida (96 mg, 0,24 mmol) de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, Paso C. Se empleó tribromuro de boro (1M en CH_2Cl_2, 712 µl, 0,71 mmol). Después de añadir agua, se extrajo con con EtOAc (3 x 15 ml) la mezcla. Se secaron los extractos orgánicos combinados, y se concentraron. Mediante TLC preparativa (40% de EtOAc en hexanos) se purificó el producto del título del Paso D. MS ($APCI^-$): calc.: 388,2; hallado: 387,2 (M-1).

Paso E

Ester metílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropil--sulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

El éster metílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(3--ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico, producto del título del Paso E (53 mg), fue preparado a partir de N-ciclopropil-5-(2,6-dicloro-4-amino-fenoxi)-2--hidroxi-bencenosulfonamida (52 mg) de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, Paso D. MS ($APCI^-$): calc.: 488,2; hallado: 487,2 (M-1).

Paso F

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil--4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

El ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4--hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico, el producto del título del Paso F y del Ejemplo 2 (42 mg), fue preparado a partir de éster metílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropil-sulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico (53 mg), de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, Paso E. MS ($APCI^+$): calc.: 474,0; hallado: 475,6 (M+1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 2, y empleando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos del titulo de los Ejemplos 2-1 a 2-15.

Ejemplo 2-1

Ester etílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutil-sulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS ($APCI^-$): calc.: 516,0; hallado: 515,4 (M-1).

Ejemplo 2-2

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil--4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS ($APCI^-$): calc.: 488,0; hallado: 487,1 (M-1).

Ejemplo 2-3

Ester etílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutil-sulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

MS ($APCI^-$): calc.: 496,1; hallado: 495,4 (M-1).

Ejemplo 2-4

Acido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil--4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

MS ($APCI^+$): calc.: 468,1; hallado: 469,1 (M+1).

Ejemplo 2-5

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi--5-isopropil-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS ($APCI^-$): calc.: 516,1; hallado: 471,4 ($M-1-CO_2$).

Ejemplo 2-6

Acido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilsulfamoil-
-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 476,02; hallado: 475,0 (M-1).

Ejemplo 2-7

Acido N-[4-(3-butilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-
-3,5-dicloro-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 490,0; hallado: 489,0 (M-1).

Ejemplo 2-8

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-heptilsulfamoil-4-hidroxi-
-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 532,08; hallado: 531,0 (M-1).

Ejemplo 2-9

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-fenilsulfamoil)-4-
-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 528,0; hallado: 526,7 (M-1).

Ejemplo 2-10

Acido N-[4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-
-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 448,1; hallado: 447,0 (M+1).

Ejemplo 2-11

Acido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-
-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 434,1; hallado: 433,1 (M+1).

Ejemplo 2-12

Acido N-[4-(3-ciclopentilsulfamoil-4-hidroxi-
-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 462,1; hallado: 461,1 (M+1).

Ejemplo 2-13

Acido N-[4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-hidroxi-
-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 476,2; hallado: 475,1 (M+1).

Ejemplo 2-14

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilsulfamoil-4-
-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (ES): calc.: 502,0; hallado: 500,9 (M-1).

Ejemplo 2-15

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilsulfamoil-4-
-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (ES): calc.: 516,0; hallado: 514,9 (M-1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 2, y empleando los materiales de partida adecuados, se puede preparar el siguiente compuesto del título del Ejemplo 2-16.

Ejemplo 2-16

Acido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-
-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

Ejemplo 3

Acido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-nonilcarbamoil-
-fenoxi)-fenil]-malonámico

Paso A

5-(2,6-Dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzaldehído

Se añadió hexametilentetramina (2,10 g, 15,0 mmol) a una solución de 3,5-dicloro-4-(4-metoxi-fenoxi)-nitrobenceno (3,14 g, 10,0 mmol) en TFA (30 ml). Se agitó a 75°C durante 2 horas la mezcla resultante, y después se concentró hasta un aceite viscoso. Se recogió el residuo en 30 ml de H_2O, y se agitó a t.a. Se añadió a esta suspensión $NaHCO_3$ acuoso saturado suficiente para neutralizar el TFA residual, y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) la mezcla. Se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 30 ml) los extractos en EtOAc combinados, y se secaron sobre Na_2SO_4. Se filtraron los extractos secados, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título del Paso A (3,67 g) como un sólido amarillo. MS ($APCI^-$): calc.: 341,0; hallado: 340,1 (M-1).

Paso B

Acido 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzoico

Se añadió gota a gota una solución de clorito sódico (7,1 g, 79 mmol) en tampón de fosfato potásico (100 ml de una solución 0,6 M, 60 mmol) a una solución de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-benzaldehído (3,0 g, 8,8 mmol) en una mezcla de THF (50 ml), alcohol *t*-butílico (50 ml) y 2-metil-2-buteno (11 ml, 132 mmol). Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante 16 horas a t.a., y después se acidificó con HCl 1M (200 ml). Se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) la mezcla resultante. Se lavaron los extractos en EtOAc combinados con HCl 1M (2 x 250 ml), con agua (250 ml), con $NaHSO_3$ al 10%, y con salmuera (250 ml). Se secaron (Na_2SO_4) los extractos, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título del Paso B (3,1 g) como un sólido amarillo. El compuesto del título del Paso B fue empleado en el paso siguiente sin purificación adicional. MS (ES^-): calc.: 357,0; hallado: 356,0 (M-1).

Paso C

5-(2,6-Dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-N-nonil-benzamida

A una suspensión de ácido 5-(2,6-dicloro-4-nitro--fenoxi)-2-metoxi-benzoico (150 mg, 0,42 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3--etilcarbodiimida (84 mg, 0,44 mmol) e hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (77 mg, 0,50 mmol), agitando a t.a. A la solución amarilla resultante se añadió nonilamina (154 µl, 0,84 mmol) a t.a. Se agitó durante 2 horas a t.a. la mezcla resultante, y después se eliminó el disolvente en una corriente de nitrógeno seco. Mediante TLC preparativa (5% de Et_2O, 45% de hexanos, 50% de CH_2Cl_2) se purificó el residuo para proporcionar el compuesto del título del Paso C (173 mg). MS ($APCI^+$): calc.: 482,1; hallado: 483,2 (M+1).

Paso D

5-(2,6-Dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-N-nonil-benzamida

A una solución de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2--metoxi-N-nonil-benzamida (173 mg, 0,36 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió una solución de BBr_3 (0,72 ml de una solución 1M en CH_2Cl_2). Se agitó a t.a. durante 1,5 horas la mezcla resultante, y después se desactivó mediante la adición de MeOH (1 ml) y agua (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 30 minutos, y después se diluyó adicionalmente con HCl 1M (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5ml). Se lavaron con salmuera los extractos en CH_2Cl_2 combinados, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título del Paso D (168 mg) como un aceite viscoso. El compuesto del título del Paso D fue empleado en el paso siguiente sin purificación adicional. MS ($APCI^-$): calc.: 468,1; hallado: 467,2 (M-1).

Paso E

5-(4-Amino-2,6-dicloro-fenoxi)-2-hidroxi-N-nonil-benzamida

Se añadió catalizador (Pd/C al 10%, 100 mg) a una solución de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-N-nonil--benzamida (168 mg, 0,36 mmol) en una mezcla de EtOH (3 ml) y EtOAc (3 ml). Se hidrogenó la mezcla resultante bajo 3,8 bar a t.a. durante 1,5 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se concentró para proporcionar el compuesto del título del paso E (115 mg) como un sólido pardo. El compuesto del título del Paso E fue empleado en el paso siguiente sin purificación adicional. MS (APCI$^+$): calc.: 438,1; hallado: 439,3 (M+1).

Paso F

Ester metílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi--3-nonilcarbamoíl-fenoxi)-fenil]-malonámico

Se añadió cloruro de metilmalonilo (19 µl, 0,18 mmol), con agitación, a una solución de 5-(4-amino-2,6-dicloro--fenoxi)-2-hidroxi-N-nonil-benzamida (75 mg, 0,17 mmol) en THF seco (2 ml) a t.a.. Se agitó a t.a. durante 2 horas la mezcla resultante, y después se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (2% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título del paso F (78 mg) como un sólido. MS (APCI$^+$): calc.: 538,2; hallado: 539,1 (M+1).

Paso G

Acido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-nonilcarbamoíl--fenoxi)-fenil]-malonámico

Se disolvió éster metílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(4--hidroxi-3-nonilcarbamoíl-fenoxi)-fenil]-malonámico (78 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de MeOH (2 ml), agua (1,5 ml) y NaOH 1M (0,5 ml, 0,5 mmol). Se agitó a t.a. durante 2 horas la solución resultante, y después se diluyó con 15 ml de KOH 0,1M. Se lavó la solución con una mezcla 1:1 de Et_2O y EtOAc (3 x 10 ml), y se extrajeron con KOH 0,1M (2 x 10 ml) los

lavados orgánicos combinados. Con HCl concentrado se acidificaron las soluciones básicas combinadas, y se extrajeron con EtOAc (3 x 15 ml), y se lavaron con salmuera los extractos orgánicos combinados. Se filtraron los extractos secados, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título del Paso G y del Ejemplo 3 (64 mg). MS ($APCI^+$): calc.: 524,1; hallado: 525,1 (M+).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita en el Ejemplo 3, y empleando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos del título de los Ejemplos 3-1 a 3-26.

Ejemplo 3-1

Acido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico

MS ($APCI^-$): calc.: 478,2; hallado: 433,5 (M-1-CO_2).

Ejemplo 3-2

Acido N-{4-[3-(ciclopentil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

MS ($APCI^-$): calc.: 440,2; hallado: 395,2 (M-1-CO_2).

Ejemplo 3-3

Acido N-{4-[4-hidroxi-3-(isopropil-metil-carbamoil)-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

MS ($APCI^-$): calc.: 414,2; hallado: 413,0 (M-1).

Ejemplo 3-4

Acido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-metilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS ($APCI^+$): calc.: 412,02; hallado: 413,0 (M+1).

Ejemplo 3-5

Acido N-[4-(3-butilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-
-3,5-dicloro-fenil]-malonámico

MS (APCI⁺): calc.: 454,07; hallado: 455,1 (M+1).

Ejemplo 3-6

Acido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-isopropilcarbamoil-
-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI⁺): calc.: 440,05; hallado: 441,0 (M+1).

Ejemplo 3-7

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-heptilcarbamoil-4-
-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI⁺): calc.: 496,12; hallado: 497,1 (M+1).

Ejemplo 3-8

Acido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-
-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 426,3; hallado: 425,3 (M-1).

Ejemplo 3-9

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-
-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS (APCI⁺): calc.: 492,03; hallado: 493,0 (M+1).

Ejemplo 3-10

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilcarbamoil-4-
-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI⁺): calc.: 466,1; hallado: 467,2 (M+1).

Ejemplo 3-11

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-cicloheptilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (ES^+): calc.: 494,1; hallado: 495,0 (M+1).

Ejemplo 3-12

Acido N-{3,5-dicloro-4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propilcarbamoil)-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS ($APCI^+$): calc.: 496,1; hallado: 453,3 ($M+1-CO_2$).

Ejemplo 3-13

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclohexilmetil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS ($APCI^+$): calc.: 494,1; hallado: 451,2 ($M+1-CO_2$).

Ejemplo 3-14

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclohexilmetil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS (ES^+): calc.: 508,1; hallado: 508,9 (M+1).

Ejemplo 3-15

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-((1R)-ciclohexil-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS ($APCI^+$): calc.: 508,1; hallado: 509,2 (M+1).

Ejemplo 3-16

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-((1S)-ciclohexil-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS ($APCI^+$): calc.: 508,1; hallado: 509,3 (M+1).

Ejemplo 3-17

Ester metílico de ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 440,3; hallado: 441,3 (M+1).

Ejemplo 3-18

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 480,1; hallado: 437,2 (M+1-CO_2).

Ejemplo 3-19

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclohexil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS (ES$^+$): calc.: 494,1; hallado: 494,8 (M+1).

Ejemplo 3-20

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclooctilcarbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 508,1; hallado: 509,2 (M+1).

Ejemplo 3-21

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclooctil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS (ES$^+$): calc.: 522,1; hallado: 522,8 (M+1).

Ejemplo 3-22

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclopentil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS (ES$^+$): calc.: 480,1; hallado: 480,8 (M+1).

Ejemplo 3-23

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-(cicloheptil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS (ES^+): calc.: 508,1; hallado: 508,8 (M+1).

Ejemplo 3-24

Acido N-(3,5-dicloro-4-{4-hidroxi-3-[(1-isopropil-2-metil-propil)-metil-carbamoil]-fenoxi}-fenil)-malonámico

MS (ES^+): calc.: 510,1; hallado: 510,9 (M+1).

Ejemplo 3-25

Acido N-(3,5-dicloro-4-{3-[((1R)-ciclohexil-etil)-metil-carbamoil]-4-hidroxi-fenoxi}-fenil)-malonámico

MS (ES^+): calc.: 522,1; hallado: 522,9 (M+1).

Ejemplo 3-26

Acido N-(3,5-dicloro-4-{3-[((1S)-ciclohexil-etil)-metil-carbamoil]-4-hidroxi-fenoxi}-fenil)-malonámico

MS (ES^+): calc.: 522,1; hallado: 522,8 (M+1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita en el Ejemplo 3, y empleando los materiales de partida adecuados, se pueden preparar los siguientes compuestos del título de los Ejemplos 3-27 a 3-29.

Ejemplo 3-27

Acido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico

Ejemplo 3-28

Acido N-{3,5-dimetil-4-[3-((1S)-ciclohexil-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

Ejemplo 3-29

Acido N-{3-cloro-4-[3-((1S)-ciclohexil-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico

Ejemplo 4

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

Paso A

5-(2,6-Dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-(4-fluoro-bencenosulfonil)-benceno

Se agitó a 110°C durante 4,5 horas una mezcla de 4-(4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-nitrobenceno (1 g, 3,4 mmol), cloruro de p-fluorofenilsulfonilo (1,33 g, 6,8 mmol) y reactivo de Eaton (20 ml), y la solución adquirió color pardo. Se vertió en agua de hielo la solución parda, y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con bicarbonato sódico saturado (3 x 50 ml), y con salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron. Mediante cromatografía (20% de EtOAc en hexanos) se purificó el residuo para proporcionar el compuesto del título del Paso A (468 mg). MS ($APCI^-$): calc.: 471,0; hallado: 470,0 (M-1).

Paso B

4-(2,6-Dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-fenol

Se añadió tribromuro de boro (1 M en CH_2Cl_2, 2,0 ml, 2,0 mmol) a una solución de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-(4-fluoro-bencenosulfonil)-benceno (468 mg, 0,99 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml). Se agitó a t.a. durante 2 horas la mezcla resultante, y después se desactivó con agua (50 ml). Después de agitar durante 1 hora a t.a., se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) la solución. Se secaron los extractos combinados, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título

del Paso B (454 mg). El compuesto del título del Paso B fue empleado en el paso siguiente sin purificación. MS (APCI⁻): calc.: 457,0; hallado: 456,0 (M-1).

Paso C

4-(4-Amino-2,6-dicloro-fenoxi)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-fenol

Se añadió catalizador de Pd/C al 10% (100 mg) a una solución de 4-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-fenol (454 mg, 0,99 mmol) en una mezcla de etanol (10 ml) y EtOAc (20 ml). Se hidrogenó la mezcla bajo 3,1 bar a t.a. durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite, y se concentró para proporcionar el compuesto del título del Paso C (405 mg) como un sólido. El compuesto del título del Paso C fue empleado en el paso siguiente sin purificación adicional. MS (APCI⁻): calc.: 427,0; hallado: 426,1 (M-1).

Paso D

Ester metílico de ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

El éster metílico de ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico, producto del título del Paso D (170 mg) fue preparado a partir de 4-(4-amino-2,6-dicloro-fenoxi)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-fenol (137 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso D. MS (APCI⁻): calc.: 527,0; hallado: 526,0 (M-1).

Paso E

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

Se preparó ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-benceno-

sulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico, el producto del título del Paso E y del Ejemplo 4 (105 mg), a partir de éster metílico de ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico (108 mg), de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso E. MS (APCI⁻): calc.: 513,0; hallado: 512,1 (M-1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 4, y empleando el material de partida adecuado, se preparó el siguiente compuesto del título del Ejemplo 4-1.

Ejemplo 4-1

Ester etílico de ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 541,0; hallado: 540,0 (M-1).

Ejemplo 4-2

Acido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

Paso A

Acido 4-fluoro-bencenosulfínico

Se calentó a 100°C una mezcla de cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (50,0 g, 257 mmol), sulfito sódico (48,6 g, 386 mmol), y bicarbonato sódico (108 g, 1,28 mol) en agua. Se agitó a 100°C durante 1,5 horas la solución resultante, y después se enfrió hasta la t.a., y se acidificó mediante la adición cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml) el precipitado resultante. Se lavaron con salmuera los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El secado en vacío proporcionó el compuesto del título del

paso A como un sólido (35,8 g). MS (APCI⁻): calc.: 160,0; hallado: 195,1 (M+35, aducto con Cl⁻).

Paso B

2-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-benceno-1,4-diol

Se añadió una solución de benzoquinona (23,5 g, 217 mmol) en 500 ml de EtOH, a t.a. y en el espacio de 30 minutos, a una solución de ácido 4-fluoro-bencenosulfínico (34,8 g, 217 mmol) en EtOH (300 ml) y agua (500 ml). Se agitó durante 2 horas a t.a. la solución resultante, y después se diluyó hasta 4 litros con agua caliente. Se enfrió a 4°C la solución durante 62 horas, y se formaron cristales. Mediante filtración con succión se recogió el sólido cristalino, y se lavó con agua (3 x 500 ml) y hexanos (2 x 500 ml), y se secó, para proporcionar el compuesto del título del paso B (40,8 g). MS (APCI⁻): calc.: 268,0; hallado: 267,1 (M-1).

Paso C

4-(2,6-Dimetil-4 nitro-fenoxi)-2-(4-fluoro--bencenosulfonil)-fenol

Se barrió con nitrógeno seco durante 15 minutos, a t.a., una solución de 2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-benceno-1,4-diol (10,0 g, 37,3 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona seca (100 ml) con tamices moleculares de 3Å (3,0 g). Se enfrió a 0°C la solución y se añadió en una sola porción bis(trimetilsilil)amida de potasio (18,59 g, 93,2 mmol), para proporcionar una suspensión de color rojo oscuro. Se calentó a t.a. la suspensión, continuando el barrido. Se añadió 18-corona-6 (10,8 g, 41,0 mmol) en una sola porción, y se enfrió la solución a 0°C. Se añadió a la suspensión enfriada 2-cloro--1,3-dimetil-5-nitro-benceno (8,30 g, 44,7 mmol) para proporcionar una solución parda, y se detuvo el barrido. Se calentó hasta la t.a. la solución, y se agitó bajo nitrógeno seco durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción bruta

sobre HCl 1M (1 litro) a 0°C, y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Se lavaron los extractos combinados con HCl 1M (4 x 1 litro) y con salmuera (1 litro), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se trataron con carbón activado, y se filtraron. Se concentró el filtrado hasta un sólido de color bronce que fue filtrado a través de gel de sílice (150 g) con metanol:hexanos:CH_2Cl_2 1:9:10 (1,5 litros). La concentración del filtrado proporcionó el compuesto del título del paso C como un sólido de color bronce (11,4 g). El compuesto del título del Paso C fue empleado en el paso siguiente sin purificación adicional. MS ($APCI^-$): calc.: 417,1; hallado: 416,0 (M-1).

Paso D

4-(4-Amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-(4-fluoro--bencenosulfonil)-fenol

Se añadió catalizador (Pd/C al 10%, 2,29 g) a una solución de 4-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-(4-fluoro--bencenosulfonil)-fenol (11,4 g, 27,4 mmol) en una mezcla de etanol (200 ml) y EtOAc (200 ml). Se hidrogenó la mezcla bajo 3,1 bar a t.a. durante 4 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite, y se concentró para proporcionar el compuesto del título del Paso D (10,5 g) como un sólido de color bronce. El compuesto del título del Paso D fue empleado en el paso siguiente sin purificación adicional. MS ($APCI^-$): calc.: 387,1; hallado: 386,2 (M-1).

Paso E

Ester metílico de ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)--4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

Se añadió cloruro de metilmalonilo (1,68 ml, 15,7 mmol) a una solución de 4-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-(4-fluoro--bencenosulfonil)-fenol (5,53 g, 14,3 mmol) en THF seco (30 ml). Se agitó a t.a. durante 2 horas la solución, y

después se concentró para dar un sólido de color rosa. Se disolvió el sólido en una cantidad mínima de CH_2Cl_2, se hizo pasar a través de gel de sílice, y se eluyó con metanol al 2% en CH_2Cl_2 (750 ml). Se concentró la solución para dar un sólido de color rosa. Se disolvió el sólido en EtOAc (30 ml), y se añadió gradualmente ciclohexano (200 ml) para proporcionar un sólido oleoso, que se hizo más cristalino al agitar a t.a. Se agitó la suspensión durante 24 horas a t.a., y después se filtró. Se lavó el sólido blanco con ciclohexano (3 x 20 ml) y éter de petróleo (20 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título del Paso E (4,88 g). MS (APCI$^+$): calc.: 487,1; hallado: 488,3 (M+1).

Paso F

Acido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

Se añadió una solución 5M de hidróxido potásico (8,8 ml, 44 mmol) a una suspensión de éster metílico de ácido N-{4-[3--(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil--fenil}-malonámico (7,14 g, 14,6 mmol) en metanol acuoso al 50% (56 ml) para dar una solución de color pardo-rojizo. Se agitó la solución a t.a. durante 45 minutos, y después se diluyó con agua (200 ml). Se lavó con EtOAc (3 x 50 ml) la solución, y se extrajeron con KOH 0,1M (50 ml) los lavados combinados. Con HCl concentrado se acidificaron las soluciones acuosas básicas combinadas, y se extrajeron con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron con salmuera los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite de color ámbar oscuro. Se disolvió en EtOAC (20 ml) el aceite, y se añadió ciclohexano (100 ml) para dar un aceite, que solidificó lentamente al agitar a t.a. Se agitó la suspensión durante 64 horas a t.a., y después se filtró. Se lavó el sólido con ciclohexano (3 x 50 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título de Paso F y el Ejemplo 4-2 (6,26 g) como un sólido. MS (APCI$^+$):

calc.: 473,1; hallado: 474,3 (M+1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 4-2, y empleando el material de partida adecuado, se puede preparar el siguiente compuesto del título del Ejemplo 4-3-A.

Ejemplo 4-3-A

Ester metílico de ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 4-2, y empleando el material de partida adecuado, se preparó el siguiente compuesto del título del Ejemplo 4-3.

Ejemplo 4-3

Acido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi--fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 493,0; hallado: 492,0 (M-1).

Ejemplo 4-4

Acido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-2-metil-malonámico

Paso A

Ester metílico de ácido N-{4-[3-(4-fluoro-benceno--sulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}--2-metil-malonámico

Se añadió 4-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-(4-fluoro--bencenosulfonil)-fenol (200 mg, 0,4 mmol), preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 4-2, paso D, a α-metilmalonato de dimetilo (2 ml) calentado a 150°C. Se agitó la mezcla a 150°C, bajo nitrógeno, durante 18 horas. Mediante destila-

ción bajo vacio se eliminó el α-metilmalonato de dimetilo en exceso. Mediante TLC preparativa (MeOH al 5% en CH_2Cl_2) se purificó el residuo, para proporcionar el compuesto del título del Paso A (155 mg) como una espuma. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,27-7,24 (m+s, 2H), 7,19-7,15 (t, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,48-3,42 (q, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,52 (d, 3H). MS (ES^-): calc.: 501,1; hallado: 499,9 (M-1).

Paso B

Acido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-2-metil-malonámico

Se añadió NaOH 1N (0,6 ml, 0,6 mmol) a una solución de éster metílico de ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-2-metil--malonámico (155 mg, 0,31 mmol) en H_2O/MeOH (1/1, 4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con EtOAc (15 ml) la solución, y se extrajo con NaOH 0,1N (3 x 10 ml). Con HCl 1M se acidificaron los extractos básicos combinados, y se extrajeron con EtOAc (3 x 15 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título del paso B y el Ejemplo 4-4 (131 mg) como un sólido. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,95 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 6,93-6,90 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 3,57-3,52 (q, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,41 (d, 3H). MS (ES^-): calc.: 487,1; hallado: 485,9 (M-1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 4-4, y empleando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos del título de los Ejemplos 4-5 a 4-8.

Ejemplo 4-5

Ester metílico de ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-2-metil-malonámico

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 8,66 (s ancho, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,99-6,89 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,48-3,43 (q, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,54 (d, 3H). MS (ES^-): calc.: 521,1; hallado: 519,8 (M-1).

Ejemplo 4-6

Acido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi}-5-metil-fenil}-2-metil-malonámico

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99-7,94 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 3H), 6,98-6,95 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,57-3,51 (q, 1H), 2,14 (s, 6H), 1,41 (d, 3H). MS (ES^-): calc.: 507,1; hallado: 505,9 (M-1).

Ejemplo 4-7

Ester metílico de ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-2-metil-malonámico

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 8,69 (s ancho, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,49-3,44 (q, 1H), 1,55 (d, 3H). MS (ES^-): calc.: 541,1; hallado: 539,8 (M-1).

Ejemplo 4-8

Acido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-2-metil-malonámico

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99-7,95 (m, 2H), 7,79 (s,

2H), 7,30-7,23 (m, 3H), 7,02-6,99 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 3,56-3,53 (q, 1H), 1,41 (d, 3H). MS (ES^-): calc.: 527,0; hallado: 525,8 (M-1).

Ejemplo 5

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

Paso A

Cloruro de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)--2-metoxi-bencenosulfonilo

El cloruro de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi--bencenosulfonilo, producto del título del paso A (8,8 g) fue preparado a partir de 4-(4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloronitrobenceno (7,0 g) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A. MS ($APCI^-$): calc.: 410,9; hallado: 392,1 (M-1-Cl+OH, ácido sulfónico).

Paso B

Acido 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)--2-metoxi-bencenosulfínico

Se añadió sulfito sódico (3,89 g, 30,9 mmol) y bicarbonato sódico (5,19 g, 61,8 mmol) a una solución de cloruro de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-bencenosulfonilo (4,26 g, 10,3 mmol) en agua (40 ml). Se calentó a reflujo durante 2 horas la mezcla resultante, y después se enfrió a t.a. Se acidificó la solución con HCl concentrado (5 ml), seguido por la adición de agua (40 ml). Se extrajo con EtOAc (5 x 80 ml) la solución acuosa. Se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) los extractos orgánicos combinados, se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título del Paso B (2,56 g) como un sólido. El compuesto del título del Paso B fue empleado en el paso siguiente sin purificación. MS ($APCI^-$): calc.: 376,9; hallado: 375,8 (M-1).

Paso C

5-(2,6-Dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-
-(ciclopropilmetanosulfonil)-benceno

Se añadieron NaOH (116 mg, 2,89 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (1,40 ml, 14,5 mmol) a una solución de ácido 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-bencenosulfínico (1,0 g, 2,64 mmol) en etanol. Se agitó a 70°C durante 6 horas la mezcla resultante, y después a 50°C durante 20 horas, y se concentró a sequedad. Se disolvió el residuo en HCl 1N (40 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados, y se concentraron. Mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 : Hex = 4:1) se purificó el residuo, para proporcionar el compuesto del título del Paso C (160 mg) como un sólido. MS (APCI$^-$): calc.: 431,0; hallado: 430,2 (M-1).

Paso D

2-(Ciclopropilmetanosulfonil-4-(2,6-dicloro-
-4-nitro-fenoxi)-fenol

Se añadió tribromuro de boro (1M en CH_2Cl_2, 0,74 ml, 0,74 mmol) a una solución de 5-(2,6-dicloro-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-(ciclopropilmetanosulfonil)-benceno (160 mg, 0,37 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas la mezcla resultante, y se añadió agua (15 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se extrajo la solución con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados, y se concentraron. Mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 al 100%) se purificó el residuo, para proporcionar el compuesto del título del Paso D (76 mg). MS (APCI$^-$): calc.: 417,0; hallado: 416,2 (M-1).

Paso E

4-(4-Amino-2,6-dicloro-fenoxi)-2-
-ciclopropilmetanosulfonil-fenol

Se añadió catalizador de Pd/C al 10% (27 mg) a una solución de 2-(ciclopropilmetanosulfonil-4-(2,6-dicloro-4-
-nitro-fenoxi)-fenol (76 mg, 0,18 mmol) en etanol (2 ml). Se hidrogenó la mezcla bajo 3,1 bar a t.a. durante 12 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite, y se concentró para proporcionar el compuesto del título del Paso E (43 mg) como un sólido. El compuesto del título del Paso E fue empleado en el paso siguiente sin purificación adicional. MS ($APCI^-$): calc.: 387,0; hallado: 386,2 (M-1).

Paso F

Ester etílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropil-
metanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

Se añadió trietilamina (17 µl, 0,12 mmol) y cloruro de etilmalonilo (14 µl, 0,11 mmol) a una solución de 4-(4-
-amino-2,6-dicloro-fenoxi)-2-ciclopropilmetanosulfonil-fenol (43 mg, 0,11 mmol) en THF (2 ml). Se agitó a t.a. durante 3 horas la mezcla resultante. Se concentró la solución y se purificó el residuo mediante TLC preparativa (2% de MeOH en CH_2Cl_2), para proporcionar el compuesto del título del Paso F (42 mg). MS ($APCI^-$): calc.: 501,0; hallado: 500,3 (M-1).

Paso G

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-
-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

El ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-
-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico, el producto del título del paso G y del Ejemplo 5 (4 mg), fue preparado a partir de éster etílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropil-
metanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico (5 mg) de

acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso E. MS (APCI⁻): calc.: 473,0; hallado: 428,3 (M-1-CO_2).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 5, y empleando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos del título de los Ejemplos 5-1 a 5-29.

Ejemplo 5-1

Ester metílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetano-sulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 481,1; hallado: 480,1 (M-1).

Ejemplo 5-2

Ester metílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilmetano-sulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 467,1; hallado: 466,2 (M-1).

Ejemplo 5-3

Acido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil--4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 467,1; hallado: 466,2 (M-1).

Ejemplo 5-4

Ester etílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilmetano-sulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 481,1; hallado: 480,1 (M-1).

Ejemplo 5-5

Ester etílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetano-sulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 495,1; hallado: 494,1 (M-1).

Ejemplo 5-6

Acido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 453,1; hallado: 452,1 (M-1).

Ejemplo 5-7

Ester metílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-etanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 461,0; hallado: 460,1 (M-1).

Ejemplo 5-8

Ester metílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-metanosulfonil-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 447,0; hallado: 446,1 (M-1).

Ejemplo 5-9

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-etanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 447,0; hallado: 446,1 (M-1).

Ejemplo 5-10

Acido N-[3,5-dicloro-4-(4-hidroxi-3-metanosulfonil-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 433,0; hallado: 432,0 (M-1).

Ejemplo 5-11

Ester etílico de ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 475,2; hallado: 474,3 (M-1).

Ejemplo 5-12

Ester metílico de ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil--4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 461,2; hallado: 460,2 (M-1).

Ejemplo 5-13

Acido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 447,1; hallado: 448,2 (M+1).

Ejemplo 5-14

Ester etílico de ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutil-metanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 515,1; hallado: 514,2 (M-1).

Ejemplo 5-15

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 487,0; hallado: 488,0 (M+1).

Ejemplo 5-16

Acido N-[4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 447,1; hallado: 446,3 (M-1).

Ejemplo 5-17

Acido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 461,2; hallado: 460,3 (M-1).

Ejemplo 5-18-A

Ester metílico de ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-2-metil-malonámico

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,00-6,97 (dd, 1H), 6,94-6,91 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,48-3,42 (q, 1H), 3,20 (d, 2H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,08-2,01 (m+s, 1H+6H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 4H), 1,55 (d, 3H). MS (APCI⁻): calc.: 475,2; hallado: 474,2 (M-1).

Ejemplo 5-18

Acido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-2-metil-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 461,2; hallado: 460,1 (M-1). ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (s, 2H), 7,07-6,92 (m, 3H), 3,57-3,46 (m, 3H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,80-1,71 (m, 3H), 1,46-1,39 (d, 3H).

Ejemplo 5-19

Acido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-N-isopropil-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 503,2; hallado: 502,3 (M-1).

Ejemplo 5-20

Acido N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 495,1; hallado: 494,0 (M-1).

Ejemplo 5-21-A

Ester metílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-2-metil-malonámico

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 8,57 (s ancho, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,03-7,00 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,46-3,41 (q, 1H), 3,19 (d, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,51 (d, 3H). MS (APCI$^-$): calc.: 495,1; hallado: 494,2 (M-1).

Ejemplo 5-21

Acido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-2-metil-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 481,1; hallado: 480,0 (M-1). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s ancho + s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,08-7,06 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,22 (d, 2H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 3H), 1,59 (d, 3H).

Ejemplo 5-22

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 501,0; hallado: 499,5 (M-1).

Ejemplo 5-23

Acido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4--hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI$^-$): calc.: 515,1; hallado: 513,9 (M-1).

Ejemplo 5-24

Acido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-
-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 481,1; hallado: 480,0 (M-1).

Ejemplo 5-25

Acido N-[4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-
-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 475,2; hallado: 474,0 (M-1).

Ejemplo 5-26

Acido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-
-fenoxi)-3-metil-fenil]-malonámico

MS (ES): calc.: 461,2; hallado: 460,0 (M-1).

Ejemplo 5-27

Acido N-[4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-
-fenoxi)-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 461,2; hallado: 460,0 (M-1).

Ejemplo 5-28

Acido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-
-fenoxi)-3-metil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 433,1; hallado: 434,0 (M-1).

Ejemplo 5-29

Acido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-
-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

MS (APCI⁻): calc.: 467,1; hallado: 466,3 (M-1).

Ejemplo 6

Acido N-{4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

Paso A

[5-(2,6-Dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-metoxi-fenil]--(4-fluoro-fenil)-metanona

Se añadió tetracloruro de titanio (1M en cloruro de metileno, 50 ml, 50 mmol) a una solución de 4-(4-metoxi--fenoxi)-3,5-dimetil-nitrobenceno (2,7 g, 10 mmol) y cloruro de p-fluorobenzoílo (4,0 g, 3,0 ml, 25 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días, se vertió sobre hielo (100 g), y se agitó durante 1 hora. Se separó la capa orgánica, y se extrajo la capa acuosa con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con carbonato sódico al 5% (200 ml) y con salmuera (150 ml), se secaron y se concentraron. Se trituró el residuo con éter-éter de petróleo. Se recogió el sólido por filtración para proporcionar el compuesto del título del Paso A (2,1 g) como un sólido de color bronce. MS (APCI$^-$): calc.: 395,2; hallado: 394,2 (M-1).

Paso B

[5-(2,6-Dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-fenil]--(4-fluoro-fenil)-metanona

La [5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-fenil]-(4--fluoro-fenil)-metanona, el producto del título del paso B (1,4 g), fue preparado a partir de [5-(2,6-dimetil-4-nitro--fenoxi)-2-metoxi-fenil]-(4-fluoro-fenil)-metanona (1,5 g) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Paso B. MS (APCI$^-$): calc.: 381,2; hallado: 380,2 (M-1).

Paso C

[5-(4-Amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-fenil]-(4-fluoro-fenil)-metanona

La [5-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-fenil]-(4-fluoro-fenil)-metanona, el producto del título del paso C (1,3 g), fue preparado a partir de [5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-fenil]-(4-fluoro-fenil)-metanona (1,4 g) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Paso C. MS (APCI$^-$): calc.: 351,2; hallado: 350,2 (M-1).

Paso D

Ester metílico de ácido N-{4-[3-(4-fluoro-benzoíl)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

El éster metílico de ácido N-{4-[3-(4-fluoro-benzoíl)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico, el producto del título del paso D (274 mg), fue preparado a partir de [5-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-fenil]-(4-fluoro-fenil)-metanona (250 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso D. MS (APCI$^-$): calc.: 451,2; hallado: 450,2 (M-1).

Paso E

Acido N-{4-[3-(4-fluoro-benzoíl)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

El ácido N-{4-[3-(4-fluoro-benzoíl)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico, el producto del título del Paso E y del Ejemplo 6 (50,3 mg de producto del título bruto) fue preparado a partir de éster metílico de ácido N-{4-[3-(4-fluoro-benzoíl)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico (50 mg), de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso E. MS (APCI$^-$): calc.: 437,1; hallado: 436,1 (M-1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 6, y empleando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos del título de los Ejemplos 6-1 a 6-5.

Ejemplo 6-1

Acido N-[4-(3-ciclopentilacetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS ($APCI^-$): calc.: 425,2; hallado: 424,2 (M-1).

Ejemplo 6-2

Acido N-[4-(2-acetil-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-malonámico

MS (ES^-): calc.: 467,1; hallado: 466,0 (M-1).

Ejemplo 6-3

Acido N-[4-(2-acetil-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-malonámico

MS ($APCI^-$): calc.: 453,1; hallado: 409,2 ($M-1-CO_2$).

Ejemplo 6-4

Acido N-[4-(2-benzoil-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-malonámico

MS (ES^+): calc.: 529,1; hallado: 530,0 (M+1).

Ejemplo 6-5

Acido N-[4-(2-benzoil-5-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dicloro-fenil]-malonámico

MS ($APCI^-$): calc.: 515,1; hallado: 472,2 ($M+1-CO_2$).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 6, y empleando los materiales de partida adecuados, se pueden preparar los siguientes compuestos del título de los Ejemplos 6-6 a 6-9.

Ejemplo 6-6

Acido N-[4-(3-ciclobutilacetil-4-hidroxi-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil}-malonámico

Ejemplo 6-7

Acido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilacetil-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil}-malonámico

Ejemplo 6-8

Acido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilacetil-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico

Ejemplo 6-9

Acido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil}-malonámico

Ejemplo 7

Acido N-(4-{3-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4--hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

Paso A

Ester metílico de ácido N-(4-{3-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi--metil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-malonámico

Se añadió catalizador de níquel (2 ml, lavado con agua y con metanol) a una solución de éster metílico de ácido N-{4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil--fenil}-malonámico (222 mg, 0,49 mmol) en una mezcla de EtOH/EtOAc (4:1, 25 ml). Se hidrogenó la mezcla a 3,45 bar, a temperatura ambiente y durante 1 hora. Se separó por filtración el catalizador, y se concentró el filtrado.

Mediante TLC preparativa se purificó el residuo, para proporcionar el compuesto del título del Paso A (159 mg) como un sólido blanco. MS (APCI$^-$): calc.: 453,2; hallado: 452,2 (M-1).

Paso B

Acido N-(4-{3-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4--hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-malonámico

El ácido N-(4-{3-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4--hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-malonámico, producto del título del Paso B y el Ejemplo 7 (156 mg), fue preparado a partir de éster metílico de ácido N-(4-{3-[(4-fluoro-fenil)--hidroxi-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-malonámico (157 mg), de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso E. MS (APCI$^-$): calc.: 439,1; hallado: 438,3 (M-1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 7, y empleando el material de partida adecuado, se preparó el siguiente compuesto del título del Ejemplo 7-1.

Ejemplo 7-1

Acido N-{4-[3-(2-ciclopentil-1-hidroxi-etil)-4--hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

MS (ES$^-$): calc.: 427,2; hallado: 426,4 (M-1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 7, y empleando los materiales de partida adecuados, se pueden preparar los siguientes compuestos del título de los Ejemplos 7-2 a 7-5.

Ejemplo 7-2

Acido N-{4-[3-(2-ciclobutil-1-hidroxi-etil)-4-
-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-malonámico

Ejemplo 7-3

Acido N-(3-cloro-4-{3-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4-
-hidroxi-fenoxi}-5-metil-fenil)-malonámico

Ejemplo 7-4

Acido N-{3-cloro-4-[3-(2-ciclobutil-1-hidroxi-etil)-4-
-hidroxi-fenoxi}-5-metil-fenil}-malonámico

Ejemplo 7-5

Acido N-{3-cloro-4-[3-(2-ciclopentil-1-hidroxi-etil)-4-
-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico

Ejemplo 8

Acido N-{4-[3-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-fenoxi]-
-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

Paso A

2-Ciclopentil-1-[5-(2,6-dimetil-4-nitro-
-fenoxi)-2-metoxi-fenil]-etanona

La 2-ciclopentil-1-[5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-
-metoxi-fenil]-etanona, producto del título del Paso A, fue preparada a partir de 4-(4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-
-nitrobenceno (1,00 g) y cloruro de ciclopentil-acetilo (1,34 g), de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Paso A. MS ($APCI^-$): calc.: 439,1; hallado: 438,3 (M-1).

Paso B

2-Ciclopentil-1-[5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-
-2-metoxi-fenil]-etano

Se añadió trietilsilano (212 mg, 1,83 mmol) a una solución de 2-ciclopentil-1-[5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)--2-metoxi-fenil]-etanona (200 mg, 0,52 mmol) y ácido trifluoroacético (0,34 ml) en CH_2Cl_2 (0,5 ml). Después de agitar a t.a. durante 18 horas se vertió la mezcla de reacción en agua (15 ml), y se extrajo con EtOAc (20 ml). Se lavó el extracto en EtOAc con bicarbonato sódico saturado (2 x 15 ml) y con salmuera (15 ml), se secó y se concentró. Mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2:hexanos = 2:3) se purificó el residuo para proporcionar el compuesto del título del Paso B (186 mg) como un aceite. MS (APCI$^-$): calc.: 369,2; hallado: 468,3 (M-1).

Paso C

2-Ciclopentil-1-[5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)--2-hidroxi-fenil]-etano

El 2-ciclopentil-1-[5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2--hidroxi-fenil]-etano, producto del título del Paso C, fue preparado a partir de 2-ciclopentil-1-[5-(2,6-dimetil-4--nitro-fenoxi)-2-metoxi-fenil]-etano (186 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Paso B. MS (APCI$^-$): calc.: 355,2; hallado: 354,2 (M-1).

Paso D

2-Ciclopentil-1-[5-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)--2-hidroxi-fenil]-etano

El 2-ciclopentil-1-[5-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2--hidroxi-fenil]-etano, producto del título del paso D (172 mg de producto del título bruto), fue preparado a partir de 2-ciclopentil-1-[5-(2,6-dimetil-4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi--fenil]-etano, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, paso C. MS (APCI$^-$): calc.: 325,2; hallado: 324,2 (M-1).

Paso E

Ester metílico de ácido N-{4-[3-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

El éster metílico de ácido N-{4-[3-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico, producto del título del Paso E (122 mg), fue preparado a partir de 2-ciclopentil-1-[5-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-fenil]-etano (172 mg de material de partida bruto) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso D. MS (APCI$^-$): calc.: 425,2; hallado: 424,2 (M-1).

Paso F

Acido N-{4-[3-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

El ácido N-{4-[3-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico, producto del título del paso F y del Ejemplo 8 (88 mg), fue preparado a partir de éster metílico de ácido N-{4-[3-(2-ciclopentil-etil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico (122 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso E. MS (APCI$^-$): calc.: 411,2; hallado: 410,2 (M-1).

Ejemplo 9

N-Ciclobutil-2-hidroxi-5-[4-(2-hidroxi-acetilamino)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-metil-benzamida

Paso A

5-[4-(2-Benciloxi-acetilamino)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-ciclobutil-2-hidroxi-N-metil-benzamida

Se añadieron trietilamina (164 µl, 1,2 mmol) y cloruro de benciloxiacetilo (del 95%, 195 µl, 1,2 mmol) a una solución de S-(4-amino-2,6-dimetil-fenoxi)-N-ciclobutil-2-hidroxi-N-metil-benzamida (preparada tal como se describe en

el Ejemplo 3, Paso F, 400 mg, 1,2 mmol) en THF (10 ml) a t.a. Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 1,5 horas, y después se añadieron HCl (1M, 25 ml) y EtOAc (25 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con HCl 1M (2 x 25 ml) y con salmuera (25 ml), se secó y se concentró. Mediante TLC preparativa (EtOAc:Hex = 1:1) se purificó el residuo para proporcionar el compuesto del título del Paso A (531 mg) como un sólido. MS (APCI$^-$): calc.: 488,2; hallado: 487,3 (M-1).

Paso B

N-Ciclobutil-2-hidroxi-5-[4-(2-hidroxi-acetilamino)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-metil-benzamida

Se añadió catalizador de Pd/C al 10% (10 mg) a una solución de 5-[4-(2-benciloxi-acetilamino)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-ciclobutil-2-hidroxi-N-metil-benzamida (50 mg) en EtOAc (2,0 ml). Se hidrogenó la mezcla a 3,45 bar, a temperatura ambiente y durante 2 horas. Se separó por filtración el catalizador, y se concentró el filtrado, para proporcionar el compuesto del título del Paso B y del Ejemplo 9 (40 mg) como un sólido blanco. MS (APCI$^-$): calc.: 398,2; hallado: 397,2 (M-1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita para el Ejemplo 9, y empleando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguiente compuestos del título de los Ejemplos 9-1 a 9-4.

Ejemplo 9-1

2-Benciloxi-N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-acetamida

MS (APCI$^-$): calc.: 529,1; hallado: 528,3 (M-1).

Ejemplo 9-2

N-[3-Cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-2-hidroxi-acetamida

MS (APCI⁻): calc.: 439,1; hallado: 438,2 (M-1).

Ejemplo 9-3

2-Benciloxi-N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-acetamida

MS (APCI⁻): calc.: 509,2; hallado: 508,2 (M-1).

Ejemplo 9-4

N-[4-(3-Ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil]-2-hidroxi-acetamida

MS (APCI⁻): calc.: 419,1; hallado: 418,3 (M-1).

Ejemplo 10

Ester metílico de ácido N-[4-(6-hidroxi-4'-hidroxi--bifenil-3-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

Paso A

4-(3-Bromo-4-metoxifenoxi)-3,5-dimetilnitrobenceno

Se añadieron N-bromosuccinimida (2,6 g) y ácido trifluoroacético (1,1 ml) a una solución de 3,5-dimetil-4-(4'--metoxifenoxi)nitrobenceno (4,0 g) (*J. Med. Chem.*, 38: 703 (1995)) en cloroformo (150 ml), y se calentó a reflujo durante 90 minutos la mezcla resultante. Se añadieron porciones adicionales de N-bromosuccinimida (2,6 g) y ácido trifluoroacético (1,1 ml), seguidas de calentamiento adicional durante 18 horas. Se lavó la reacción con bicarbonato sódico, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para proporcionar el compuesto del título del Paso A como un sólido anaranjado (5,0 g). MS (APCI⁺): calc.: 351; hallado: 352 (M+1).

Paso B

4-(3-Bromo-4-metoxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenilamina

Se hidrogenó a 3,45 bares durante 3 horas una mezcla del producto del título del Paso A (5,0 g) y paladio sobre carbono al 10% (0,6 g) en acetato de etilo (100 ml). Se filtró a través de Celite la reacción, y se concentró para proporcionar el compuesto del título del Paso B como un sólido de color amarillo (4,3 g). MS (APCI$^+$): calc.: 321; hallado: 322 (M+1).

Paso C

Ester metílico de ácido N-[4-(6-hidroxi-4'-hidroxi-bifenil--3-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

A una suspensión de resina indólica N-4 del Esquema N (45 g, 0,33 meq/g) (*J. Org. Chem.*, 63: 5300-5301 (1998)) en dicloroetano seco (500 ml) se añadió 4-(3-bromo-4-metoxi--fenoxi)-3,5-dimetil-fenilamina (9,7 g) y una bolsa porosa cerrada que contenía tamices moleculares de 3Å (21 g). Se purgó la reacción con nitrógeno y se dejó agitando por sacudidas durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, y se continuó agitando por sacudidas durante 48 horas. Después se añadió borohidruro sódico (24 g), y se continuó agitando por sacudidas durante 6 horas. Se recogió la resina resultante y se lavó sucesivamente con 300 ml de cada uno de los siguientes disolventes: diclorometano, metanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, metanol, diclorometano, metanol y diclorometano. Se secó la resina en una estufa de vacío durante una noche a t.a. y bajo nitrógeno, para proporcionar la amina fijada a resina N-5 del Esquema N (Resina B), (IR: 1690, 1211 cm^{-1}).

A una suspensión de Resina B (1,2 g, 0,37 meq/g) en dimetilformamida seca (18 ml) se añadieron N,N-diisopropil-etilamina (0,39 ml), malonato de mono-*t*-butilo (360 mg), y

hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio (600 mg). Se purgc la reacción con nitrogenc y se dejo agitando por sacudidas durante 18 horas a temperatura ambiente.

Se recogió la resina resultante, y se lavó sucesivamente con 20 ml de cada uno de los siguientes disolventes: diclorometano, metanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, metanol, diclorometano, metanol y diclorometano. Después de secar en una estufa de vacio a t.a. durante 12 horas, se trató nuevamente la resina con todos los reactivos, se incubó, y se lavó de la manera que se ha descrito antes. Se secó la resina en una estufa de vacío durante 18 horas a t.a. y bajo nitrógeno, para proporcionar la amida fijada a resina O-1 del Esquema O (Resina C), (IR: 1730, 1662 cm^{-1}).

A una suspensión de 44 mg de Resina C y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,4 mg) en DMF desgasificada (0,15 ml) se añadió una solución de ácido 4-metoxifenilborónico (0,15 ml de una solución 0,40M en DMF desgasificada), seguida por una solución acuosa de carbonato sódico (37 µl de una solución 2,0M). Se purgó la reacción con nitrógeno y se dejó agitando por sacudidas durante 16 horas a 80°C. Se recogió la resina resultante, y se lavó sucesivamente con 0,25 ml de cada uno de los siguientes disolventes: diclorometano, metanol, metanol acuoso al 50%, metanol, diclorometano, metanol y diclorometano. Se secó la amida fijada a resina P-1 del Esquema P (Resina D) en una estufa de vacío, a t.a. y bajo nitrógeno, durante 18 horas, y después fue suspendida en una solución de tribromuro de boro (0,35 ml de una solución 0,43M en dicloroetano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas se añadieron diclorometano (0,25 ml) y metanol acuoso (0,18 ml de una solución al 14% de agua en metanol), y se continuó agitando por sacudidas durante 4 horas. Se transfirió el contenido de la reacción a una columna de gel de sílice (~100 mg) y alúmina básica (200 mg), y se eluyó con acetonitrilo el producto. La eliminación de los disolventes en vacío proporcionó el compuesto del título del Paso C y Ejemplo 10. MS ($APCI^+$):

calc.: 421; hallado: 422 (M+1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita en el Ejemplo 10, Paso C, y empleando los materiales de partida adecuados, que incluyen la Resina C y el ácido borónico adecuado, se prepararon los siguientes compuestos del título de los Ejemplos 10-1 a 10-8.

Ejemplo 10-1

Ester metílico de ácido N-[4-(6-hidroxi-4'-metil--bifenil-3-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 419; hallado: 420 (M+1).

Ejemplo 10-2

Ester metílico de ácido N-[4-(4'-fluoro-6-hidroxi--bifenil-3-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 423; hallado: 424 (M+1).

Ejemplo 10-3

Ester metílico de ácido N-[4-(2',4'-dicloro-6-hidroxi--bifenil-3-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 473; hallado: 474 (M+1).

Ejemplo 10-4

Ester metílico de ácido N-[4-(4-hidroxi-3-tiofen--3-il-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 411; hallado: 412 (M+1).

Ejemplo 10-5

Ester metílico de ácido N-[4-(6-hidroxi-2'-metil--bifenil-3-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 419; hallado: 420 (M+1).

Ejemplo 10-6

Ester metílico de ácido N-[4-(6-hidroxi-4'-metil--bifenil-3-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 419; hallado: 420 (M+1).

Ejemplo 10-7

Ester metílico de ácido N-[4-(6-hidroxi-3'-nitro--bifenil-3-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 450; hallado: 451 (M+1).

Ejemplo 10-8

Ester metílico de ácido N-[4-(3'-amino-6-hidroxi--bifenil-3-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

MS (APCI$^+$): calc.: 420; hallado: 421 (M+1).

Ejemplo 11

Acido N-[4-(3-bromo-4-metoxi-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico

A una suspensión de 44 mg de Resina C, preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 10, Paso C, se añadieron 0,4 ml de ácido trifluoroacético al 50% en diclorometano, y se hizo agitar por sacudidas la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó por filtración la resina agotada, y se lavó dos veces con diclorometano. La eliminación de los disolventes en vacío proporcionó el compuesto del título del Ejemplo 11. MS (APCI$^+$): calc.: 407; hallado: 408 (M+1).

Ejemplo 12

Ester metílico de ácido N-[4-(3-bromo-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

Se agitó por sacudidas a temperatura ambiente, durante 16 horas, una suspensión de 44 mg de Resina C, preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 10, Paso C, en una solución de tribromuro de boro (0,35 ml de una solución 0,43 M en dicloroetano). Se añadieron diclorometano (0,25 ml) y metanol acuoso (0,18 ml de una solución al 14% de agua en metanol), y se continuó agitando por sacudidas durante 4 horas. Se transfirió el contenido de la reacción a una columna de gel de sílice (~100 mg) y alúmina básica (200 mg), y se eluyó con acetonitrilo el producto. La eliminación de los disolventes en vacío proporcionó el compuesto del título del Ejemplo 12. MS ($APCI^+$): calc.: 407; hallado: 408 (M+1).

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita en el Esquema Q, y empleando los materiales de partida adecuados, se pueden preparar los siguientes compuestos del título de los Ejemplos 13 a 13-4.

Ejemplo 13

Acido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

Ejemplo 13-1

Acido N-[3-cloro-4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-5-metil-fenil]-malonámico

Ejemplo 13-2

Acido N-[4-(7-hidroxi-2-R-metil-1-oxo-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

Ejemplo 13-3

Acido N-[4-(7-hidroxi-2-metil-1-oxo-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

Ejemplo 13-4

Acido N-[4-(7-hidroxi-2,2-dimetil-1-oxo-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita en el Esquema R, y empleando los materiales de partida adecuados, se pueden preparar los siguientes compuestos del título de los Ejemplos 14 y 14-1.

Ejemplo 14

Acido N-[3-cloro-4-(7-hidroxi-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloxi)-5-metil-fenil]-malonámico

Ejemplo 14-1

Acido N-[4-(7-hidroxi-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico

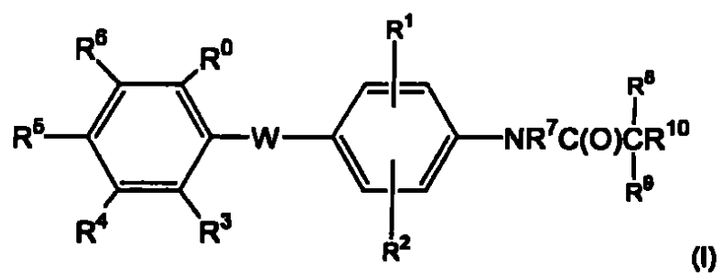
De una manera análoga a la secuencia de reacciones descrita en el Esquema H, y empleando el material de partida adecuado, se puede preparar el siguiente compuesto del título del Ejemplo 15.

Ejemplo 15

Acido N-{4-[3-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico

REIVINDICACIONES

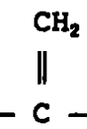
1. Un compuesto de Fórmula I



(I)

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco;

en los cuales W es (a) -O-, (b) -S-, (c) -SO-, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-, (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^a$ ó



(k) ;

R^0 es (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) $-CF_3$ y (iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^h$, (d) $-S(O)_2R^h$ ó (e) halógeno;

R^1, R^2, R^3 y R^6 son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) alquilo C_1-C_8, (d) $-CF_3$ (e) $-OCF_3$, (f) -O-(alquilo C_1-C_8) ó (g) -CN;

R^4 es (a) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (b) alquenilo C_2-C_{12}, (c) alquinilo C_2-C_{12}, (d) halógeno, (e) -CN, (f) $-OR^b$, (g) arilo, (h) heteroarilo, (i) ciclo-

alquilo C_3-C_{10}, (j) heterocicloalquilo, (k) $-C(O)OR^c$, (l) $-NR^aC(O)R^c$, (m) $-NR^aC(O)NR^cR^c$, (n) $-NR^aS(O)_2R^c$, (o) $-NR^aR^c$ o (p) $-C(O)R^c$.

o bien R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es -O-, -S- ó $-NR^e-$; i es 3, 4, 5 ó 6; k es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y l es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y en donde el anillo carbocíclico y el anillo heterocíclico están cada uno sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo ó (f) $-NR^aR^g$;

R^5 es (a) -OH, (b) -O(alquilo C_1-C_6), (c) $-OC(O)R^f$, (d) F, ó (e) $-C(O)OR^c$;

o bien R^4 y R^5 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo compuesto por $-CR^c=CR^a-NH-$, $-N=CR^a-NH-$, $-CR^c=CR^a-O-$, $-CR^c=CR^a-S-$, $-CR^c=N-NH-$ y $-CR^a=CR^a-CR^a=N-$;

R^7 es (a) hidrógeno o (b) alquilo C_1-C_6;

R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) arilo, o (d) halógeno;

R^{10} es (a) (alquilo C_0-C_1)-$C(O)OH$, (b) (alquilo C_0-C_1)-$-C(O)OR^f$, (c) (alquilo C_0-C_1)-$C(O)NR^cR^d$, ó (d) (alquilo C_0-C_1)-$-OH$;

R^a, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno o (b) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un cicloalquilo C_3-C_6 o metoxi;

R^b, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (c) arilo, (d) heteroarilo, (e) cicloalquilo C_3-C_{10}, (f) heterocicloalquilo, (g) $-C(O)NR^cR^d$, ó (h) $-C(O)R^f$;

R^c y R^d, cada vez que aparecen son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del

Grupo VI, (c) alquenilo C_2-C_{12}, (d) alquinilo C_2-C_{12}, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_{12} c (h) heterocicloalquilo;

o bien R^c y R^d están considerados junto con el o los átomos a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede contener opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado de -O-, -NR^e- ó -S-; y en el cual el anillo heterocíclico está sustituido con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) -OR^b, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo o (f) -NR^aR^g;

R^e, cada vez que aparece, es (a) hidrógeno, (b) -CN, (c) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (d) alquenilo C_2-C_{10}, (e) alcoxi C_2-C_{10}, (f) cicloalquilo C_3-C_{10}, (g) arilo, (h) heteroarilo, (i) -$C(O)R^f$, (j) -$C(O)OR^f$, (k) -$C(O)NR^aR^f$ ó (l) -$S(O)_2R^f$;

R^f, cada vez que aparece, es independientemente (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (b) alquenilo C_2-C_{10}, (c) alquinilo C_2-C_{10}, (d) cicloalquilo C_3-C_{10}, (e) arilo, (f) heteroarilo, o (g) heterocicloalquilo;

R^g, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C_1-C_6, (c) alquenilo C_2-C_6, (d) arilo, (e) -$C(O)R^f$, (f) -$C(O)OR^f$, (g) -$C(O)NR^aR^f$, (h) -$S(O)_2R^f$ ó (i) cicloalquilo C_3-C_8;

R^h es (a) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) -CF_3 y (iv) -OCF_3; (b) fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por (1) alquilo C_1-C_4, (2) halógeno, (3) -CF_3 y (4) -OCF_3; (c) cicloalquilo C_3-C_6 ó (d) heterocicloalquilo;

el Grupo V es (a) halógeno, (b) -CF_3, (c) -OCF_3, (d) -OH,

(e) oxo, (f) alcoxi C_1-C_6, (g) -CN, (h) arilo, (i) heteroarilo, (j) cicloalquilo C_3-C_{10}, (k) heterocicloalquilo, (l) $-SR^f$, (m) $-S(O)R^f$, (n) $-S(O)_2R^f$, (o) $-S(O)_2NR^aR^f$, (p) $-NR^aR^g$ o (q) $-C(O)NR^aR^f$;

el Grupo VI es (a) halógeno, (b) hidroxi, (c) oxo, (d) alcoxi C_1-C_6, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_8, (h) heterocicloalquilo, (i) -CN, ó (j) $-OCF_3$;

siempre que, cuando el sustituyente R^4 sea alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, en el cual el sustituyente de Grupo V sea oxo, el grupo oxo esté sustituido en un átomo de carbono distinto del átomo de carbono C_1 del alquilo C_1-C_{12};

arilo, cada vez que aparece, es independientemente fenilo o naftilo sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) -CN, (d) $-SR^f$, (e) $-S(O)R^f$, (f) $-S(O)_2R^f$, (g) cicloalquilo C_3-C_6, (h) $-S(O)_2NR^aR^f$, (i) $-NR^aR^g$, (j) $-C(O)NR^aR^f$, (k) $-OR^b$, (l) perfluoroalquilo C_1-C_4, ó (m) $-COOR^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el arilo sean $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^aR^f$, $-NR^aR^g$, $-C(O)NR^aR^f$, $-OR^b$, ó $-COOR^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de arilo o heteroarilo;

heteroarilo, cada vez que aparece, es independientemente un anillo monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N ó S; en el cual, en el anillo bicíclico, un anillo de heteroarilo monocíclico está fusionado a un anillo de benceno o a otro anillo de heteroarilo; y que tiene cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_4, (c) $-CF_3$, (d) $-OR^b$, (e) $-NR^aR^g$, ó (f) $-CO_2R^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el heteroarilo sean $-OR^b$, $-NR^aR^g$ ó $-CO_2R^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de arilo o heteroarilo;

heterocicloalquilo, cada vez que aparece, es independientemente un anillo de cicloalquilo monocíclico o bicíclico

de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S; y que tiene cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo o (f) $-NR^aR^g$.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en la cual W es O; R^0 es hidrógeno; R^1 está situado en la posición 5 y R^2 está situado en la posición 3; y R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6, halógeno ó CN.

3. Un compuesto según la reivindicación 2 en la cual R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ó halógeno; R^4 es (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de F, hidroxi, oxo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo, (b) cicloalquilo C_3-C_8, (c) heterocicloalquilo, (d) $-C(O)R^c$, (e) $-OR^b$, (f) $-NR^aC(O)R^d$, (g) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, ó (h) $-NR^aS(O)_2R^d$;

o bien R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es -O-, -S- ó $-NR^e-$; i es 3, 4, 5 ó 6; k es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y l es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y en donde el anillo carbocíclico y el anillo heterocíclico están cada uno sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo ó (f) $-NR^aR^g$;

siempre que, cuando el sustituyente R^4 sea alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes, el grupo oxo esté sustituido en un átomo de carbono distinto del átomo de carbono C_1 del alquilo C_1-C_{10}.

4. Un compuesto según la reivindicación 3 en la cual R^5 es -OH, $-OC(O)R^f$ ó -F; R^f es alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI; R^6 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4; R^7 es hidrógeno o metilo; y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o halógeno.

5. Un compuesto según la reivindicación 4 en la cual R^4 es (alquilo C_0-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_6), alquilo C_1-C_{10}, ó

(alquilo C_0-C_2)-arilo; y R^{10} es -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$.

6. Un compuesto según la reivindicación 4 en la cual R^4 es -CH(OH)-arilo, -CH(OH)-heteroarilo, -CH(OH)-(alquilo C_0-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_8), ó -CH(OH)-(alquilo C_0-C_2)-heterocicloalquilo; y R^{10} es -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$.

7. Un compuesto según la reivindicación 6 seleccionado del grupo compuesto por:

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es -CH(OH)-fenil-4-F; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es -CH(OH)-fenil-4-F; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OCH_3$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es $-CH(OH)-CH_2$-ciclopentilo; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es $-CH(OH)-CH_2$-ciclobutilo; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es -CH(OH)-fenil-4-F; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es -CH(OH)-ciclopentilo; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH; y

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es -CH(OH)-ciclobutilo; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH.

8. Un compuesto según la reivindicación 4 en la cual R^4 es -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-(alquilo C_0-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_8), ó -C(O)-(alquilo C_0-C_2)-heterocicloalquilo; y R^{10} es -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$.

9. Un compuesto según la reivindicación 8 seleccionado del grupo compuesto por:

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^3 es

hidrógeno; R^4 es -C(O)-fenil-4-F; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es -C(O)-fenil-4-F; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OCH_3$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es $-C(O)-CH_2$-ciclopentilo; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

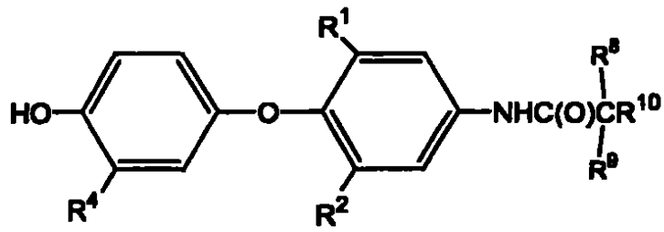
un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es $-C(O)-CH_2$-ciclobutilo; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es -C(O)-ciclobutilo; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es -C(O)-ciclopentilo; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH; y

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es CH_3; R^3 es hidrógeno; R^4 es -C(O)-fenil-4-F; R^5 es -OH; R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH.

10. Un compuesto de fórmula A



(A)

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco; en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^4 es $-SO_2$-NH--ciclopropilo, $-SO_2$-NH-ciclobutilo, $-SO_2$-NH-ciclopentilo, $-SO_2$-NH-ciclohexilo, $-SO_2$-NH-(alquilo C_1-C_6) ó $-SO_2$-NH-fenilo

opcionalmente sustituido con fluoro; R^4 y R^5 son cada uno, independientemente, hidrogeno o metilo; y R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 seleccionado del grupo compuesto por:

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-NH$-ciclopropilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-SO_2-NH$-ciclobutilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es CH_3; R^4 es $-SO_2-NH$-ciclobutilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^4 es $-SO_2-NH$-ciclobutilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^4 es $-SO_2-NH$-ciclopropilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es CH_3; R^4 es $-SO_2-NH$-ciclopropilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-SO_2-NH-CH(CH_3)_2$; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-SO_2-NH-(CH_2)_3-CH_3$; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-SO_2-NH-(CH_2)_6-CH_3$; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$;

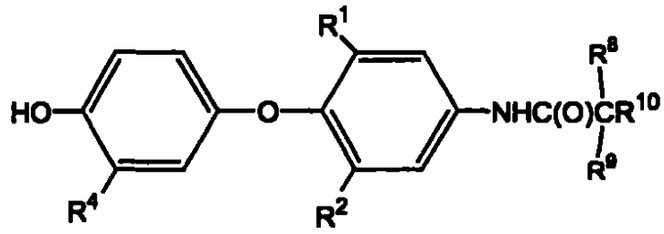
un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-SO_2-NH-(4$-fluoro-fenil); R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^4 es

$-SO_2$-NH-ciclohexilo; R^6 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$; y

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-SO_2$--NH-ciclohexilo; R^6 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$.

12. Un compuesto de fórmula A



(A)

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco; en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^4 es $-C(O)NH(CH_3)$-(cicloalquilo C_3-C_8), $-C(O)N(H)-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH(CH_3)_2)_2$, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)NH-CH(CH_3)$-ciclohexilo, $-C(O)NH-CH_2$-ciclohexilo, $-C(O)N(CH_3)-CH_2$-ciclohexilo, $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)$-ciclohexilo, ó $-C(O)NH$-fenilo opcionalmente sustituido con fluoro; R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo; y R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$.

13. Un compuesto según la reivindicación 12 seleccionado del grupo compuesto por:

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclobutilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclobutilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es $-C(O)OCH_3$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es CH_3; R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclobutilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10}

es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es CH_3; R^4 es $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-C(O)NH-CH(CH(CH_3)_2)_2$; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-C(O)NH-CH(CH_3)$-ciclohexilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclopentilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3; R^2 es CH_3; R^4 es $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)_2$; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-C(O)NH-(4\text{-fluoro-fenilo})$; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-C(O)NH-CH_2$-ciclohexilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-C(O)N(CH_3)-CH_2$-ciclohexilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclohexilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-ciclopentilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

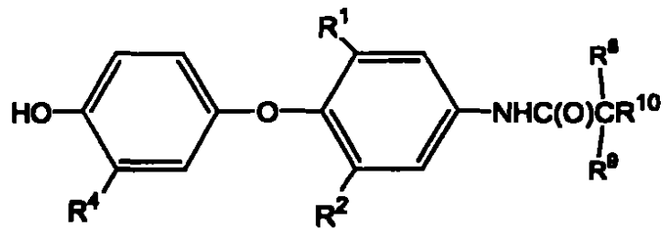
un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-C(O)N(CH_3)$-cicloheptilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-C(O)N(CH_3)-CH(CH(CH_3)_2)_2$; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10}

es -C(O)OH; y

un compuesto en el cual R^1 es Cl; R^2 es Cl; R^4 es $-C(O)N(CH_3)-CH(CH_3)$-ciclohexilo; R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno; y R^{10} es -C(O)OH.

14. Un compuesto de fórmula A



(A)

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco; en los cuales R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, $-CH_3$ ó -Cl; R^4 es $-SO_2-CH_2-$-ciclopropilo, $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, $-SO_2-CH_2$-ciclopentilo, $-SO_2-CH_2$-ciclohexilo, $-SO_2$-ciclopentilo ó $-SO_2$-ciclohexilo; R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo; y R^{10} es -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$.

15. Un compuesto según la reivindicación 14 seleccionado del grupo compuesto por:

un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_3$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es metilo y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es -C(O)OH;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es H, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_2CH_3$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclopropilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclopropilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_2CH_3$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OCH_3$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es metilo y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclopentilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclobutilo, R^8 es metilo, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$ $-CH_2$-ciclohexilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclobutilo, R^5 es metilo, R^8 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclopentilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-CH_2$-ciclohexilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$;

un compuesto en el cual R^1 es CH_3, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$-ciclopentilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$; y

un compuesto en el cual R^1 es Cl, R^2 es CH_3, R^4 es $-SO_2-$-ciclopentilo, R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno y R^{10} es $-C(O)OH$.

16. Un compuesto seleccionado del grupo compuesto por:

ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoíl)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propil-carbamoíl)-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-((1S)-ciclohexil-etilcarbamoíl)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilsulfamoíl-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoíl-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilsulfamoíl-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilsulfamoíl-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoíl-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonamico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-2-metil-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-2-metil-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentilacetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-(4-{3-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4-hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-malonámico;

ácido N-{4-[3-(2-ciclopentil-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

éster metílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutil-metanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

éster etílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutil-metanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

éster etílico de ácido N-[4-(3-ciclobutilmetano-sulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

éster metílico de ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

éster metílico de ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

éster metílico de ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico;

éster etílico de ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico;

éster metílico de ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-2-metil-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-2-metil-malonámico;

éster metílico de ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-2-metil--malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-2-metil-malonámico;

éster metílico de ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-2-metil-malonámico; y

ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4--hidroxi-fenoxi]-fenil}-2-metil-malonámico; o un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco.

17. Uso de un compuesto según la reivindicación 16, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, para preparar un medicamento

para tratar un estado seleccionado del grupo compuesto por obesidad, estado de sobrepeso, hiperlipidemia, glaucoma, arritmias cardiacas, trastornos cutáneos, enfermedad tiroidea, hipotiroidismo, cáncer de tiroides, diabetes, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardiaca coronaria, fallo cardiaco congestivo, hipercolesterolemia, depresión, osteoporosis y pérdida de cabello, en un mamífero.

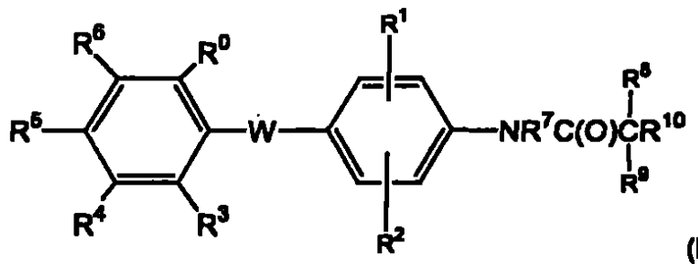
18. Un uso según la reivindicación 17 en la cual el estado es obesidad.

19. Un uso según la reivindicación 18 en la cual el medicamento comprende además un agente anorético.

20. Un uso según la reivindicación 19 en la cual el agente anorético está seleccionado del grupo compuesto por fentermina, sibutramina, fenfluramina, dexfenfluramina y bromocriptina.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 16, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco.

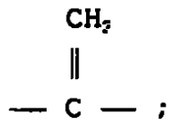
22. Uso de un compuesto de Fórmula I



(I)

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco;

en los cuales W es (a) -O-, (b) -S-, (c) -SO-, (d) $-SO_2-$, (e) $-CH_2-$, (f) $-CF_2-$, (g) -CHF-, (h) -C(O)-, (i) -CH(OH)-, (j) $-NR^a$ ó

(k) 

R^0 es (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) $-CF_3$ y (iv) $-OCF_3$; (c) $-C(O)R^h$, (d) $-S(O)_2R^h$ ó (e) halógeno;

R^1, R^2, R^3 y R^6 son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) alquilo C_1-C_8, (d) $-CF_3$ (e) $-OCF_3$, (f) -O-(alquilo C_1-C_8) ó (g) -CN;

R^4 es (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (c) alquenilo C_2-C_{12}, (d) alquinilo C_2-C_{12}, (e) halógeno, (f) -CN, (g) $-OR^b$, (h) $-SR^c$, (i) $-S(O)R^c$, (j) $-S(O)_2R^c$, (k) arilo, (l) heteroarilo, (m) cicloalquilo C_3-C_{10}, (n) heterocicloalquilo, (o) $-S(O)_2NR^cR^d$, (p) $-C(O)NR^cR^d$, (q) $-C(O)OR^c$, (r) $-NR^aC(O)R^d$, (s) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, (t) $-NR^aS(O)_2R^d$, (u) $-NR^aR^d$ ó (v) $-C(O)R^c$.

o bien R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es -O-, -S- ó $-NR^a-$; i es 3, 4, 5 ó 6; k es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y l es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y en donde el anillo carbocíclico y el anillo heterocíclico están cada uno sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo ó (f) $-NR^aR^g$;

R^5 es (a) -OH, (b) -O(alquilo C_1-C_6), (c) $-OC(O)R^f$, (d) F, ó (e) $-C(O)OR^c$;

o bien R^4 y R^5 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo compuesto por $-CR^c=CR^a-NH-$, $-N=CR^a-NH-$, $-CR^c=CR^a-O-$, $-CR^c=CR^a-S-$, $-CR^c=N-NH-$

y $-CR^a=CR^a-CR^a=N-$;

R^7 es (a) hidrógeno o (b) alquilo C_1-C_6;

R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) arilo, o (d) halógeno;

R^{10} es (a) (alquilo C_0-C_1)-$C(O)OH$, (b) (alquilo C_0-C_1)-$C(O)OR^f$, (c) (alquilo C_0-C_1)-$C(O)NR^cR^d$, ó (d) (alquilo C_0-C_1)-OH;

R^a, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno o (b) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un cicloalquilo C_3-C_6 o metoxi;

R^b, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (c) arilo, (d) heteroarilo, (e) cicloalquilo C_3-C_{10}, (f) heterocicloalquilo, (g) $-C(O)NR^cR^d$, o (h) $-C(O)R^f$;

R^c y R^d, cada vez que aparecen son cada uno, independientemente, (a) hidrógeno, (b) alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (c) alquenilo C_2-C_{12}, (d) alquinilo C_2-C_{12}, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_{10} o (h) heterocicloalquilo;

siempre que, cuando R^4 sea el resto $-SR^c$, $-S(O)R^c$ ó $-S(O)_2R^c$, R^c sea distinto de hidrógeno;

o bien R^c y R^d están considerados junto con el o los átomos a los cuales están unidos, para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede contener opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado de -O-, $-NR^e-$ ó -S-; y en el cual el anillo heterocíclico está sustituido con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo o (f) $-NR^aR^g$;

R^e, cada vez que aparece, es (a) hidrógeno, (b) -CN, (c) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, (d) alquenilo C_2-C_{10}, (e) alcoxi C_2-C_{10}, (f) cicloalquilo C_3-C_{10}, (g) arilo, (h) heteroarilo, (i) $-C(O)R^f$, (j) $-C(O)OR^f$, (k) $-C(O)NR^aR^f$ ó

(1) $-S(O)_2R^f$;

R^f, cada vez que aparece, es independientemente (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI, (b) alquenilo C_2-C_{10}, (c) alquinilo C_2-C_{10}, (d) cicloalquilo C_3-C_{10}, (e) arilo, (f) heteroarilo, o (g) heterocicloalquilo;

R^g, cada vez que aparece, es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C_1-C_6, (c) alquenilo C_2-C_6, (d) arilo, (e) $-C(O)R^f$, (f) $-C(O)OR^f$, (g) $-C(O)NR^aR^f$, (h) $-S(O)_2R^f$ ó (i) cicloalquilo C_3-C_8;

R^h es (a) alquilo C_1-C_6 sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (1) cicloalquilo C_3-C_6, (2) heterocicloalquilo y (3) fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por (i) alquilo C_1-C_4, (ii) halógeno, (iii) $-CF_3$ y (iv) $-OCF_3$; (b) fenilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por (1) alquilo C_1-C_4, (2) halógeno, (3) $-CF_3$ y (4) $-OCF_3$; (c) cicloalquilo C_3-C_6 ó (d) heterocicloalquilo;

el Grupo V es (a) halógeno, (b) $-CF_3$, (c) $-OCF_3$, (d) $-OH$, (e) oxo, (f) alcoxi C_1-C_6, (g) $-CN$, (h) arilo, (i) heteroarilo, (j) cicloalquilo C_3-C_{10}, (k) heterocicloalquilo, (l) $-SR^f$, (m) $-S(O)R^f$, (n) $-S(O)_2R^f$, (o) $-S(O)_2NR^aR^f$, (p) $-NR^aR^g$ o (q) $-C(O)NR^aR^f$;

el Grupo VI es (a) halógeno, (b) hidroxi, (c) oxo, (d) alcoxi C_1-C_6, (e) arilo, (f) heteroarilo, (g) cicloalquilo C_3-C_8, (h) heterocicloalquilo, (i) $-CN$, ó (j) $-OCF_3$;

siempre que, cuando el sustituyente R^4 sea alquilo C_1-C_{12} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo V, en el cual el sustituyente de Grupo V sea oxo, el grupo oxo esté sustituido en un átomo de carbono distinto del átomo de carbono C_1 del alquilo C_1-C_{12};

arilo, cada vez que aparece, es independientemente fenilo o naftilo sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_6, (c) $-CN$, (d) $-SR^f$, (e) $-S(O)R^f$, (f) $-S(O)_2R^f$,

(g) cicloalquilo C_3-C_6, (h) $-S(O)_2NR^aR^f$, (i) $-NR^aR^g$, (j) $-C(O)NR^aR^f$, (k) $-OR^f$, (l) perfluoroalquilo C_1-C_4, ó (m) $-COOR^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el arilo sean $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^aR^f$, $-NR^aR^g$, $-C(O)NR^aR^f$, $-OR^b$, ó $-COOR^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de arilo o heteroarilo;

heteroarilo, cada vez que aparece, es independientemente un anillo monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N ó S; en el cual, en el anillo bicíclico, un anillo de heteroarilo monocíclico está fusionado a un anillo de benceno o a otro anillo de heteroarilo; y que tiene cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de (a) halógeno, (b) alquilo C_1-C_4, (c) $-CF_3$, (d) $-OR^b$, (e) $-NR^aR^g$, ó (f) $-CO_2R^f$;

siempre que, cuando el o los sustituyentes en el heteroarilo sean $-OR^b$, $-NR^aR^g$ ó $-CO_2R^f$, los sustituyentes R^b, R^f y R^g sean distintos de arilo o heteroarilo;

heterocicloalquilo, cada vez que aparece, es independientemente un anillo de cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, NR^e ó S; y que tiene cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) $-CN$, (e) fenilo o (f) $-NR^aR^g$;

para preparar un medicamento para tratar la pérdida de cabello en un mamífero.

23. Un uso según la reivindicación 22 de un compuesto de Fórmula I en la cual W es O; R^0 es hidrógeno; R^1 está situado en la posición 5 y R^2 está situado en la posición 3; y R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6, halógeno ó CN.

24. Un uso según la reivindicación 23 de un compuesto de Fórmula I en la cual R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ó halógeno; R^4 es (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de F, hidroxi, oxo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo,

(b) $-S(O)_2NR^cR^d$, (c) $-C(O)NR^cR^d$, (d) $-S(O)_2R^c$, (e) cicloalquilo C_3-C_8, (f) heterocicloalquilo, (g) $-C(O)R^c$, (h) $-OR^c$, (i) $-SR^c$, (j) $-S(O)R^c$, (k) $-NR^aC(O)R^d$, (l) $-NR^aC(O)NR^cR^d$, ó (m) $-NR^aS(O)_2R^d$;

o bien R^3 y R^4 están considerados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbocíclico de fórmula $-(CH_2)_i-$ o un anillo heterocíclico de fórmula $-(CH_2)_k-Q-(CH_2)_l-$ en donde Q es -O-, -S- ó $-NR^e-$; i es 3, 4, 5 ó 6; k es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y l es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y en donde el anillo carbocíclico y el anillo heterocíclico están cada uno sustituidos con cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de (a) alquilo C_1-C_4, (b) $-OR^b$, (c) oxo, (d) -CN, (e) fenilo ó (f) $-NR^aR^a$;

siempre que, cuando el sustituyente R^4 sea alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes, el grupo oxo esté sustituido en un átomo de carbono distinto del átomo de carbono C_1 del alquilo C_1-C_{10}.

25. Un uso según la reivindicación 24 de un compuesto de Fórmula I en la cual R^5 es -OH, $-OC(O)R^f$ ó -F; y R^f es alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo VI; R^6 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4; R^7 es hidrógeno o metilo; y R^8 y R^9 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o halógeno.

26. Un uso según la reivindicación 25 de un compuesto de Fórmula I en la cual R^4 es (a) alquilo C_1-C_{10} sustituido con cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de F, hidroxi, oxo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo, (b) $-S(O)_2NR^cR^d$, (c) $-C(O)NR^cR^d$, (d) $-S(O)_2R^c$, (e) cicloalquilo C_3-C_8, (f) heterocicloalquilo ó (g) $-C(O)R^c$; y R^{10} es $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ ó $-C(O)OCH_2CH_3$, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo.

27. Un uso según la reivindicación 26 en la cual el compuesto está seleccionado del grupo compuesto por:

ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[4-hidroxi-3-(1-isopropil-2-metil-propil-carbamoil)-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonâmico;

ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-((1S)-ciclohexil-etilcarbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonâmico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonâmico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonâmico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonâmico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonâmico;

ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonâmico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonâmico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonâmico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonâmico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonâmico;

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-malonâmico;

ácido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonâmico;

ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-2-metil-malonâmico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonâmico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-2-metil-malonâmico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonâmico;

ácido N-[4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonâmico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5--dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentilacetil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5--dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-(4-{3-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4--hidroxi-fenoxi}-3,5-dimetil-fenil)-malonámico;

ácido N-{4-[3-(2-ciclopentil-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

éster metílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutil-metanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

éster etílico de ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutil-metanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

éster etílico de ácido N-[4-(3-ciclobutilmetano-sulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

éster metílico de ácido N-[4-(3-ciclobutilmetano-sulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi--fenoxi)-5-metil-fenil]-malonámico;

ácido N-[4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)--3,5-dimetil-fenil]-malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

éster metílico de ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-malonámico;

éster metílico de ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico;

éster etílico de ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-malonámico;

éster metílico de ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonamico;

éster metílico de ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-2-metil--malonámico;

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4--hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-2-metil-malonámico;

éster metílico de ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro--bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-2-metil-malonámico;

ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4--hidroxi-fenoxi]-fenil}-2-metil-malonámico;

ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi--fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico; y

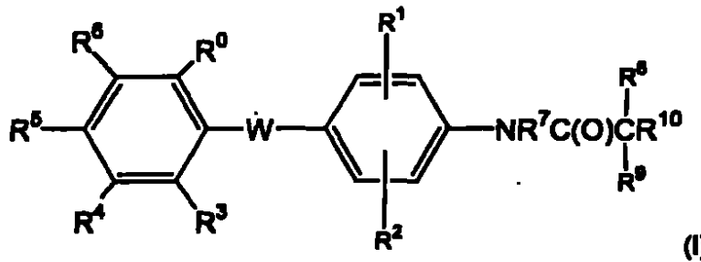
éster metílico de ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-malonámico; o un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco.

414 477

382

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevos ligandos de receptor tiroideo y, más en particular, se refiere a ácidos malonámicos y derivados de los mismos, de Fórmula I, que son útiles en el tratamiento de obesidad, estado de sobrepeso, hiperlipidemia, glaucoma, arritmias cardiacas, trastornos cutáneos, enfermedad tiroidea, hipotiroidismo, cáncer de tiroides y trastornos y enfermedades relacionados, tales como diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, fallo cardíaco congestivo, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis. La presente invención proporciona también métodos, composiciones farmacéuticas y conjuntos para tratar dichas enfermedades y trastornos.



(I)

45 #42
384

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
PC10748AMAG		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB 01/00317	07/03/2001	31/03/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07C233/01		
Applicant		
PFIZER PRODUCTS INC.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   I ☒ Basis of the report

   II ☐ Priority

   III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

   IV ☐ Lack of unity of invention

   V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

   VI ☐ Certain documents cited

   VII ☐ Certain defects in the international application

   VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
12/07/2001	19/02/2002
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	JONES M H Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Internation application No. PCT/IB 01/00317

I. Basis of report

1. The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

2. The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination (Article 34 (4) (a) (i) (ii) PCT; see also international search report) in respect of:

2.1 Applications having an unnecessary plurality of independent claims (generally not more than 1 independent claim in the same category is necessary; Article 6 PCT);

2.2 unsearched subject-matter (Article 17 (2) (a), Rule 66.1 (e) PCT).

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

3. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out (Article 35 (2) and (3) (b) and Rule 70.7 and 70.8 (ii) PCT):

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as claimed in the independent claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

417 386 270

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD**	[ ]	[ ]
• Indicación de que se solicita la concesión de una patente	[ ]	[ ]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[ ]	[ ]
• Descripción de la invención	[ ]	[ ]
• Dibujos de ser estos pertinentes	[ ]	[ ]
• Comprobante de Pago de las tasas establecidas	[ ]	[ ]
COMPLETA [ ] INCOMPLETA	[ ]	[ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

• Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	[ ]	[ ]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	[ ]	[ ]
• Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño.	[ ]	[ ]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	[ ]	[ ]
COMPLETA [ ] INCOMPLETA	[ ]	[ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

• Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado.	[ ]	[ ]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	[ ]	[ ]
• Representación gráfica del esquema de trazado	[ ]	[ ]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	[ ]	[ ]
COMPLETA [ ] INCOMPLETA	[ ]	[ ]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00041305 00000000 Folios: 385
Fecha (AMD): 2002-09-17 16:55:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 2 mezzanine
Conmutador: 382 06 40
Fax: 350 52 20 e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

418

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 421

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	02-83305
	Solicitud Internacional	PCT/IB2001/00317
	Fecha inicio fase nacional	31/10/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1042
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 01 SET. 2005

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202047

533