

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL. 57 1 2264270 57.1.6069700

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 03-049142- -00005-0000
Fecha: 2008-01-30 16:24:51 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 120

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "ACTIVADORES DE
GLUCOCINASA DE ISOINDOLIN-1-ONA".-Clase C07D 209/44.-
Expediente número 03-049.142.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 2 de Noviembre de 2007.
2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **2088**, en relación con "Excepción a la patentabilidad", "Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso" y "Nivel Inventivo", me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.
3. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD Y REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO:**

En primer lugar, el señor Examinador ha manifestado en su Concepto Técnico que "en la reivindicación 21 se reclama un método para tratamiento de diabetes tipo II", resaltando que de acuerdo con la Decisión 486 de 2000 los métodos terapéuticos no son patentables, razón por la cual dicha reivindicación no es patentable.

De otra parte, dentro del Concepto Técnico número **2088** se establece que las reivindicaciones 18 a 20 no pueden considerarse como invenciones, porque en ellas "se reclama el uso de los compuestos como principios activos, para fabricación de medicamentos y para tratamiento o profilaxis", lo cual cae por fuera del ámbito de protección para productos y procedimientos.

Sobre este particular, me permito manifestar al señor Examinador que **debidamente autorizado por mí representado**, se ha decidido **desistir** de las reivindicaciones 18 a 21 actualmente presentadas y objetadas de acuerdo con lo expuesto en los párrafos precedentes, con el fin de dar respuesta definitiva a las consideraciones que fueron manifestadas con respecto a dichas reivindicaciones. En este sentido, se han numerado las reivindicaciones originales 22 y 23 como nuevas

reivindicaciones 18 y 19, y sus dependencias se han modificado en concordancia con los mencionados cambios.

De conformidad con lo anterior, me permito manifestar que teniendo en cuenta que en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado se han **eliminado** las reivindicaciones 18 a 21, se entienden **superadas todas las objeciones de Excepción a la patentabilidad y Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso** realizadas por el señor Examinador.

Finalmente, me permito manifestar que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio en mención **no amplían de manera alguna el alcance de la invención**, toda vez que tal como se mencionó en el párrafo anterior, dichas modificaciones corresponden a la eliminación de ciertas reivindicaciones, lo que evidentemente corresponde a una restricción de la materia objeto de la solicitud bajo estudio respecto a la forma como se encuentra actualmente presentada.

4. **ANTECEDENTES:**

En el estado de la técnica se conoce que la glucocinasa (GK) es una de las cuatro hexocinasas existentes en los mamíferos, actuando en la catálisis de la primera etapa del metabolismo de la glucosa, es decir, la conversión de la glucosa en glucosa-6-fosfato. Específicamente, la glucocinasa tiene una distribución celular limitada, encontrándose principalmente en las células β del páncreas y en las células del parénquima del hígado. Además, la GK es una enzima que controla la velocidad del metabolismo de la glucosa en estos dos tipos de células que, como se sabe, tienen un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en el organismo.

Adicionalmente, se ha determinado que la concentración de glucosa en la que la GK despliega una actividad semi-máxima se sitúa en aproximadamente 8 mM y que las tres hexocinasas restantes están saturadas de glucosa en concentraciones mucho más bajas. Por lo tanto, el flujo de la glucosa a través de la vía de la GK aumenta a medida que aumenta la concentración de la glucosa en la sangre desde los niveles del ayuno (5 mM) hasta los postprandiales (aprox. 10-15 mM) que siguen a la ingestión de una comida de carbohidratos, resultados que contribuyeron durante más de una década a sustentar la hipótesis de que la GK funciona como un sensor de glucosa en células β y en hepatocitos.

Ahora bien, en los últimos años, los estudios de animales transgénicos han confirmado que la GK desempeña un papel importante en la homeostasis de la glucosa en el conjunto del organismo. Los animales que no expresan la GK mueren a los pocos días del nacimiento a causa de una diabetes grave, mientras que los animales que superexpresan la GK tienen una mejor tolerancia de la glucosa. Un aumento de la exposición a la glucosa conlleva, gracias a la GK, a un aumento en la

secreción de insulina en las células β y un aumento de la deposición de glicógeno en los hepatocitos y tal vez una mayor producción de glucosa.

Por otra parte, la confirmación de que la diabetes de adulto manifestada en el joven del tipo II está provocada por las mutaciones funcionales de los genes de la GK, sugiere que la GK actúa también como sensor de la glucosa en los humanos, y se han obtenido indicios adicionales que indican el importante papel que desempeña la GK en la regulación del metabolismo de la glucosa en los humanos, mediante la identificación de pacientes que expresan una forma mutante de la GK que posee una mayor actividad enzimática. Estos pacientes presentan una hipoglucemia en ayunas, asociada con un nivel inadecuadamente alto de insulina en plasma.

En este sentido, mientras las mutaciones de los genes de GK no se observen en la mayoría de los pacientes de diabetes del tipo II, los compuestos que activen la GK y, por tanto, aumenten la sensibilidad del sistema sensor de la GK, serán útiles para el tratamiento de la hiperglucemia, característica de todas las diabetes del tipo II. Los activadores de glucocinasa aumentarán el flujo del metabolismo de la glucosa en las células β y en los hepatocitos, lo que llevará asociada una mayor secreción de insulina. Por lo tanto, tales agentes podrían ser útiles para el tratamiento de la diabetes del tipo II, siendo su búsqueda un objetivo deseado de la investigación actual en éste campo.

De conformidad con lo anterior, la presente solicitud surge como una alternativa novedosa e inventiva en el esfuerzo por proporcionar compuestos que tengan tal efecto activador de la GK, toda vez que tal como se desprende de las enseñanzas consignadas en la memoria descriptiva de la misma, se ha constatado que los compuestos de la fórmula I ahora revelados y reivindicados por el solicitante, activan la glucocinasa "*in vitro*", lo que los hace útiles para aumentar la secreción de insulina para el tratamiento de la diabetes del tipo II.

5. **NIVEL INVENTIVO:**

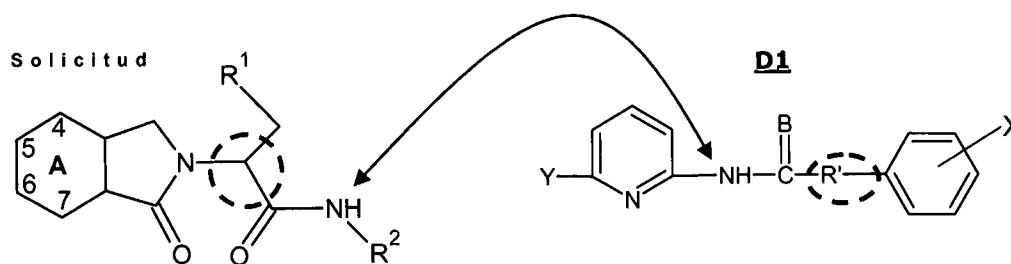
Ahora bien, en su Concepto Técnico número **2088**, el señor Examinador manifiesta que la presente solicitud carece de nivel inventivo con base en las enseñanzas de los documentos US 3776917 (**D1**) y WO 0058293 (**D2**), porque:

- (i) "La principal diferencia entre **D1** y la presente solicitud es el anillo de indolin-ona en la solicitud vs el anillo de piridina en D1, y el anillo heteroaromático en R2 de la solicitud vs el anillo aromático (mono sustituido por X), el cual no contiene heteroátomos. El efecto técnico **causado por esta diferencia no parece ser inesperado**, ya que en la solicitud continúa presentando la misma funcionalidad activadora de glucocinasa presentada en **D1**" (resaltado fuera de texto);

- (ii) "Como se observa en la tabla, **D2 también sugiere la sustitución en el nitrógeno de la propionamida**, con un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros con dos heteroátomos escogidos entre N, O y S, de forma similar a la solicitud" (resaltado fuera de texto); y por tanto,
- (iii) "El problema técnico de la presente solicitud ya había sido resuelto previamente mediante **el mismo tipo de compuestos**. Por esta razón se considera que **las diferencias en las solicitudes son evidentes** para una persona medianamente versada en la materia" (resaltado fuera de texto).

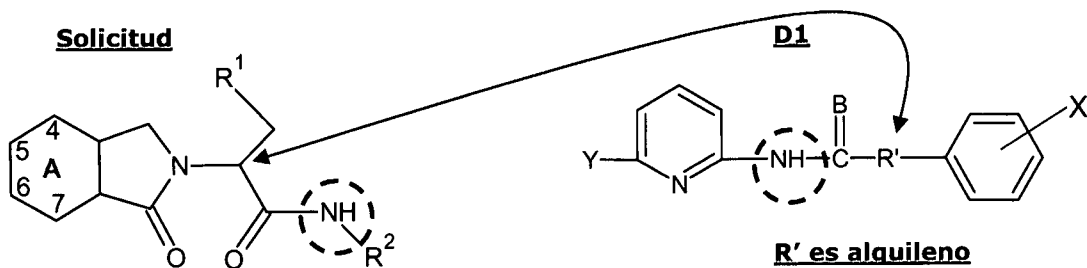
En relación con los anteriores argumentos, me permito dirigir la atención del señor Examinador a la siguiente comparación estructural, a partir de la cual se pueden apreciar las verdaderas diferencias de los compuestos de la presente solicitud frente a los enseñados por los documentos citados.

En primer lugar, me permito resaltar que el anillo de isoindolin-1-ona de los compuestos de la presente invención **no corresponde al anillo de piridina de la estructura enseñada en la referencia D1**, toda vez que dicho anillo de piridina se encuentra enlazado directamente al átomo de nitrógeno del grupo amido del compuesto de fórmula general I de D1, **mientras que en la solicitud bajo estudio, el anillo de isoindolin-1-ona está unido directamente al átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo de la función amido**, es decir, en el extremo diametralmente opuesto al del anillo de piridina de D1.



De la misma manera, el anillo aromático mono sustituido con X del documento **D1 tampoco corresponde al anillo heteroaromático R²** tal como fue afirmado en el Concepto Técnico número **2088**, toda vez que el grupo sustituyente R² de la presente invención **se encuentra unido directamente al átomo de nitrógeno del grupo amido de los compuestos reivindicados**, mientras que el anillo aromático monosustituido por X de D1 está enlazado directamente **al grupo R'**, el cual, contrario a lo establecido por el señor Examinador, **corresponde a alquileo inferior**, tal como se puede apreciar en las líneas 43 y 44 de la columna 1 de dicha referencia, y **no a un grupo amino tal como fue manifestado en la tabla de comparación** incluida en el Concepto Técnico

anteriormente nombrado, lo que corresponde a otra diferencia estructural más con respecto a los compuestos de la invención, toda vez que en los mismos siempre está presente el grupo propionamida, el cual corresponde a una cadena saturada, mientras que la definición de alquileo para R' necesariamente implica que el anillo aromático está unido al resto de la molécula a través de un grupo insaturado, lo que evidentemente modifica no solo la estructura, sino también el comportamiento fisicoquímico de tales compuestos.

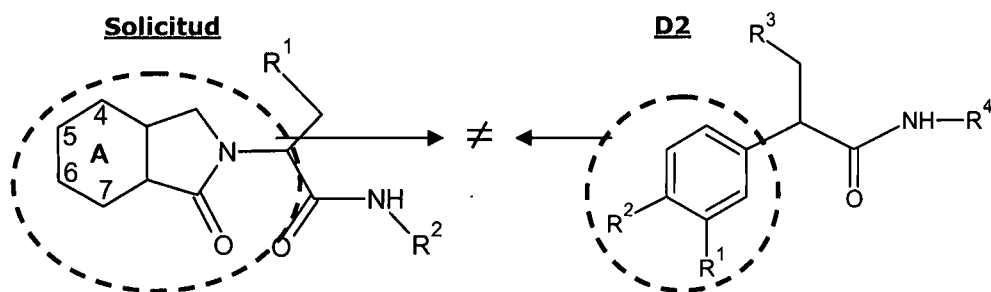


En este sentido, si bien el documento US 3,776,917 (**D1**) hace referencia a 2-amino-6-fenilalquil-aminopiridinas y derivados de las mismas que pueden ser utilizados como agentes hipoglucémicos, de la misma referencia se desprende que el término R' en la fórmula general de **D1**, que correspondería al grupo $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}^1)-$ de la presente invención, está definido como un grupo alquileo inferior que incluye aquellos radicales alquilo inferior de cadena recta y ramificada que tienen hasta 6 átomos de carbono de los cuales se ha removido un átomo de hidrógeno (primera columna, líneas 55 a 57) y que, además, está sustituido por un fenilo o por un fenilo sustituido. Es claro entonces, que en el documento US 3,776,917 **no se menciona ni sugiere un residuo 1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo en lugar del residuo de fenilo**. Por lo tanto, la actividad de los compuestos de la presente invención como activadores de glucocinasa no habría podido ser esperada a la luz de las enseñanzas de esta referencia.

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que entre los compuestos de la presente solicitud y los enseñados por **D1** existen más diferencias que las señaladas por el señor Examinador, y más importante aún, que las mismas corresponden a **diferencias estructurales significativas, que no son sugeridas de ninguna forma en D1 y que demuestran en forma contundente que la actividad enseñada por los compuestos de la presente invención es sorprendente e inesperada frente a las estructuras reveladas en el documento anteriormente mencionado**.

Por otra parte, en relación con el documento **D2**, me permito señalar que si bien dicha referencia sugiere la sustitución sobre el átomo de nitrógeno del grupo amido con un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, la misma enseña que el átomo de carbono adyacente a la función carbonilo del grupo amido **debe ser**

sustituido con un radical fenilo di-sustituido y no menciona, bajo ninguna circunstancia, la posibilidad de contar con un sistema de dos anillos fusionados y, mucho menos, con un sistema tan específico como la **isoindolin-1-ona**, tal como ha sido enseñado en forma directa mediante la presente invención.



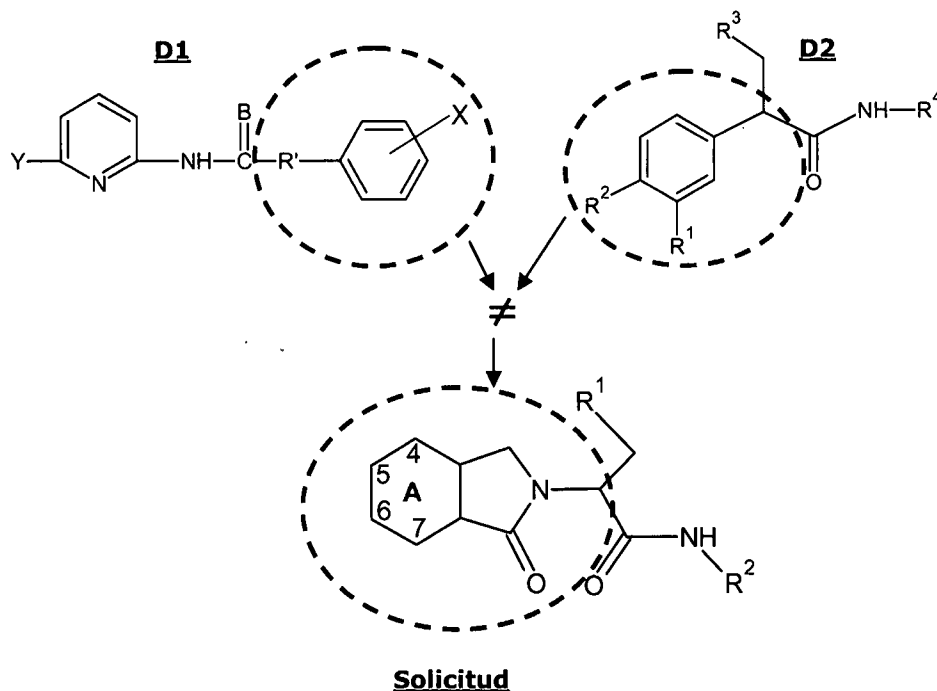
En este sentido, me permito dirigir su atención al hecho de que en el Reporte de Examen Preliminar Internacional (*IPER* por sus siglas en inglés) aportado al momento de presentar la solicitud, se ha reconocido la novedad y el nivel inventivo de la invención bajo estudio frente a las enseñanzas de **D2**.

En efecto, en dicho *IPER* se manifestó lo siguiente con respecto a la referencia señalada allí como **D3** y que corresponde al documento WO 00/58293, citado como **D2** por el señor Examinador: "**D3** (WO 00/58293) revela compuestos que comparten elementos estructurales con los compuestos de la presente solicitud y tienen la misma actividad cualitativa. Sin embargo, la persona versada en la materia, enfrentada con el problema de proporcionar compuestos novedosos adicionales con actividad activadora de glucocinasa no habría sido conducida sin ambigüedad a los compuestos de la presente solicitud, dado que la parte fenilacetamida sustituida parece ser crucial en D3. Por lo tanto en principio los compuestos de la presente solicitud pueden considerarse como inventivos".

Es claro entonces que, a pesar de los argumentos presentados por el señor Examinador, la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo frente a la materia revelada por la referencia **D1**, dado que ninguna de sus enseñanzas habría sugerido, y menos motivado a sustituir la mitad fenilacetamida característica de los compuestos de **D1**, por el grupo 1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, **el cual es completamente diferente en términos estructurales, y del cual se esperaría que variara la actividad de los compuestos como activadores de glucocinasa, hecho que sorprendentemente y en forma inesperada no ocurre.**

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que, **tanto el documento D1 como el documento D2, enseñan que el grupo sustituyente sobre el átomo de carbono adyacente a la función carbonilo**

debe ser un radical fenilo mono o di-sustituido, pero en cualquier caso, debe corresponder a un grupo fenilo, mientras que para los compuestos de la presente solicitud es requisito que, **contrario a las enseñanzas del estado de la técnica, dicho átomo de carbono sea sustituido únicamente por un grupo isoindolin-1-ona**.



Por lo tanto, es claro que los dos documentos citados como estado de la técnica **hacen referencia a compuestos del tipo de las fenilacetamidas**. Esto implica que la persona versada en la materia no encontraría ninguna pista o señal en estos documentos que le permitiera deducir, en forma obvia o evidente, que el residuo fenilo puede ser reemplazado por el residuo 1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, el cual es estructuralmente muy diferente; y mucho menos, que a pesar de esta considerable diferencia, los compuestos de la solicitud **seguirían presentado la actividad como activadores de glucocinasa, como en forma sorprendente lo hacen**.

En consecuencia, se ha demostrado de manera contundente que los compuestos de la presente invención **sí poseen el nivel inventivo** requerido frente a los documentos citados como estado de la técnica más cercano, toda vez que las diferencias estructurales entre los derivados de isoindolin-1-ona de acuerdo con la solicitud y los derivados de fenilacetamida de los documentos **D1** y **D2** **no resultarían obvios o evidentes a partir de las enseñanzas de dichas referencia, así como tampoco resultaría obvia o evidente la sorprendente actividad que dichos compuestos presentan**.

Finalmente, me permito adjuntar copia informal de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la solicitud correspondiente concedida como patente europea No. **1 349 856 B1**, con el fin de reforzar los argumentos expuestos anteriormente.

6. MODIFICACIONES VOLUNTARIAS:

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar las siguientes modificaciones en forma voluntaria, con el fin de subsanar algunos errores de carácter involuntario que se encuentran en la descripción. En este sentido, las modificaciones corresponden a:

- (i) En las líneas 16 y 17 de la página 5 de la descripción, correspondiente a la definición del sustituyente R^2 dentro de la fórmula general I, se ha reemplazado la expresión errónea "está monosustituido en **la** posición de **un carbono** del anillo, **que es** adyacente a dicho átomo de carbono", por la expresión correcta "está monosustituido en **una** posición de **un átomo de carbono** del anillo, **distinta de la** adyacente a dicho átomo de carbono". Esta modificación tiene su sustento tanto en las definiciones posteriores que se dan para R^2 a lo largo del texto original en español, como en las líneas 26 a 28 de la página 2 del documento original de la solicitud, **PCT/EP01/14404**.
- (ii) En la línea 26 de la página 40, correspondiente al Ejemplo 7, se ha incluido el término "**(S)-**" antes del nombre químico del compuesto objeto de dicho ejemplo, el cual fue erróneamente omitido. Esta modificación tiene su sustento en el nombre del compuesto que aparece como título para el Ejemplo 7, en donde se aprecia que efectivamente dicha partícula hace parte del nombre químico correcto para la sustancia allí descrita;
- (iii) Al igual que en el punto anterior, en la línea 25 de la página 41, correspondiente al Ejemplo 8, se ha incluido el término "**(S)-**" antes del nombre químico del compuesto objeto de dicho ejemplo, el cual fue erróneamente omitido. Esta modificación tiene su sustento en el nombre del compuesto que aparece como título para el Ejemplo 8, en donde se aprecia que efectivamente dicha partícula hace parte del nombre químico correcto para la sustancia allí descrita; y
- (iv) Finalmente, en la línea 23 de la página 77, correspondiente al Ejemplo 30, se ha reemplazado el término erróneo "**H₂₄**" por la expresión correcta "**H₂₆**" en la fórmula condensada del compuesto (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida, toda vez que dicha sustancia cuenta en realidad con 26 átomos de hidrógeno y no con 24 como erróneamente se había consignado en dicho aparte.

Por otra parte, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que se ha reemplazado en forma voluntaria la expresión "**alquilo de bajo peso molecular**" por la expresión "**alquilo de 1 a 10 átomos de carbono**", con el fin de limitar en forma aún más clara el alcance de la invención, tal como se hizo para el capítulo reivindicatorio de la correspondiente patente europea concedida. El sustento para dicha modificación se puede encontrar en las líneas 4 y 5 de la página 8 de la descripción de la presente solicitud.

De la misma forma, se reemplazó en la reivindicación 1 la expresión errónea "está monosustituido en la posición de **un carbono** del anillo, **que es** adyacente a dicho átomo de carbono", por la expresión correcta "está monosustituido en **una** posición de **un átomo de carbono** del anillo, **distinta de la** adyacente a dicho átomo de carbono", tal como se señaló anteriormente en el punto (i) de las modificaciones voluntarias para el capítulo descriptivo. El sustento para esta modificación, además del ya suministrado para el mencionado aparte, se puede encontrar en la reivindicación 1 del documento original de la solicitud, **PCT/EP01/14404**, así como también en la reivindicación 1 de la patente europea concedida No. **1 349 856 B1**, la cual se anexa a esta respuesta.

Sobre este particular, me permito manifestar que las modificaciones en mención realizadas tanto al capítulo descriptivo como a las reivindicaciones, **no amplían de manera alguna el alcance de la invención**, toda vez que tal como se ha señalado, dichas modificaciones corresponden a la subsanación de algunos errores evidentes de naturaleza involuntaria que se presentaron al momento de preparar el texto de la solicitud, así como a la limitación del alcance originalmente presentado.

7. Anexo me permito presentar:

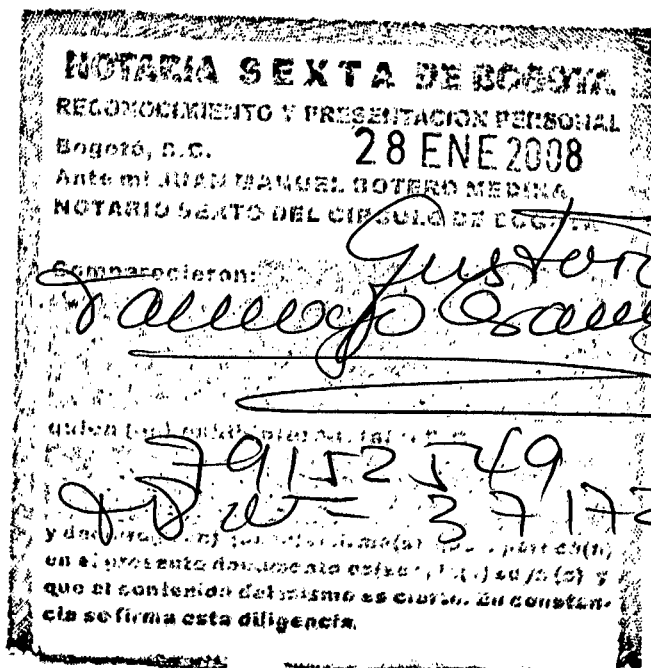
- (a) Recibo número 08 - 6,104, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (b) Copia de los nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio, **que reemplazan a los originalmente presentados** en los cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (c) Copia informal de la carátula y las reivindicaciones de la solicitud correspondiente a la presente invención, concedida como patente europea No. **1 349 856 B1**.

LLOREDA & CIA. S. A.

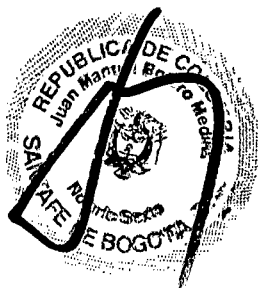
8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Gustavo Tamayo Arango
GUSTAVO TAMAYO ARANGO
T.P. 37.172



Gustavo Tamayo Arango
GUSTAVO TAMAYO ARANGO
C.C. No. 79.152.549 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 6,104
FECHA : ENERO 23 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-049142- -00005-0000

Fecha: 2008-01-30 16:24:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 120

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2663688	23/01/2008	1,407,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ACTIVADORES DE GLUCOCINASA DE ISOINDOLIN-1-ONA

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Activadores de glucocinasa del tipo propionamida sustituida por isoindolin-1-ona para aumentar la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes del tipo II.

ACTIVADORES DE GLUCOCINASA DE ISOINDOLIN-1-ONA

La glucocinasa (GK) es una de las cuatro hexocinasas existentes en los mamíferos [Colowick, S.P., en "The Enzymes", vol. 9 (P. Boyer, coord.), Academic Press, Nueva York, NY, páginas 1-48, 1973]. Las hexocinasas catalizan la primera etapa del metabolismo de la glucosa, es decir, la conversión de la glucosa en glucosa-6-fosfato. La glucocinasa tiene una distribución celular limitada, encontrándose principalmente en las células β del páncreas y en las células del parénquima del hígado.

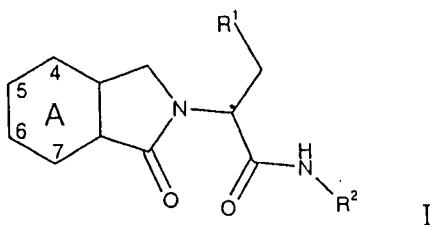
Además, la GK es una enzima que controla la velocidad del metabolismo de la glucosa en estos dos tipos de células que, como se sabe, tienen un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en el conjunto del organismo [Chipkin, S.R., Kelly, K.L. y Ruderman, N.B. en "Joslin's Diabetes" (C.R. Khan y G.C. Wier, coord.), Lea y Febiger, Philadelphia, PA, páginas 97-115, 1994]. La concentración de glucosa en la que la GK despliega una actividad semi-máxima se sitúa en aproximadamente 8 mM. Las tres hexocinasas restantes están saturadas de glucosa en concentraciones mucho más bajas (< 1 mM). Por lo tanto, el flujo de la glucosa a través de la vía de la GK aumenta a medida que aumenta la concentración de la glucosa en la sangre desde los niveles del ayuno (5 mM) hasta los postprandiales ($\approx 10-15$ mM) que siguen a la ingestión de una comida de hidratos de carbono [Printz, R.G., Magnuson, M.A. y Granner, D.K. en "Ann. Rev. Nutrition", vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier y D.B. McCormick, coord.), Annual Review Inc., Palo Alto, CA, pági-

nas 463-496, 1993]. Estos resultados contribuyeron durante algo más de una década a sustentar la hipótesis de que la GK funciona como un sensor de glucosa en células β y en hepatocitos (Meglasson, M.D. y Matschinsky, F.M. en "Amer. J. Physiol." 246, E1-E13, 1984). En los últimos años, los estudios de animales transgénicos han confirmado que la GK desempeña un papel importante en la homeostasis de la glucosa en el conjunto del organismo. Los animales que no expresan la GK mueren a los pocos días del nacimiento a causa de una diabetes grave, mientras que los animales que superexpresan la GK tienen una mejor tolerancia de la glucosa (Grupe A., Hultgren B., Ryea A. y col., "Cell", 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu E., Bosch F. y col., "FASEB J.", 10, 1213-1218, 1996). Un aumento de la exposición a la glucosa conlleva gracias a la GK un aumento en la secreción de insulina en las células β y un aumento de la deposición de glicógeno en los hepatocitos y tal vez una mayor producción de glucosa.

La constatación de que la diabetes del adulto manifestada en el joven (maturity-onset-diabetes of the young, MODY-2) del tipo II está provocada por las mutaciones funcionales de los genes de la GK sugiere que la GK actúa también como sensor de la glucosa en los humanos (Liang Y., Kesavan P., Wang L. y col. en "Biochem. J." 309, 167-173, 1995). Más indicios que indican el importante papel que desempeña la GK en la regulación del metabolismo de la glucosa en los humanos se han obtenido

con la identificación de pacientes que expresan una forma mutante de la GK que posee una mayor actividad enzimática. Estos pacientes presentan una hipoglucemia en ayunas, asociada con un nivel inadecuadamente alto de insulina en plasma (Glaser B., Kesavan P., Heyman M. y col., "New England J. Med." 338, 226-230, 1998). Mientras las mutaciones de los genes de GK no se observan en la mayoría de pacientes de diabetes del tipo II, los compuestos que activan la GK y, por tanto, aumentan la sensibilidad del sistema sensor de la GK serán útiles para el tratamiento de la hiperglucemia, característica de todas las diabetes del tipo II. Los activadores de glucocinasa aumentarán el flujo del metabolismo de la glucosa en las células β y en los hepatocitos, que llevará asociada una mayor secreción de insulina. Tales agentes podrían ser útiles para el tratamiento de la diabetes del tipo II.

La invención se refiere a compuestos que comprenden una amida de la fórmula:



en la que A es un fenilo sin sustituir o un fenilo que está mono- o disustituido por halógeno o monosustituido

por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo, (alquilo de bajo peso molecular)-tio o nitro;

R¹ es un cicloalquilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono o un alquilo de bajo peso molecular que tiene de 2
5 a 4 átomos de carbono;

R² es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido mediante un átomo de carbono del anillo con el grupo amina representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno en la posición adyacente al átomo de carbono del anillo en el que tiene lugar el enlace, dicho anillo puede ser monocíclico o fusionado con un fenilo por dos de sus
10 carbonos del anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición de un átomo de carbono del anillo, distinta de la adyacente a dicho átomo de carbono sobre el que tiene lugar el enlace, por un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo de bajo peso molecular, nitro, ciano, perfluor-(alquilo de bajo peso molecular), hidroxil, $-(CH_2)_n-OR^3$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR^3$, $-(CH_2)_n-C(O)-NH-R^3$, $-C(O)C(O)-OR^3$ o $-(CH_2)_n-NHR^3$, en los
20 que R³ significa hidrógeno o alquilo de bajo peso molecular y n es el número 0, 1, 2, 3 ó 4; o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxidos de la misma.
25

R² es con preferencia un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, unido mediante un átomo de carbono del anillo al grupo amina representado en la fórmula

la 1, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno y un heteroátomo que es nitrógeno es adyacente al átomo de carbono del anillo que realiza el enlace. Este anillo puede ser monocíclico o puede estar fusionado con fenilo sobre dos de sus átomos de carbono del anillo. De acuerdo con una forma de ejecución de esta invención, el nitrógeno adyacente de los anillos heteroaromáticos que contienen nitrógeno puede adoptar la forma de un N-óxido, en cuyo caso el nitrógeno adyacente al átomo de carbono del anillo se convierte en un N-óxido. Por otro lado, los compuestos de la fórmula I pueden adoptar la forma de sales farmacéuticamente aceptables.

Se ha constatado que los compuestos de la fórmula I activan la glucocinasa "in vitro". Los activadores de glucocinasa son útiles para aumentar la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes del tipo II.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos como principios activos terapéuticos así como a su utilización para la fabricación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de la diabetes del tipo II. La presente invención se refiere por otro lado a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula I. Además, la presente invención

se refiere a un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de la diabetes del tipo II, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I a un paciente humano o a un animal.

5 Más en concreto, la presente invención proporciona un compuesto que consiste en una amida de la fórmula I anterior o en un N-óxido de la amida de la fórmula I anterior así como en las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

10 En el compuesto de la fórmula I, el asterisco ("*") señale el átomo de carbono asimétrico de dicho compuesto. El compuesto de la fórmula I puede estar presente en forma de racemato del carbono asimétrico representado. Sin embargo, son preferidos los enantiómeros "S", cuando
15 la amida adopta la configuración "S" en el carbono asimétrico. Si el anillo fenilo A está monosustituido con (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo, nitro o (alquilo de bajo peso molecular)-tio, entonces es preferido que esté sustituido en la posición 5 ó 6, tal como se
20 indica en la fórmula I. Por lo tanto, cuando A es fenilo sustituido por nitro, entonces es preferido que esta sustitución se realice en las posiciones 5 ó 6, por ejemplo 5-nitro-fenilo o 6-nitro-fenilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I, el anillo R² descrito anteriormente es un anillo simple o monocíclico (no fusionado). Si R² es un anillo monocíclico, entonces es con preferencia piridina sustituida o sin sustituir. En otra forma de ejecución de la fórmula
25

I, el anillo R^2 descrito anteriormente es anillo bicíclico, p.ej. está fusionado con un fenilo.

El término "alquilo de bajo peso molecular" usado en esta solicitud incluye grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 10, con preferencia de 3 a 9 átomos de carbono, por ejemplo propilo, isopropilo, heptilo y en especial de 2 a 4 átomos de carbono.

Tal como se emplea en este escrito, el término "cicloalquilo" significa un anillo cicloalquilo de 3 a 9 eslabones, con preferencia de 5 a 8 eslabones, p. ej. ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

El término "perfluor-(alquilo de bajo peso molecular)" usado en este escrito indica un grupo alquilo de bajo peso molecular cuyos hidrógenos se han sustituido en todos los casos por flúor. Son grupos perfluor-(alquilo de bajo peso molecular) preferidos el trifluorometilo, pentafluoretilo, heptafluorpropilo, etc.

En el presente escrito, el término "(alquilo de bajo peso molecular)-tio" significa un grupo alquilo de bajo peso molecular, ya definido, unido al resto de la molécula mediante un átomo de azufre de un grupo tio.

El término "(alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo" indica un grupo alquilo ya definido unido al resto de la molécula mediante un átomo de azufre de un grupo sulfonilo.

En el presente escrito, el término "halógeno" se utiliza indistintamente con el término "halo" y, a menos que se indique lo contrario, designa a uno de los cuatro

halógenos, es decir, flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en este escrito, el término "N-óxido" significa un átomo de oxígeno cargado negativamente que está unido mediante un enlace covalente con un nitrógeno que está cargado positivamente y forma parte de un anillo heteroaromático.

En este escrito, el término "anillo heteroaromático" significa un anillo carbocíclico insaturado de cinco o seis eslabones, en el que uno o varios carbonos se han sustituido por heteroátomos, por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre. El anillo heteroaromático puede ser un anillo simple o puede ser bicíclico, es decir, un anillo resultante de la fusión de dos anillos.

El anillo heteroaromático definido con R^2 puede ser un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, que tenga de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno y azufre y unidos a la amina del grupo amida representado a través de un carbono del anillo. Al menos un heteroátomo es nitrógeno y está adyacente al átomo de carbono del anillo sobre el que se realiza el enlace. Si existen, los demás heteroátomos pueden ser azufre, oxígeno o nitrógeno. El anillo definido con R^2 puede ser un ciclo simple. Tales anillos heteroaromáticos incluyen por ejemplo el piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo. Un anillo heteroaromático preferido es el piridinilo. El anillo definido con R^2 puede ser bicíclico.

co, es decir, puede estar fusionado con un fenilo en dos de sus carbonos libres del anillo. Son ejemplos de tales anillos el bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, benzooxazolilo, etcétera. El anillo definido con R^2 está
 5 unido mediante un átomo de carbono del anillo al grupo amida para formar las amidas de la fórmula I. El átomo de carbono del anillo heteroaromático que está conectado a través del enlace amida para formar el compuesto de la fórmula I no puede contener sustituyente alguno. Si R^2
 10 es un anillo heteroaromático de cinco eslabones, sin sustituir o monosustituido, entonces los anillos preferidos son aquellos que contienen un heteroátomo de nitrógeno en posición adyacente al carbono del anillo sobre el que se realiza el enlace y un segundo heteroátomo
 15 está en posición adyacente al carbono del anillo sobre el que se realiza el enlace.

En este escrito $-C(O)OR_3$ significa $-COR_3$, etcétera.

$$\begin{array}{c} \parallel \\ O \end{array}$$

20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" utilizado en este escrito incluye cualquier sal, ya sea de ácidos inorgánicos, ya sea de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido
 25 fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, etcétera. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye también a las sales de base farmacéuticamente acepta-

bles, por ejemplo sales de amina, sales de trialkuilamina, etcétera. Tales sales pueden formarse muy fácilmente con las técnicas estándar, que el experto en la materia ya conoce.

5 Son también parte de la presente invención los "profármacos" de los compuestos de la fórmula I. "Profármaco" significa un precursor metabólico de un fármaco que, después de la administración al paciente, se des-
compone en el fármaco y en productos secundarios acepta-
10 bles. Los compuestos de esta invención pueden fabricarse en forma de cualquier "profármaco" convencional. Un "profármaco" especial de esta invención son los N-óxidos descritos anteriormente. En general, cualquier compuesto individual de esta invención puede obtenerse en forma de
15 "profármaco".

Durante el curso de las reacciones presentadas seguidamente en el esquema de reacción y en la discusión, los diversos grupos funciones, por ejemplo el ácido carboxílico libre o los grupos hidroxilo, pueden estar protegidos con grupos protectores éster o éter, hidrolizables
20 de modo convencional. Tal como se utiliza en este escrito, el término "grupos protectores éster o éter, hidrolizables de modo convencional" indican cualquier éster o éter empleado de modo convencional para proteger ácidos
25 carboxílicos o alcoholes, que pueden hidrolizarse para rendir de nuevo el grupo carboxilo e hidroxilo, respectivamente. Son ejemplos de grupos éster útiles para estos propósitos aquellos en los que las porciones acilo

derivan de un ácido alcanoico de bajo peso molecular, de un ácido aril-alcanoico de bajo peso molecular o de un ácido (alcano de bajo peso molecular)-dicarboxílico. Entre los ácidos activados que pueden utilizarse para formar dichos grupos están los anhídridos de ácido, los haluros de ácido, con preferencia los cloruros de ácido y los bromuros de ácido derivados de ácidos aril-alcanoicos o alcanoicos de bajo peso molecular. Son ejemplos de anhídridos los anhídridos derivados de ácidos monocarboxílicos, por ejemplo el anhídrido acético, el anhídrido benzoico y los anhídridos de ácidos (alcano de bajo peso molecular)-dicarboxílicos, p.ej. anhídrido succínico y también los cloroformiatos, siendo preferidos p.ej. el tricloro-, y el etilcloroformiato. Un grupo protector éter idóneo para alcoholes son por ejemplo los éteres de tetrahidropiraniilo, tal como el 4-metoxi-5,6-dihidroxi-2H-piraniil-éter. Otros éteres son los aroilmetiléteres, tales como el éter bencílico, benzhidrílico o tritílico o los éteres de α -(alcoxi de bajo peso molecular)-(alquilo de bajo peso molecular), por ejemplo el metoximetiléter o el aliléter o alquil-sililéter, p.ej. el trimetilsililéter.

De igual manera, el término "grupo protector de amino" significa cualquier grupo protector de amino convencional que pueda eliminarse para dejar libre otra vez al grupo amino. Los grupos protectores preferidos son los grupos protectores convencionales del grupo amino utilizados en la síntesis de péptidos. Son preferidos en

especial los grupos protectores de amino que pueden eliminarse en condiciones ligeramente ácidas, a un pH entre 2 y 3. Son grupos protectores de amino especialmente preferidos el carbamato de t-butilo (BOC), el carbamato de bencilo (CBZ) y el carbamato de 9-fluorenilmetilo (FMOC).

En un compuesto preferido de la fórmula I, R^1 es un cicloalquilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono y R^2 es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido a través de un átomo de carbono del anillo con el grupo amina representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, un heteroátomo es nitrógeno y está en posición adyacente de un átomo de carbono del anillo sobre el que se efectúa el enlace, dicho anillo puede ser un ciclo simple o puede estar fusionado con un fenilo por dos de sus átomos de anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición sobre un átomo de carbono del anillo, distinta de la adyacente de dicho átomo de carbono sobre el que se efectúa el enlace, con un sustituyente elegido entre halógeno y alquilo de bajo peso molecular (fórmula AB). Tal como se describe en la fórmula AB, R^2 puede ser un anillo monocíclico (fórmula A) o puede ser un anillo bicíclico por fusión con un fenilo (fórmula B). En los compuestos de la fórmula A es preferido en especial que R^2 sea una piridina sustituida o sin sustituir. También

es preferido que R^1 sea ciclohexilo. El fenilo A está con preferencia sin sustituir.

En un compuesto preferido de la fórmula I, R^1 es ciclohexilo y R^2 es un anillo monocíclico (fórmula A-1).

5 En los compuestos de la fórmula A-1 es preferido que el fenilo A esté sin sustituir. Es preferido en especial que R^2 sea piridina sustituida o sin sustituir.

En una forma de ejecución de la fórmula A-1, R^2 es piridina sin sustituir y en otra, R^2 es piridina mono-
10 sustituida. El sustituyente es con preferencia halógeno, por ejemplo bromo, flúor o cloro, o alquilo de bajo peso molecular, p.ej. metilo.

En una forma de ejecución de la fórmula A-1, R^2 es pirimidina monosustituida. El sustituyente es con prefe-
15 rencia alquilo de bajo peso molecular, p.ej. metilo, mientras que el fenilo A está sin sustituir. R^2 puede ser además una pirimidina de la fórmula A-1 sin sustituir. El fenilo A está con preferencia sin sustituir o sustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-
20 sulfonilo en la posición 4 ó 7.

En una forma de ejecución de la fórmula A-1, R^2 es tiazol sin sustituir. En tales compuestos preferidos, A es un fenilo sin sustituir o sustituido por cloro en las posiciones 5 y 6, o sustituido por nitro en las posicio-
25 nes 5 ó 6, o sustituido por halógeno o por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo en las posiciones 4 ó 7.

En una forma de ejecución de la fórmula A-1, R^2 es un tiazol monosustituido. El sustituyente es con prefe-

rencia halógeno y A es un fenilo sin sustituir o sustituido por cloro en las posiciones 5 y 6, o sustituido por nitro en las posiciones 5 ó 6 o sustituido por halógeno (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo en las
5 posiciones 4 ó 7.

En una forma de ejecución de la fórmula A-1, R^2 es pirazina sin sustituir. A es con preferencia fenilo sin sustituir o sustituido por halógeno o por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo en las posiciones 4 ó 7.

10 En una forma de ejecución de la fórmula A-1 en la que R^1 es ciclohexilo y R^2 es un anillo monocíclico, R^2 es un imidazol sin sustituir y fenilo y A es con preferencia fenilo sin sustituir.

En otra forma de ejecución de la fórmula I o de la
15 fórmula A, el fenilo A está sin sustituir, R^2 es un anillo monocíclico y es preferible que R^2 sea un tiazol sustituido o sin sustituir (fórmula A-2). En algunos compuestos de la fórmula A-2, R^1 es ciclopentilo, en otros, R^1 es cicloheptilo y en otros, R^1 es ciclooctilo.

20 En un compuesto preferido de la fórmula I, R^2 es un anillo heteroaromático bicíclico por fusión de un fenilo sobre dos átomos de carbono del anillo y R^1 es ciclohexilo (fórmula B-1). En los compuestos de la fórmula B-1, es preferido que el fenilo A esté sin sustituir. También
25 es preferido que R^2 sea benzotiazol, bencimidazol, benzoxazol o quinolina, todos ellos con preferencia sin sustituir.

En una forma preferible de ejecución de la presente

invención, A es un fenilo sin sustituir o un fenilo que puede estar sustituido por flúor, (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo o (alquilo de bajo peso molecular)-tio en la posición 4 ó 7, o por cloro en la posición 5 ó 6 o bien en la posición 5 y 6, o por cromo o nitro en la posición 5 ó 6. En otra forma preferible de ejecución, A es un fenilo sin sustituir o un fenilo que puede estar mono- o disustituido por halógeno o monosustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo o nitro. Es más preferido que A sea fenilo sin sustituir o fenilo monosustituido por halógeno, con preferencia por flúor.

En una forma preferible de ejecución de la presente invención, R^1 es cicloalquilo que tiene de 3 a 9, con preferencia de 5 a 8 átomos de carbono. Los restos R^1 más preferidos son el ciclopentilo y el ciclohexilo.

En una forma de ejecución preferida de la presente invención, R^2 es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido a través de un átomo de carbono de anillo con el grupo amino representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, un heteroátomo es el nitrógeno que ocupa una posición adyacente al átomo de carbono del anillo a través del cual tiene lugar el enlace, dicho anillo es un anillo monocíclico o está fusionado con un fenilo mediante dos de sus átomos de carbono de anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición sobre un átomo

de carbono que no ocupa una posición adyacente con respecto al átomo de carbono, sobre el que tiene lugar el enlace, con un sustituyente elegido entre halógeno y alquilo de bajo peso molecular. En otra forma de ejecución preferida, R^2 es un anillo heteroaromático elegido entre tiazolilo, quinolinilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo o benzooxazolilo, dicho anillo heteroaromático está opcionalmente monosustituido por halógeno, con preferencia cloro o bromo, o por alquilo de bajo peso molecular, con preferencia metilo. Los restos R^2 que son anillos heteroaromáticos más preferidos se elige entre tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo y piridilo, dicho anillo heteroaromático está opcionalmente monosustituido por halógeno, con preferencia bromo o cloro, o alquilo de bajo peso molecular, con preferencia metilo. El resto R^2 más preferido es un anillo heteroaromático sin sustituir, elegido entre tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo o piridilo o un anillo heteroaromático monosustituido, elegido entre tiazolilo sustituido por cloro o piridilo sustituido por cloro, bromo o alquilo de bajo peso molecular, con preferencia por metilo.

Los compuestos preferidos con arreglo a la presente invención se eligen entre:

- 25 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,

- (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
5 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
(R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-
10 5-cloro-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-4-metil-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida,
15 3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
20 (S)-N-3-ciclohexil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
25 (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

- (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 5 (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-
- 10 isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 15 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-
- 20 1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 25 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,

-20-

- (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 5 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 10 (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 15 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- (S)-3-ciclohexil-N-(1H-imidazol-2-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 20 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
- 25 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,

-21-

- 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
(S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
5 (S)-N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-benzooxazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-quinolin-2-il-propionamida,
10 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-(1-oxi-piridin-2-il)-propionamida y
15 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida.

Los compuestos más preferidos con arreglo a la presente invención se eligen entre:

- 3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-4-il-propionamida,
20 N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida,
25 (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

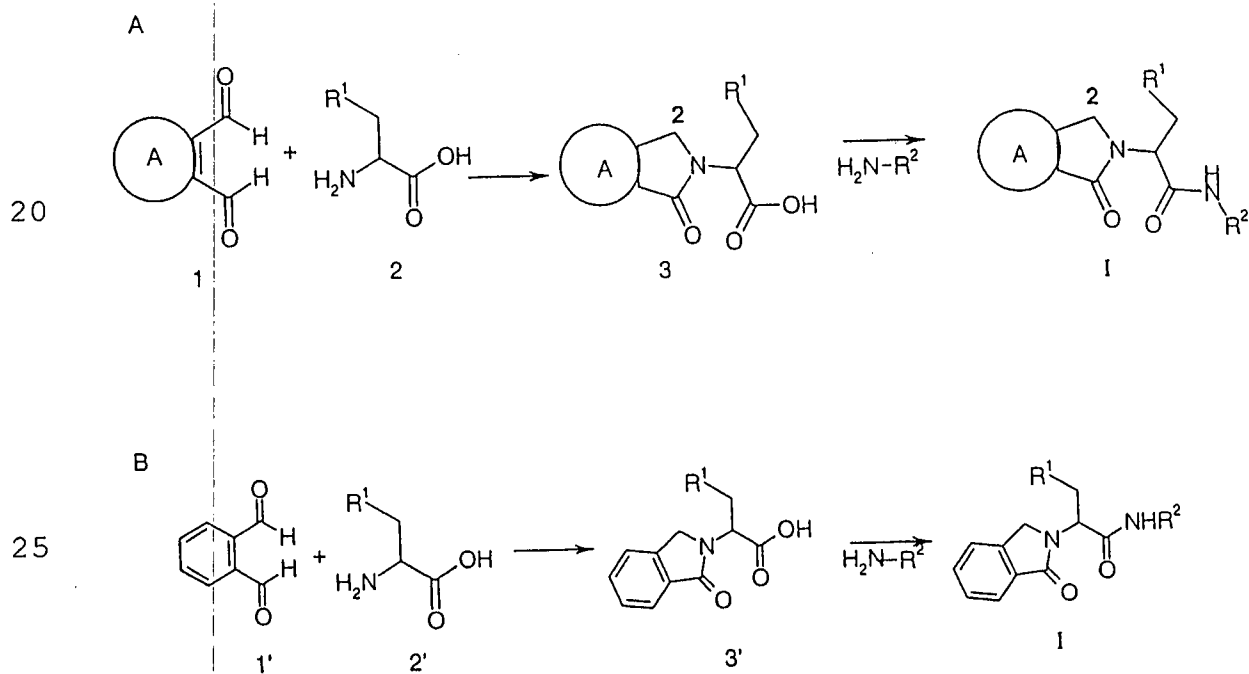
-22-

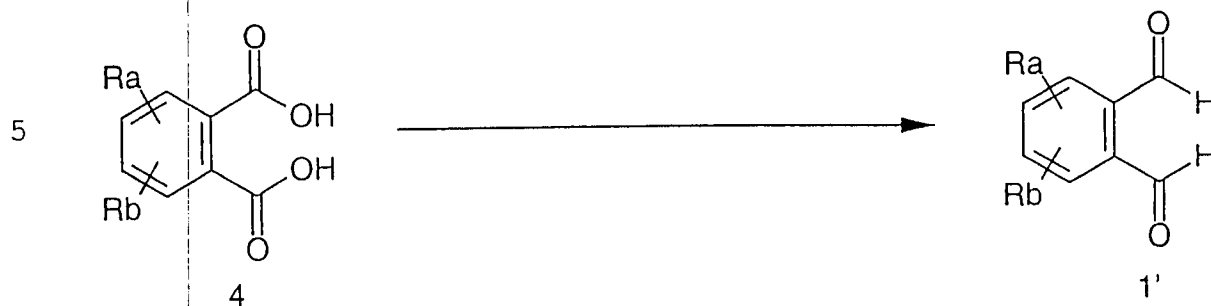
- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
 5 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida y
 (R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-
 10 dihidro-isoindol-2-il)-propionamida.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse con arreglo a los esquemas de reacción siguientes, en los que el fenilo A, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos para la fórmula I.

15 Esquemas de reacción

Esquema 1

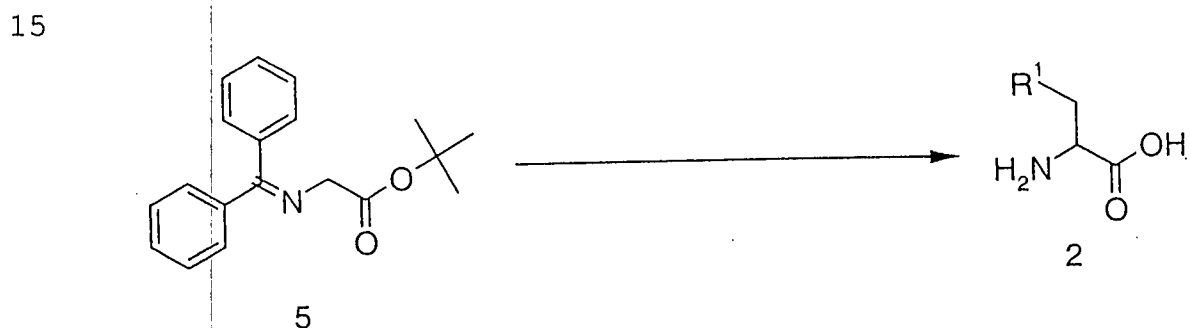


Esquema 2

Ra = halógeno, Rb = H o halógeno

10 Ra = nitro, Rb = H

Ra = (alquilo de bajo peso molecular)-tio, (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo, Rb = H

Esquema 3

Los compuestos de esta invención pueden obtenerse por reacción de ortofenilendialdehído sustituido 1 o 1' con un derivado de aminoácido 2 ó 2' en un disolvente idóneo, por ejemplo acetonitrilo, para obtener el derivado de ácido carboxílico 3 ó 3'. Los compuestos 3 ó 3' pueden reaccionar seguidamente con una amina heteroaromática H_2N-R^2 idónea en condiciones de reacción convencionales para formar el enlace amida, obteniéndose los

compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I, en la que el fenilo A está sustituido por halógeno (obtenido a partir de un ácido halogenoftálico) o nitro se obtiene del modo escrito en el esquema 2 anterior en el que "4" es un ácido ftálico sustituido idóneo, comercial. Los ortofenilendialdehídos sustituidos 1 o 1' pueden obtenerse por reducción de ácidos ftálicos "4" que pasan a los productos intermedios diol que se oxidan para dar el compuesto 1'.

Los compuestos de la fórmula I en los que el fenilo A está sustituido por (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo pueden obtenerse partiendo de un ácido ftálico "4" en el que Ra es flúor y Rb es hidrógeno a través de un método de varias etapas:

a) conversión con ácido sulfúrico en metanol para obtener el correspondiente éster de dimetilo,

b) desplazamiento nucleófilo del flúor con tiometóxido sódico en un disolvente idóneo, por ejemplo sulfóxido de dimetilo, obteniéndose el compuesto "4" en el que Ra es (alquilo de bajo peso molecular)-tio,

c) reducción del ácido ftálico 4 resultante, en el que Ra es (alquilo de bajo peso molecular)-tio, para formar dioles que se oxidan obteniéndose el correspondiente ortofenilendialdehído 1 en el que Ra es (alquilo de bajo peso molecular)-tio,

d) reacción del ortofenilendialdehído 1 en el que Ra es (alquilo de bajo peso molecular)-tio con un aminoácido 2 en acetonitrilo a reflujo, obteniéndose una mez-

cla de isómeros de ácido (alquilo de bajo peso molecular)-tio-carboxílico 3 y

e) reacción con H_2N-R^2 obteniéndose los compuestos de la fórmula I en la que R_a es (alquilo de bajo peso molecular)-tio.

Los compuestos de la fórmula I en los que R_a es (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo y R_b es hidrógeno pueden obtenerse por oxidación en primer lugar de los isómeros de alquilo de bajo peso molecular de la etapa (d) anterior con peróxido de hidrógeno para formar el ácido (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo-carboxílico de la fórmula 3 (R_a es (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo, R_b es hidrógeno) y después por reacción del ácido carboxílico resultante de la fórmula 3 con H_2N-R^2 , obteniéndose el compuesto de la fórmula I en la que R_a es (alquilo de bajo peso molecular)-sulfonilo.

Los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es cicloalquilo C_3-C_9 o alquilo C_2-C_4 (en forma R, S o racémica) se obtienen del modo descrito antes, en los que los compuestos "2" y "2'" con aminoácidos idóneos comerciales. El aminoácido 2 ó 2' puede obtenerse también con arreglo al esquema 3 a partir del compuesto "5". El compuesto 5 se obtiene con arreglo a un método de la bibliografía técnica (ver O'Donnell, M.J., Polt, R.L., "J. Org. Chem.", 1982, 47, 2663-2666) y puede reaccionar en condiciones básicas con un haluro de alquilo idóneo que esté sustituido por el R^1 deseado, obteniéndose después de una hidrólisis ácida cualquier aminoácido "2". El re-

activo haluro de alquilo puede obtenerse comercialmente o aplicando métodos de síntesis convencionales.

Los compuestos de la fórmula I en la que R^2 tiene el significado definido para la fórmula I pueden obtenerse por reacción de la amina heteroaromática deseada (compuesto comercial o accesible a través de métodos convencionales) para formar los derivados de ácidos carboxílicos 3 o 3' en condiciones convencionales de reacción de una amina con un ácido. El N-óxido de amina heteroaromática (por ejemplo el N-óxido de la 2-aminopiridina) puede reaccionar con el compuesto 3 ó 3' o bien el compuesto correspondiente de la fórmula I puede oxidarse en un anillo R^2 sin sustituir mediante métodos conocidos para obtener el N-óxido.

Si se desea obtener el isómero R o S del compuesto de la fórmula I, este compuesto puede separarse en estos isómeros por métodos físicos o químicos convencionales. Un método físico de separación consiste en la resolución de los pares enantioméricos de los compuestos de la fórmula I utilizando un aparato de cromatografía líquida de alta eficacia equipado con una columna cromatográfica cargada con un relleno de agente quirál. Entre los métodos químicos preferidos se contempla la reacción del ácido carboxílico intermedio 3 ó 3 con una base ópticamente activa. Puede utilizarse cualquier base ópticamente activa convencional para llevar a cabo esta resolución. Entre las bases ópticamente activas preferidas se encuentran las bases amina ópticamente activas, por

ejemplo la alfa-metilbencilamina, la quinina, la deshidroabietilamina y la alfa-metilnaftilamina. Para efectuar esta reacción se puede recurrir a cualquier técnica convencional destinada a la resolución (separación) de
5 ácidos orgánicos con bases amina orgánica ópticamente activas.

En la etapa de la resolución, el compuesto 3 ó 3' se hace reaccionar con la base ópticamente activa en un disolvente orgánico inerte para obtener sales de la amina
10 na ópticamente activa con ambos isómeros, R y S, de los compuestos 3 y 3'. En la formación de estas sales no son críticas las temperaturas ni la presión y la formación de la sal puede realizarse a temperatura ambiente y presión atmosférica. Las sales R y S pueden separarse por
15 cualquier medio convencional, por ejemplo la cristalización fraccionada. Después de la cristalización se efectúa una hidrólisis ácida de cada una de las sales para obtener los compuestos 3 y 3' respectivos de configuración R y S. Entre los ácidos preferidos están los ácidos
20 acuosos diluidos, p.ej. ácidos acuosos entre 0,001 N y 2 N, por ejemplo el ácido sulfúrico acuoso y el ácido clorhídrico acuoso. La configuración del compuesto 3 ó 3' que se obtiene por este método de resolución se arrastra a través de todo el esquema de reacción para
25 obtener el isómero R o S de la fórmula I o II. La separación de los isómeros R y S puede lograrse por hidrólisis enzimática de ésteres de cualquier derivado éster de alquilo de bajo peso molecular de los compuestos 3 y 3'

(ver por ejemplo Ahmar, M., Girard, C., Bloch, R., "Tetrahedron Lett.", 1989, 7053), que permite obtener el ácido quiral y el éster quiral correspondientes. El éster y el ácido pueden separarse por cualquier método
5 convencional de separación de un ácido y un éster. Otro método preferido de resolución de racematos de los compuestos 3 y 3' consiste en la formación de ésteres o amidas diastereoisómeros. Estos ésteres o amidas diastereoisómeros pueden obtenerse por reacción de los ácidos
10 carboxílicos 3 y 3' con un alcohol quiral o con una amina quiral. Esta reacción puede llevarse a cabo utilizando cualquier método convencional de reacción de un ácido carboxílico con un alcohol o con una amina. Los diastereoisómeros correspondientes de los derivados de los
15 ácidos carboxílicos 3 y 3' pueden separarse seguidamente por métodos convencionales de separación, por ejemplo cromatografía HPLC. Los ésteres o las amidas diastereoisómeros puros resultantes pueden hidrolizarse seguidamente, obteniéndose los isómeros R o S puros correspondientes. La reacción de hidrólisis puede efectuarse por
20 métodos convencionales ya conocidos que permitan hidrolizar un éster o una amida sin racemización.

Basándose en su capacidad de activación de la glucocinasa, los compuestos de la fórmula I anterior pueden
25 utilizarse como medicamentos para el tratamiento de la diabetes del tipo II. Por tanto, tal como se ha dicho anteriormente, son también objeto de la presente invención los medicamentos que contienen un compuesto de la

fórmula I, un procedimiento para la fabricación de tales medicamentos, dicho procedimiento consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y, si se desea, una o varias sustancias terapéuticamente valiosas más a
5 una forma de administración galénica, p.ej. por combinación de un compuesto de la fórmula I con un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas
10 lacadas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede efectuarse también por vía rectal, por ejemplo utilizando supositorios; de forma local o percutánea, por ejemplo mediante ungüentos, cremas, geles o
15 soluciones; o por vía parenteral, p.ej. intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal o transdermal, utilizando por ejemplo soluciones inyectables. Además, la administración puede llevarse a cabo por vía sublingual o en forma de aerosol, por ejemplo en forma de un espray
20 (pulverizador). Para la fabricación de tabletas, tabletas lacadas, grageas o cápsulas de gelatina dura se mezclan los compuestos de la presente invención con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes. Son ejemplos de tales excipientes para tabletas,
25 grageas o cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y los derivados de los anteriores, el talco, el ácido esteárico y sus sales. Son excipientes idóneos para usar en cápsulas de gelatina blanda por ejemplo los

aceites vegetales, las ceras, grasas, los polioles líquidos y semisólidos, etc.; sin embargo, atendiendo a la naturaleza de los principios activos puede ocurrir por ejemplo que no se necesite excipiente alguno para las

5 cápsulas de gelatina blanda. Para la fabricación de soluciones y jarabes, los excipientes podrán ser por ejemplo el agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Para las soluciones inyectables, los excipientes que pueden utilizarse son por ejemplo el agua, alcoholes,

10 polioles, glicerina y aceites vegetales. Para los supositorios y para la aplicación local o percutánea, los excipientes pueden incluir por ejemplo los aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas y polioles líquidos y semisólidos. Las composiciones farmacéuticas pueden

15 contener además agentes conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, lacas y antioxidantes. Tal como se ha dicho antes, pueden contener además otros principios

20 activos terapéuticos. Es un requisito indispensable de todos los adyuvantes utilizados en la fabricación de los medicamentos que sean no tóxicos.

Las formas preferidas de administración son la intravenosa, intramuscular y oral, la más preferida es la

25 administración oral. La dosis en las que se administran los compuestos de la fórmula I en cantidades efectivas dependerán de la naturaleza del principio activo en cuestión, de la edad y del estado de salud del paciente

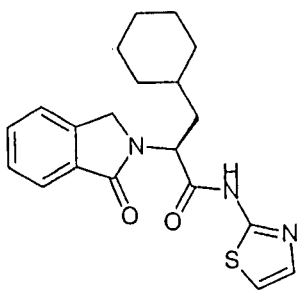
y del modo de aplicación. En general se toman en consideración dosis comprendidas entre 1 y 100 mg/kg de peso corporal y día.

La presente invención se comprenderá mejor a través de los ejemplos siguientes que se presentan a título ilustrativo pero en modo alguno para limitar el alcance de la presente invención que se define en las reivindicaciones posteriores.

Ejemplos de síntesis

10 Ejemplo 1

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



Etapa A: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

25 Se mantiene en ebullición a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 h una mezcla de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (5,00 g, 29,2 mmoles) y dicarboxaldehído ftálico (4,21 g, 31,3 mmoles) en

acetonitrilo (120 ml). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y después se enfría a 0°C. Se separa el sólido por filtración y se lava una vez con acetonitrilo (50 ml) para obtener 6,54 g (78 %) de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{17}H_{21}NO_3$ (M^+) = 287,1521; hallado = 287,1521.

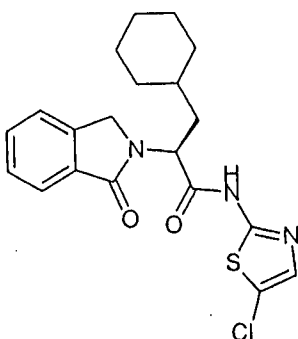
Etapla B: (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

10 A una solución de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa A, 286 mg, 1,0 mmol), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N-N',N'-tetrametiluronio (BOP, 500 mg, 1,1 mmoles) y 2-aminotiazol (125 mg, 1,2 mmoles) en cloruro de metileno seco (10 ml) se les añade por goteo a 15 0°C la N,N-diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,1 mmoles). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante una noche. A continuación se reparte la mezcla entre agua y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío, 20 obteniéndose un residuo en bruto. Se purifica por cromatografía flash (Biotage 40S, eluyente: metanol al 3 % en cloruro de metileno), obteniéndose 325 mg (75 %) de (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de espuma ligeramente 25 parda; EM-EI-HR m/e calculado para $C_{20}H_{23}N_3O_2S$ (M^+) 369,1511, hallado 369,1513.

Ejemplo 2

-33-

(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

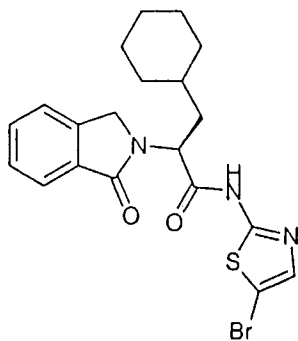


Este compuesto se prepara a través de la reacción con BOP del ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado en la etapa A del ejemplo 1; 120 mg, 0,42 mmoles) y clorhidrato del 2-amino-5-clorotiazol (90 mg, 0,51 mmoles) de modo similar al utilizado en la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B), para obtener la N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de sólido de blanco, con un rendimiento del 59 %; EM-EI-HR m/e calculado para $C_{20}H_{22}ClN_3O_2S$ (M^+) 403,1121, hallado 403,1124.

Ejemplo 3

(S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

5



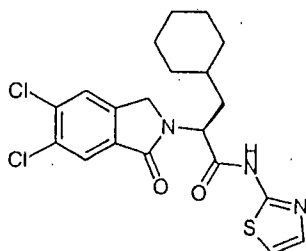
10 A una suspensión de (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (obtenida en el ejemplo 1, 21 mg, 0,06 mmoles) y N-bromosuccinimida (11 mg, 0,06 mmoles) en tetracloruro de carbono anhidro (1,0 ml) se le añade peróxido de benzoílo (1
15 mg, 0,004 mmoles). Se agita la mezcla a 95°C en un tubo sellado. Después de 1,5 h se añaden N-bromosuccinimida (2 mg) y peróxido de benzoílo (1 mg) y se continuación la agitación de la mezcla durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se elimina el
20 disolvente con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava con agua. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (Biotage 12S, eluyente: acetato de
25 etilo al 20 % en hexano), obteniéndose 15 mg (58 %) de N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de espuma gris; EM-EI-HR m/e calculado para C₂₀H₂₃BrN₃O₂S (M⁺) 447,0616,

hallado 447,0623.

Ejemplo 4

(S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-
isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

5



10

Etapa A: 4,5-dicloro-1,2-dihidroxi metilbenceno

15 A una solución agitada de un complejo borano-tetra-
hidrofurano (45 ml de solución 1,5 M en tetrahidrofura-
no/éter de dietilo), enfriada a 0°C, se le añade por go-
teo durante un período de 20 minutos y en atmósfera de
nitrógeno una solución de ácido 4,5-dicloroftálico
20 (5,013 g, 21,1 mmoles) en tetrahidrofurano (35 ml). Una
vez finalizada la adición se mantiene la mezcla en agi-
tación a 0°C durante 2,5 h. Se interrumpe la reacción
con la adición de un poco de metanol, hasta que cesa el
desprendimiento de gas. Se mantiene la mezcla en agita-
25 ción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se eli-
mina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en
acetato de etilo, se lava con una solución saturada de
bicarbonato sódico y con una solución de salmuera. Se

-36-

seca el extracto orgánico (sulfato sódico), se filtra y se concentra en vacío, obteniéndose 4,41 g (100 %) de 4,5-dicloro-1,2-dihidroximetilbenceno en forma de sólido blanco; EM-ES-LR calculado para $C_8H_7Cl_2O_2$ ($M^+ - 1$) 205, hallado 205.

Etapa B: 1,2-dicarboxaldehído 4,5-dicloroftálico

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (2,6 ml, 29,2 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (35 ml) se le añade por goteo a $-78^\circ C$ y en atmósfera de nitrógeno una solución de sulfóxido de dimetilo (4,2 ml, 59,1 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml). Se agita la solución durante 10 minutos y después se le añade por goteo una solución de 4,5-dicloro-1,2-dihidroximetilbenceno (2,50 g, 12,1 mmoles) disuelto en 16 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno/sulfóxido de dimetilo. Se agita la mezcla resultante a $-78^\circ C$ durante 2 h. Se añade lentamente durante 15 minutos trietilamina (30 ml, 17,6 mmoles) y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla con agua fría (150 ml) y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con HCl 1N, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose 2,58 g de 1,2-dicarboxaldehído 4,5-dicloroftálico en forma de sólido amarillo. EM-ES-LR calculado para $C_8H_3O_2$ ($M^+ - 1$) 201, hallado 201.

Etapa C: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 72 horas y en atmósfera de argón una mezcla de ácido (S)-(+)-

-37-

α -aminociclohexanopropiónico hidratado (1,05 g, 5,83 mmoles) y dicarboxaldehído 4,5-dicloroftálico (obtenido en la etapa B; 1,25 g, 5,86 mmoles) en acetonitrilo (35 ml). A continuación se enfría la mezcla y se deja en reposo a temperatura ambiente durante 2 h. Se separa el sólido por filtración y se lava una vez con acetonitrilo frío, obteniéndose 1,33 g (64 %) de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido ligeramente pardo; EM-EI-HR m/e calculado del $C_{17}H_{19}Cl_2NO_3$ (M^+) 355,0742, hallado 355,0747.

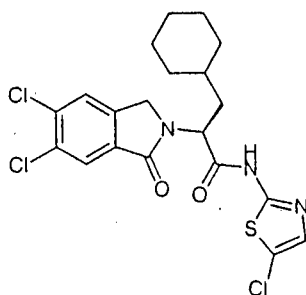
Etapa de D: (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa C, 248 mg, 0,70 mmoles) y 2-aminotiazol (91 mg, 0,88 mmoles) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B) se obtiene la (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de espuma de color crema, en un rendimiento del 35 %; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2S$ (M^+) 437,0731, hallado 437,0725.

Ejemplo 5

(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

5



10

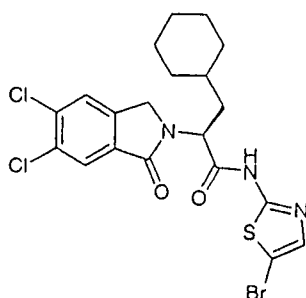
Se obtiene este compuesto por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 4, etapa C, 250 mg, 0,70 mmoles) y clorhidrato de 2-amino-5-clorotiazol (154 mg, 0,88 mmoles) de modo similar al utilizado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B), resultando la N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de sólido de color crema, con un rendimiento del 37 %; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{20}Cl_3N_3O_2S$ (M^+) 471,0342, hallado 471,0345.

25

Ejemplo 6

(S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

5



10

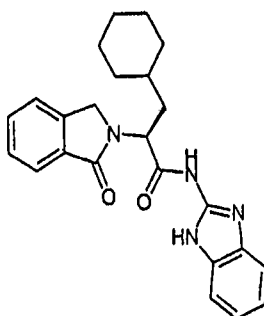
Se obtiene este compuesto por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 4, etapa C, 248 mg, 0,70 mmoles) y clorhidrato de 2-amino-5-bromotiazol (154 mg, 0,89 mmoles) de modo similar al utilizado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B), resultando la N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de sólido de color crema, con un rendimiento del 40 %; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{20}BrCl_2N_3O_2S$ (M^+) 514,9837, hallado 514,9836.

25

Ejemplo 7

(S)-N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

5



Se obtiene este compuesto por reacción de BOP con
ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-
10 il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 287
mg, 1,0 mmoles) y 2-amino-bencimidazol (119 mg, 1,0 mmo-
les) de modo similar al utilizado para la obtención de
la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9,
15 etapa B), resultando la N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclo-
hexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
propionamida. El producto en bruto se purifica por cro-
matografía HPLC en fase inversa (instrumento Rainin Dy-
namax SD-1) empleando un gradiente de acetonitrilo al 10
20 % en agua con un 0,1 % de ácido trifluoracético hasta
llegar al 100 % de acetonitrilo en una columna C₁₈. Se
reúnen las fracciones que contienen producto, se concen-
tra hasta eliminar la mayor parte del acetonitrilo y
después se extrae con acetato de etilo. Se secan los ex-
25 tractos (sulfato sódico) y se concentran con vacío, ob-
teniéndose 240mg (60%) de (S)-N-(1H-benzoimidazol-2-il)-
3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-priona-
mida en forma de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado

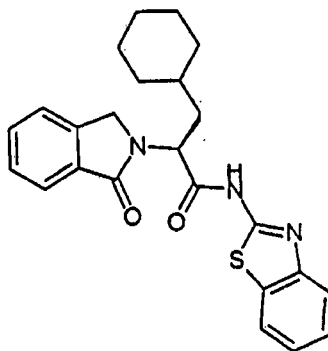
de $C_{24}H_{26}N_4O_2$ (M^+) 402, 2056, hallado 402, 2056.

Ejemplo 8

(S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

5

10



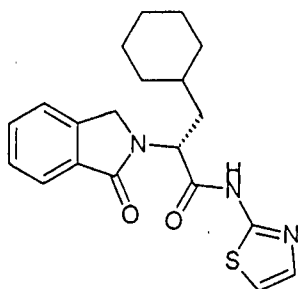
Se obtiene es compuesto por reacción de BOP con
ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-
15 il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 144
mg, 0,5 mmoles) y 2-amino-bencimidazol (81 mg, 0,55 mmo-
les) de modo similar al utilizado para la obtención de
la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
N-tiazol-2-il propionamida (descrita en el ejemplo 9,
20 etapa B), resultando la N-benzotiazol-2-il-3-ciclohexil-
2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida. El
producto en bruto se purifica por cromatografía HPLC en
fase inversa (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh,
eluyente: acetato de etilo al 35% en hexano), obtenién-
25 dose 185mg (44%) de (S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclohexil-
2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma
de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{24}H_{25}N_3O_2S$
(M^+) 419, 1667, hallado 419, 1661.

-42-

Ejemplo 9

(R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

5



10

Etapa A: ácido (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 42 h en atmósfera de nitrógeno una mezcla de clorhidrato del
 15 ácido (R)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico (2,69 mg, 15,7 μ moles) y dicarboxaldehído ftálico (2,50 g, 14,6 μ moles) en acetonitrilo (60 ml). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y después se enfría a 0°C. Se separan los sólidos por filtración y se lavan una vez
 20 con acetonitrilo frío, obteniéndose 2,65 g (63 %) de ácido (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{17}H_{21}NO_3$ (M^+) 287,1521, hallado 287,1523.

Etapa B: (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida
 25

A una solución de ácido (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa A, 144 mg, 0,5 μ moles), hexafluorofosfato de O-ben-

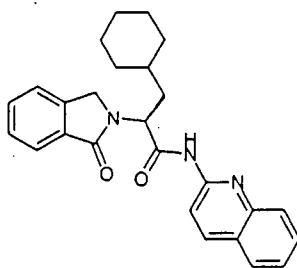
-43-

zotriazol-1-il-N,N-N',N'-tetrametiluronio (BOP, 268 mg, 0,55 mmoles) y 2-aminotiazol (50 mg, 0,5 mmoles) en cloruro de metileno seco (3 ml) se le añade por goteo a temperatura ambiente la N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,15 mmoles). Se mantiene la mezcla en agitación durante 1 h. Se diluye la mezcla con cloruro de metileno y se lava con agua. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío, resultando un residuo en bruto. La cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) rinde 150 mg (81 %) de (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de espuma blanca mate; EM-EI-HR m/e calc. de C₂₀H₂₃N₃O₂S (M⁺) 369,1511, hallado 369,1511.

15 Ejemplo 10

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-quinolin-2-il-propionamida

20



25

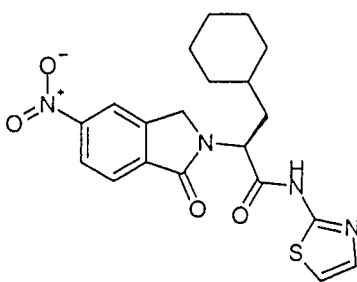
Se obtiene este compuesto por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 288 mg, 1,0 mmoles) y 2-aminoquinolina (180 mg, 1,2 mmoles)

-44-

de modo similar al utilizado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B), resultando la 3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-quinolin-2-il-propionamida en forma de sólido blanco, con un rendimiento del 99 %. EM-EI-HR m/e calculado de $C_{26}H_{27}N_3O_2$ (M^+) 413,2103, hallado 413,2103.

Ejemplo 11

11.1. (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y 11.2. (S)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



Etapa A: 4-nitro-1,2-dihidroximetilbenceno

A una solución agitada de un complejo borano-tetrahidrofurano (70 ml de solución 1,5 M en tetrahidrofurano/éter de dietilo), enfriada a 0°C, se le añade por gotteo durante un período de 20 minutos y en atmósfera de nitrógeno una solución de ácido 4-nitroftálico (7,01 g, 33,2 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Una vez fina-

lizada la adición se mantiene la mezcla en agitación a 0°C durante 3,5 h. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y después se mantiene en ebullición a reflujo durante 18 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción con la adición de metanol y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico y con una solución de salmuera. Se seca el extracto orgánico (sulfato sódico), se filtra y se concentra en vacío, obteniéndose 5,61 g (92 %) de 4-nitro-1,2-dihidroximetilbenceno en forma de sólido blanco; EM-ES-LR calculado para $C_8H_8NO_4$ (M^+-1) 182, hallado 182.

Etapas B: 4-nitro-orto-fenileno-1,2-dicarboxaldehído

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (4,90 ml, 55,0 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (60 ml) se le añade por goteo a -78°C y en atmósfera de nitrógeno una solución de sulfóxido de dimetilo (8,20 ml, 115 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml). Se agita la solución durante 10 minutos y después se le añade por goteo una solución de 4-nitro-1,2-dihidroximetilbenceno (3,99 g, 21,8 mmoles) disuelto en 20 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno/sulfóxido de dimetilo. Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 3 h. Se añade lentamente durante 15 minutos trietilamina (60 ml, 426 mmoles) y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla con agua fría (300 ml) y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan

-46-

los extractos con HCl 1N, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el 4-nitro-orto-fenilen-1,2-dicarboxaldehído en bruto que se purifica seguidamente por cromatografía flash (Biotage 40 M, eluyente: acetato de etilo al 35 % en hexano), obteniéndose 2,5 g (64 %) de 4-nitro-1,2-dicarboxaldehído, cuya pureza se estima es del 40 % según análisis RMN. EM-ES-LR calculado para $C_8H_4NO_4$ ($M^+ -1$) 178, hallado 178.

Etapa C: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se mantiene en ebullición a reflujo en atmósfera de argón una mezcla de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (0,708 g, 3,93 mmoles) y dicarboxaldehído 4-nitroftálico (obtenido en la etapa B; 2,02 g, 3,95 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Se añade en porciones durante 2 horas una cantidad adicional de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (0,775 g, 4,30 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante una noche. A continuación se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se separa el sólido por filtración y se lava una vez con acetonitrilo frío, obteniéndose un sólido de color crema (0,511 g) que consta de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico junto con el regio-isómero ácido (S)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en proporción 1:2,7. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se recristaliza el residuo en acetonitrilo, obteniéndose una segunda recogida

-47-

de producto (1,01 g) que parece tener más concentración de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico. La mezcla tiene un EM-ES-LR calculado de $C_{17}H_{19}N_2O_5$ ($M^+ -1$) 331, hallado 331.

5 Etapa de D: (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y (S)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico
10 (mezcla de regio-isómeros aprox. 1:1, obtenida en la etapa C, 301 mg, 0,91 mmoles) y 2-aminotiazol (116 mg, 1,12 mmoles) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en
15 el ejemplo 1, etapa B), después de cromatografía (Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se obtienen 131 mg de la 3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida; EM-
20 EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{22}N_4O_4S$ (M^+) 414,1362, hallado 414,1362; y 121 mg del regio-isómero 3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{22}N_4O_4S$ (M^+) 414,1362, hallado 414,1368.

25 Ejemplo 12

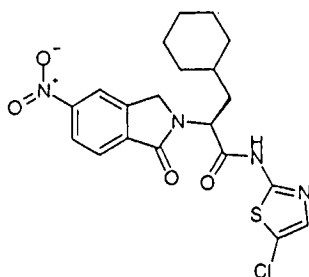
12.1. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida y

12.2. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(6-ni-

-48-

tro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

5



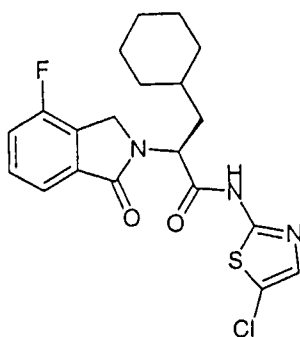
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-
 10 (5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico
 (mezcla aprox. 1:1 de los regio-isómeros 5 y 6, obtenida
 en la etapa C; 307 mg, 0,92 mmoles) y clorhidrato de 2-
 amino-5-clorotiazol (360 mg, 2,04 mmoles) de modo simi-
 lar a la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-
 15 dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (ver
 ejemplo 1, etapa B) y purificando por cromatografía
 flash (Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo al 25 %
 en hexano), se obtienen 134 mg de la (S)-N-(5-cloro-tia-
 zol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-iso-
 20 indol-2-il)-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de
 $C_{20}H_{21}ClN_4O_4S$ (M^+) 448,0972, hallado 448,0970; y 111 mg
 del regio-isómero (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohe-
 xil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propio-
 namida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}ClN_4O_4S$ (M^+)
 25 448,0972, hallado 448,0972.

Ejemplo 13

13.1. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-
 (4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida y

-49-

13.2. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida



Etapa A: 3-fluor-1,2-di-(hidroximetil)-benceno

A una solución agitada de un complejo borano-tetra-
hidrofurano (50 ml de solución 1,5 M en tetrahidrofura-
no/éter de dietilo), enfriada a 0°C, se le añade por go-
teo durante un período de 15 minutos y en atmósfera de
argón una solución de ácido 3-fluorftálico (4,51 g, 24,0
mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml). Una vez finalizada
la adición se mantiene la mezcla en agitación a 0°C du-
rante 2 h. Se deja calentar la mezcla a temperatura am-
biente y después se mantiene en ebullición a reflujo du-
rante 20 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura am-
biente y se interrumpe la reacción con la adición de me-
tanol (30 ml) y se concentra con vacío. Se recoge el re-
siduo en acetato de etilo (150 ml), se lava con una so-
lución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la capa
acuosa con acetato de etilo (2 veces con 125 ml cada
vez), se reúnen los extractos y se lavan con una solu-

-50-

ción de salmuera. Se seca el extracto orgánico (sulfato
sódico), se filtra y se concentra en vacío, obteniéndose
3,73 g (99 %) de 3-fluor-1,2-di(hidroximetil)-benceno en
forma de sólido blanco; EM-ES-LR calculado para $C_8H_8FO_2$
5 ($M^+ - 1$) 155, hallado 155.

Etapas B: dicarboxaldehído 3-fluorftálico

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (2,80
ml, 31,5 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (35 ml)
se le añade por goteo a $-78^\circ C$ y en atmósfera de nitróge-
10 no una solución de sulfóxido de dimetilo (4,6 ml, 64,7
mmoles) en cloruro de metileno (10 ml). Se agita la so-
lución durante 30 minutos y después se le añade por go-
teó una solución de 3-fluor-1,2-di-hidroximetilbenceno
(2,00 g, 12,8 mmoles) disuelto en 20 ml de una mezcla
15 1:1 de cloruro de metileno/sulfóxido de dimetilo. Se
agita la mezcla resultante a $-78^\circ C$ durante 2,5 h. Se
añade lentamente durante 15 minutos trietilamina (35 ml,
248,6 mmoles), se agita la mezcla a $-78^\circ C$ durante 30 mi-
nutos y se deja calentar la mezcla a temperatura ambien-
20 te durante 4 h. Se diluye la mezcla con agua fría (200
ml) y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los
extractos con HCl 1N, se secan (sulfato sódico) y se
concentran, obteniéndose dicarboxaldehído 3-fluorftálico
en bruto que no se purifica más. EM-ES-LR calculado para
25 $C_8H_4FO_2$ ($M^+ - 1$) 151, hallado 151.

Etapas C: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-
1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se mantiene en ebullición a reflujo en atmósfera de

-51-

argón una mezcla de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (0,565 g, 3,14 mmoles) y dicarboxaldehído 3-fluorftálico (obtenido en la etapa B; 1,60 g, 3,16 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Se añade en porciones durante un período de 7 horas una cantidad adicional de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (0,437 g, 2,43 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 72 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se guarda en un frigorífico durante 1 h. Se separa el sólido por filtración y se lava una vez con acetonitrilo frío, obteniéndose un sólido blanco (1,39 g, 77 %) de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico junto con su regio-isómero ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en una proporción aprox. de 1:1; EM-ES-LR m/e calc. del $C_{17}H_{19}FNO_3$ ($M^+ -1$) 304, hallado 304.

Etapa D: (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida y (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

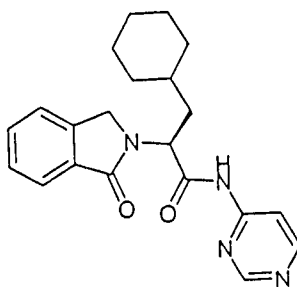
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en la etapa C, 501 mg, 1,64 mmoles) y clorhidrato de 2-amino-5-clorotiazol (643 mg, 3,64 mmoles) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-

-52-

propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía HPLC en fase normal (Waters Prep. 500, cargado sobre la columna con cloruro de metileno, eluyente: 20 % acetato de etilo/hexano), se obtienen 194 mg de la (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}ClFN_3O_2S$ (M^+) 421,1024, hallado 421,1024; y 173 mg del regio-isómero (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}ClFN_3O_2S$ (M^+) 421,1027, hallado 421,1031.

Ejemplo 14

3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida



20

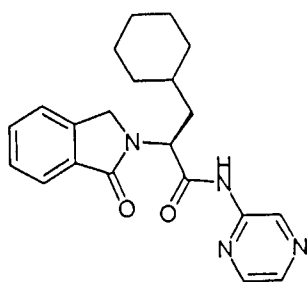
Por reacción de BOP con el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmol) y 4-aminopirimidina (108 mg, 1,14 mmoles) de modo similar al seguido para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

-53-

(descrita en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 50 % en hexano) se obtienen 271 mg (74 %) de 3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado del $C_{21}H_{24}N_4O_2$ (M^+) 364,1899, hallado 364,1893.

Ejemplo 15

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-4-il-propionamida



15

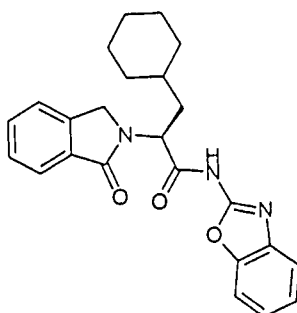
Por reacción de BOP con el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmol) y 2-amino-pirazina (95 mg; 1,00 mmol) de modo similar al seguido para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 50 % en hexano) se obtienen 350 mg (96 %) de (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida, en forma de es-

-54-

puma blanca; EM-EI-HR m/e calculado del $C_{21}H_{24}N_4O_2$ (M^+) 364,1899, hallado 364,1908.

Ejemplo 16

(S)-N-benzooxazol-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida



10

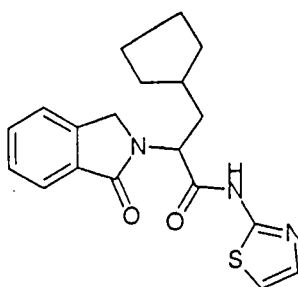
Por reacción de BOP con el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 144 mg, 0,50 mmol) y 2-amino-benzooxazol (67 mg, 0,50 mmoles) de modo similar al seguido para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 50 % en hexano) se obtienen 161 mg (96 %) de (S)-N-benzooxazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado del $C_{24}H_{25}N_3O_3$ (M^+) 403,1896, hallado 403,1895.

25

Ejemplo 17

3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

-55-



5

Etapa A: ácido 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

10 Se mantiene en ebullición a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas una mezcla de ácido 2-amino-3-ciclopentil-propiónico (0,800 g, 5,09 mmoles) y dicarboxaldehído ftálico (0,684 g, 5,10 mmoles) en acetonitrilo (30 ml). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se separa el sólido por filtración y se lava una vez
15 con acetonitrilo (5 ml), obteniéndose 1,16 g (83 %) del ácido 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado del $C_{16}H_{19}NO_3$ (M^+) 273,1365, hallado 273,1374.

20 Etapa B: 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

Por reacción de BOP con ácido 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa A, 273 mg, 1,00 mmol) y 2-aminotiazol (100 mg, 1,00 mmol) por un método similar al empleado para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B), después de cromatografía flash
25

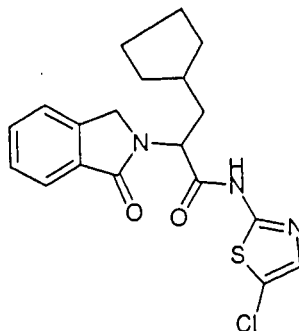
-56-

(gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 40 % en hexano) se obtienen 132 mg (37 %) de la 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de sólido blanco; EM-ES-HR m/e calculado de $C_{19}H_{21}N_3O_2SNa$ ($M^+ + Na^+$) 378,1247, hallado 378,1250.

Ejemplo 18

N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida

10



15

Por reacción de BOP con ácido 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa A del ejemplo 1, 277 mg, 1,01 mmol) y clorhidrato de 2-amino-5-clorotiazol (397 mg, 2,30 mmol) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B), después de cromatografía flash (Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo al 20 % en hexano) se obtienen 290 mg (74 %) de la N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de sólido ligeramente amarillo; EM-EI-HR m/e cal-

25

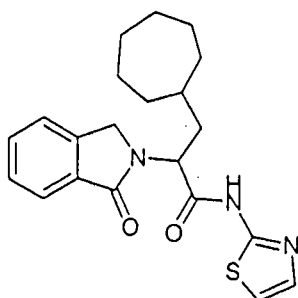
-57-

culado de $C_{19}H_{21}N_3O_2S$ (M^+) 389,0965, hallado 389,0966.

Ejemplo 19

3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
N-tiazol-2-il-propionamida

5



10

Etapa A: cicloheptanometanol

A una solución agitada de un complejo de borano-tetrahidrofurano (95 ml de una solución 1,5 M en tetrahi-
15 drofurano/éter) se le añade a 0°C en atmósfera de argón
ácido cicloheptanocarboxílico (10,05 g, 69,3 mmoles) en
30 ml de tetrahidrofurano. Pasadas 2 h se interrumpe la
reacción por adición cuidadosa de metanol y se concentra
la mezcla con vacío. Se recoge el residuo en acetato de
20 etilo y se lava sucesivamente con HCl 1 N, solución sa-
turada de bicarbonato sódico y de salmuera. Se seca la
capa orgánica (sulfato sódico), se filtra y se concentra
con vacío, obteniéndose 9,19 g (100 %) de cicloheptano-
metanol en forma de aceite incoloro.

25 Etapa B: yoduro de cicloheptilmetilo

A una solución agitada de trifenilfosfina (24,59 g,
92,8 mmoles) e imidazol (6,40 g, 93,1 mmoles) en cloruro
de metileno (100 ml) enfriada a 0°C se le añade yodo

-58-

(23,52 g, 92,7 mmoles) en porciones durante un período de 10 minutos. Se añade una solución de cicloheptanometanol (9,14 g, 71,3 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) durante un período de 5 minutos. Se retira el baño de enfriamiento, se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se diluye la mezcla con cloruro de metileno, se lava con agua y se seca la fase orgánica (sulfato magnésico), se filtra y se concentra con vacío. Se cromatografía el producto en bruto (eluyente: hexano), obteniéndose 15,35 g (93 %) de yoduro de cicloheptilmetilo en forma de aceite.

Etapas C: 2-(benzhidrilién-amino)-3-cicloheptilpropionato de tert-butilo

15 A una solución agitada de (benzhidrilién-amino)-acetato de tert-butilo (2,56 mg, 8,68 mmoles) en 30 ml de tetrahidrofurano se le añade por goteo a -78°C en atmósfera de argón una solución de diisopropilamida de litio (10,0 ml, solución 1,5 M en ciclohexano). Pasados 30 minutos se añade por goteo una solución de yoduro de cicloheptilmetilo (obtenida en la etapa B, 3,48 g, 14,6 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano, se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se interrumpe la reacción por adición de una solución saturada de cloruro amónico (100 ml). Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico), se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el producto en bruto (eluyente: hexano), obteniéndose 15,35 g (93 %) de yoduro de cicloheptilmetilo en forma de aceite.

-59-

tografía el producto en bruto (Biotage 40 M, eluyente: acetato de etilo al 5 % en hexano), obteniéndose 2,56 g (73 %) de 2-(benzhidrilen-amino)-3-cicloheptil-propionato de tert-butilo en forma de aceite de color amarillo pálido.

Etapa D: ácido 2-amino-3-cicloheptil-propiónico

A una solución de 2-(benzhidrilen-amino)-3-cicloheptil-propionato de tert-butilo (1,34 g, 3,31 mmoles) en metanol (5 ml) se le añade una solución 10 N de HCl (15 ml) y se calienta la mezcla a reflujo. Pasadas 15 h se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, se traslada a un embudo de decantación y se lava con acetato de etilo. Seguidamente se neutraliza la capa acuosa con una solución concentrada de hidróxido amónico, se filtra el sólido blanco y se seca con aire, obteniéndose 329 mg del ácido 2-amino-3-cicloheptil-propiónico.

Etapa E: ácido 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se calienta a reflujo durante 18 h una solución de dicarboxialdehído ftálico (248 mg, 1,80 mmoles) y ácido 2-amino-3-cicloheptil-propiónico (318 mg, 1,72 mmoles) en acetonitrilo. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente y se guarda en frigorífico durante 3 h. Se filtra el sólido, se enjuaga con acetonitrilo frío y se seca con aire, obteniéndose 424 mg (82 %) de ácido 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido de color crema; EM-EI-HR m/e

-60-

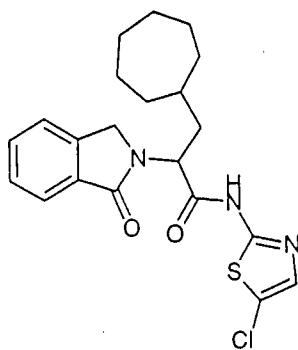
calculado de $C_{18}H_{23}NO_3$ (M^+) 301,1678, hallado 301,1668.

Etapa F: 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

Por reacción de BOP con ácido 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa E, 173 mg, 0,58 mmol) y 2-aminotiazol (97 mg, 0,94 mmol) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 1, etapa B), después de cromatografía flash (Biotage 40S, eluyente: acetato de etilo al 35 % en hexano) se obtienen 217 mg (99 %) de la 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ (M^+) 383,1667, hallado 383,1660.

Ejemplo 20

N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida



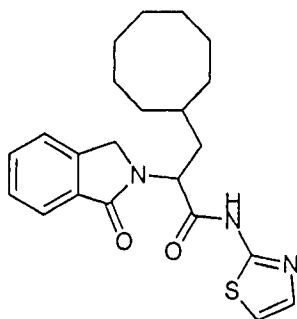
Este compuesto se prepara a través de la reacción

-61-

con BOP del ácido 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado en la etapa E; 177 mg, 0,59 mmoles) y clorhidrato del 2-amino-5-clorotiazol (168 mg, 0,95 mmoles) de modo similar al utilizado en la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B) y por cromatografía flash (Biota-ge 40M, eluyente: acetato de etilo al 20 % en hexano), para obtener 99 mg (40 %) de la N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pro-
pionamida en forma de espuma blanca mate; EM-EI-HR m/e calculado para $C_{21}H_{24}ClN_3O_2S$ (M^+) 417,1278, hallado 417,1289.

Ejemplo 21

3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



Etapa A: yoduro de ciclooctilmetilo

A una solución agitada de ciclooctilmetanol (5,00 g, 35,2 mmoles) y yodo (8,93 g, 35,2 mmoles) en cloruro de metileno seco (100 ml) se le añade en porciones a tem-

-62-

peratura ambiente durante un período de 10 minutos tri-
fenilfosfina (9,23 g, 35,2 mmoles). Pasada 1 hora se di-
luye la mezcla con cloruro de metileno, se lava con agua
y con una solución saturada de bisulfito sódico, se seca
5 la fase orgánica (sulfato magnésico), se filtra y se
concentra con vacío. Se cromatografía el producto en
bruto (eluyente: hexano), obteniéndose 5,35 g (60 %) de
yoduro de ciclooctilmetilo en forma de aceite.

Etapa B: 2-(benzhidriliiden-amino)-3-ciclooctil-pro-
10 pionato de tert-butilo

A una solución agitada de (benzhidriliiden-amino)-
acetato de tert-butilo (3,00 mg, 10,1 mmoles) en 60 ml
de tetrahidrofurano se le añade por goteo a -78°C en at-
mósfera de argón una solución de diisopropilamida de li-
15 tio (11,5 ml, solución 1,5 M en ciclohexano). Pasados 30
minutos se añade por goteo con una jeringuilla una so-
lución de yoduro de ciclooctilmetilo (obtenida en la
etapa A, 3,83 g, 15,2 mmoles), se deja que la mezcla se
caliente a temperatura ambiente y se agita durante 18 h.
20 Se interrumpe la reacción por adición de una solución
saturada de bicarbonato sódico y se elimina la mayor
parte del tetrahidrofurano con vacío. Se diluye la mez-
cla con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se
reúnen los extractos, se secan (sulfato sódico), se fil-
25 tran y se concentran con vacío. Se cromatografía el pro-
ducto en bruto (eluyente: acetato de etilo al 4 % en he-
xano), obteniéndose 3,34 g (79 %) de 2-(benzhidriliiden-
amino)-3-ciclooctil-propionato de tert-butilo en forma

-63-

de aceite de color amarillo pálido.

Etapa C: ácido 2-amino-3-ciclooctil-propiónico

A una solución de 2-(benzhidrilen-amino)-3-ciclooctil-propionato de tert-butilo (2,00 g) en metanol (15 ml) se le añade una solución 10 N de HCl (30 ml) y se calienta la mezcla a reflujo. Pasadas 20 h se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, se diluye con 20 ml de agua, se traslada a un embudo de decantación y se lava con acetato de etilo. Seguidamente se neutraliza la capa acuosa con una solución de hidróxido sódico 10 N y se sigue enfriando a 0°C. Se filtra el sólido blanco y se seca con aire, obteniéndose 590 mg del ácido 2-amino-3-ciclooctil-propiónico.

Etapa D: ácido 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se calienta a reflujo durante 3 h una solución de dicarboxialdehído ftálico (349 mg, 2,60 mmoles) y ácido 2-amino-3-ciclooctil-propiónico (500 mg, 2,51 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Se filtra la mezcla en caliente para eliminar el material insoluble y después se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente y se sigue enfriando hasta 0°C. Se filtra el sólido, se enjuaga con acetonitrilo frío y se seca con aire, obteniéndose 480 mg (62 %) de ácido 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en forma de sólido blanco; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{19}H_{25}NO_3$ (M^+) 315,1834, hallado 315,1840.

Etapa E: 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

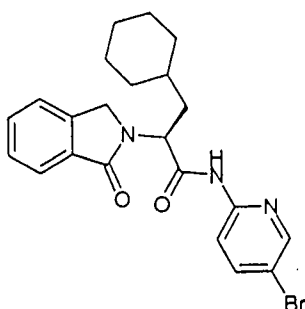
-64-

dol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

Por reacción de BOP con ácido 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en la etapa D, 200 mg, 0,65 mmol) y 2-aminotiazol (70 mg, 0,70 mmol) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B), después de cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se obtienen 226 mg (88 %) de la 3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{27}N_3O_2S$ (M^+) 397,1824, hallado 397,1825.

Ejemplo 22

(R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-1-il)-propionamida



20

Este compuesto se prepara por reacción del BOP con ácido (S)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado en la etapa A del ejemplo 1; 287 mg, 1,00 mmoles) y 2-amino-5-bromopiridina (173 mg, 1,00 mmoles) de modo similar al utilizado en la ob-

25

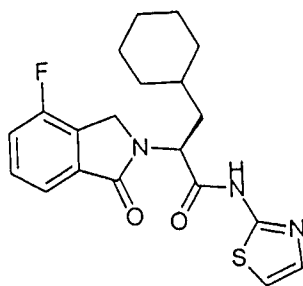
-65-

tención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano), obteniéndose 243 mg (55 %) de la (S)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado para $C_{22}H_{24}BrN_3O_2$ (M^+) 441,1052, hallado 441,1036.

10 Ejemplo 23

23.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y 23.2.
(S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

15



20

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (499 mg, 1,63 mmoles, en forma de mezcla 1:1 de ambos regio-isómeros) y 2-aminotiazol (376 mg, 3,64 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-iso-

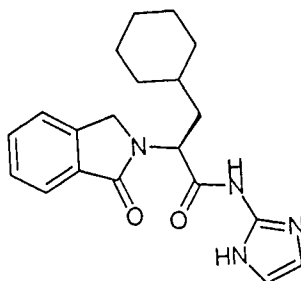
25

-66-

indol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se obtiene la (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (221 mg), EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{22}FN_3O_2S$ (M^+) 387,1417, hallado 387,1422; y la (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida impura que se purifica seguidamente por cromatografía radial (eluyente: acetato de etilo al 35 % en hexano) para obtener 48 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida pura en forma de espuma blanca, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{22}FN_3O_2S$ (M^+) 387,1417, hallado 387,1415.

15 Ejemplo 24

(S)-3-ciclohexil-N-(1H-imidazol-2-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida



25

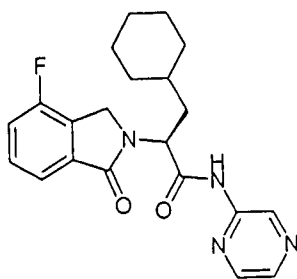
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido

-67-

en el ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmol) y 2-aminoimidazol (241 mg, 1,79 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40M, eluyente: metanol al 4 % en cloruro de metileno) se obtienen 320 mg de la (S)-3-ciclohexil-N-(1H-imidazol-2-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida, que se recrystaliza en acetato de etilo/hexano para rendir 209 mg del material puro; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{24}N_4O_2$ (M^+) 352,1899, hallado 352,1895.

Ejemplo 25

25.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida y 25.2. (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida



25

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y

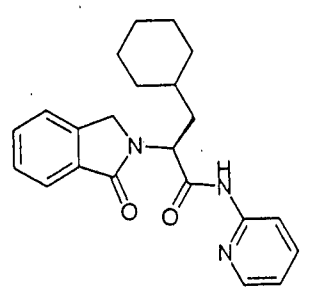
-68-

ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (331 mg, 1,08 mmoles, en forma de mezcla 1:1 de ambos regio-isómeros) y 2-aminopirazina (232 mg, 2,41 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se obtiene la (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y la (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida que se purifican seguidamente por cromatografía HPLC en fase inversa (instrumento Rainin Dynamax SD-1) utilizando un gradiente de acetonitrilo al 40 % en agua y un 0,1 % de ácido trifluoracético hasta llegar al 100 % de acetonitrilo en una columna C18, obteniéndose 39 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida pura en forma de espuma blanca, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{23}FN_4O_2$ (M^+) 382,1805, hallado 382,1794 y 43 mg del regio-isómero (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{23}FN_4O_2$ (M^+) 382,1805, hallado 382,1810.

25 Ejemplo 26

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida

5



10

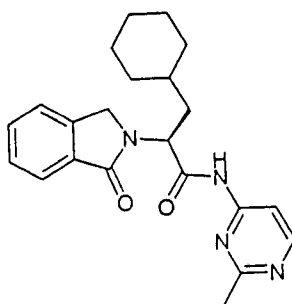
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmol) y 2-amino-
15 piridina (94 mg, 1,00 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente:
20 acetato de etilo al 45 % en hexano) se obtienen 186 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida, en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado de C₂₂H₂₅N₃O₂ (M⁺) 363,1947, hallado 363,1935.

25

Ejemplo 27

(S)-N-3-ciclohexil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-1-il)-propionamida

-70-



10

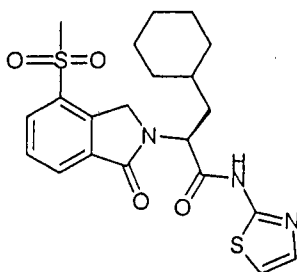
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 150 mg, 0,52 mmol) y 2-amino-6-metilpiridina (57 mg, 0,52 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: acetato de etilo al 65 % en hexano) se obtienen 109 mg de la (S)-N-3-ciclohexil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-1-il)-propionamida, en forma de espuma blanca; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{26}N_4O_2$ (M^+) 378,2056, hallado 378,2054.

Ejemplo 28

- 28.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y
- 28.2. (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

-71-

5



10 Etapa A: 3-fluorftalato de dimetilo

Se hace burbujear ácido clorhídrico en una solución agitada de ácido 3-fluorftálico (2,00 g, 10,9 mmoles) en metanol seco a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se calienta la mezcla a ebullición con reflujo. Después de 1 h en reflujo se añade 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y se prosigue el reflujo durante 22 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se neutraliza con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secan los extractos (sulfato sódico), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 1,70 g de ácido 3-fluorftalato de dimetilo en forma de aceite.

Etapa B: ácido 3-tiometilftálico

Se calienta a 50°C una mezcla de 3-fluorftalato de dimetilo (2,27 g, 10,7 mmoles) y tiometóxido sódico (6,34 g, 85,9 mmoles) en DMSO (20 ml). Pasadas 24 h se añade hielo triturado y se acidifica la mezcla resultante con HCl 1N. Se extrae la solución con acetato de eti-

-72-

lo y se lavan los extractos con salmuera, se secan (sulfato sódico), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía HPLC en fase inversa (instrumento Rainin Dynamax SD-1) con un
5 gradiente de acetonitrilo al 0 % en agua y un 0,1 % de ácido trifluoracético hasta llegar al 100 % de acetonitrilo en una columna C18, obteniéndose 802 mg de ácido 3-tiometilftálico.

Etapa C: 3-tiometil-1,2-di(hidroximetil)-benceno

10 A una solución agitada de un complejo de borano-tetrahidrofurano (14,0 ml de una solución 1,5 M de tetrahidrofurano en éter de dietilo), enfriada a 0°C se le añade en atmósfera de argón una solución de ácido 3-tiometilftálico (0,739 g, 3,48 mmoles) en 20 ml de tetrahi-
15 drofurano. Al término de la adición se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 15 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se interrumpe la reacción con metanol (20 ml), se mantiene en reflujo durante 2 h y se concentra con vacío. Se reparte el resi-
20 duo entre HCl 1N y acetato de etilo. Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo, se reúnen los extractos y se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico y de salmuera y se secan (sulfato sódico), se filtran y se concentran en vacío, obteniéndose el 3-tiometil-1,2-
25 di(hidroximetil)-benceno en bruto que se purifica por cromatografía flash (Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo en gradiente del 25 al 50 % en hexano), obteniéndose 454 mg del 3-tiometil-1,2-di(hidroximetil)-benceno

-73-

puro.

Etapla D: dicarboxaldehído 3-tiometilftálico

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (0,42 ml, 4,72 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) se le añade por goteo a -78°C y en atmósfera de argón una solución de sulfóxido de dimetilo (0,70 ml, 9,67 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml). Se agita la solución durante 10 minutos y después se le añade por goteo una solución de 3-tiometil-1,2-di(hidroximetil)-benceno (0,415 g, 2,25 mmoles) disuelto en 3 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno/sulfóxido de dimetilo. Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 2 h. Se añade por goteo trietilamina (5,5 ml, 17,4 mmoles) y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se separan las capas. Se lava el extracto con salmuera y después se seca (sulfato sódico) y se concentra, obteniéndose el dicarboxaldehído 3-tiometilftálico que no se purifica más.

Etapla E: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilio-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 18 horas y en atmósfera de argón una mezcla de ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado (0,125 g, 0,70 mmoles) y dicarboxaldehído 3-tiometilftálico (obtenido en la etapa D; 0,250 g, 1,4 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). A continuación se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (Biotage 40S,

-74-

eluyente: metanol al 5 % en cloruro de metileno), obteniéndose 260 mg de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metiltio-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico junto con el regio-isómero ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-metiltio-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en proporción aproximada de 1:1.

Etapa de F: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

A una solución de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metiltio-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y de su regio-isómero ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-metiltio-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (0,790 g, 2,37 mmoles, mezcla aprox. 1:1) en ácido fórmico (4 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % (1,3 ml, 12,7 mmoles). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 19 h. Se concentra la mezcla en una corriente de nitrógeno que elimina el ácido fórmico, obteniéndose 0,901 g del ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonilo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y de su regio-isómero el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonilo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico en bruto.

Etapa G: (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonilo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y de su regio-isómero el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonilo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-

-75-

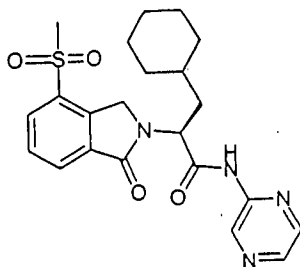
propiónico (112 mg, 0,31 mmoles) y 2-aminotiazol (54 mg, 0,52 mmoles) por un método similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (Biota-ge 40M, eluyente: acetato de etilo en gradiente del 15 al 50 % en cloruro de metileno), se obtienen 51 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{25}N_3O_4S_2$ (M^{+2}) 445,1130, hallado 445,1125 y 39 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida; EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{25}N_3O_4S_2$ (M^{+}) 447,1286, hallado 447,1280.

15 Ejemplo 29

29.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida y

29.2. (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida

20



25

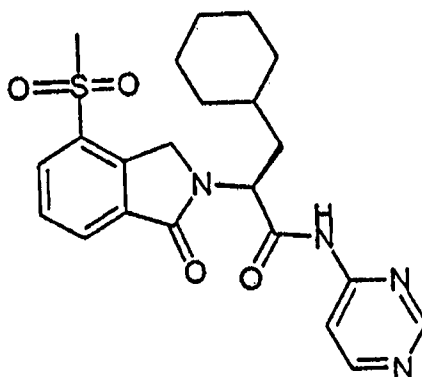
-76-

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y su regio-isómero, el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (200 mg, 0,55 mmoles) y 2-aminopirazina (88 mg, 0,91 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40S, eluyente: acetato de etilo en gradiente del 20 al 60 % en hexano) se obtiene una mezcla en bruto que se purifica seguidamente por cromatografía HPLC en fase inversa (equipo Rainin Dynamax SD-1) utilizando un gradiente de acetonitrilo al 10 % en agua y un 0,1 % de ácido trifluoracético hasta llegar al 90 % de acetonitrilo en una columna C₁₈, obteniéndose 21 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de C₂₂H₂₄N₄O₄SNa (M⁺+Na⁺) 465,1567, hallado 465,1570 y 13 mg de (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de C₂₂H₂₄N₄O₄SNa (M⁺+Na⁺) 465,1567, hallado 465,1568.

Ejemplo 30

30.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida y 30.2. (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida

5



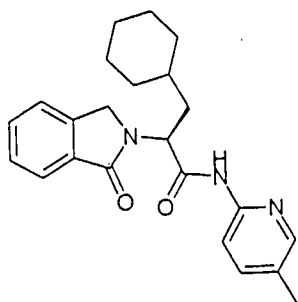
10 Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y su regio-isómero, el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (200 mg, 0,55 mmoles) y 4-aminopirimidina (89
15 mg, 0,91 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40S, eluyente: acetato de etilo en gradiente del 25 al
20 70 % en cloruro de metileno) se obtienen 83 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida en forma de espuma, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{26}N_4O_4SNa$ ($M^+ + Na^+$) 465, 1567, hallado 465, 1568 y 77 mg de (S)-3-ciclohexil-
25 2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida en forma de espuma, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{26}N_4O_4SNa$ ($M^+ + Na^+$) 465, 1567, hallado 465, 1572.

-78-

Ejemplo 31

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida

5



10

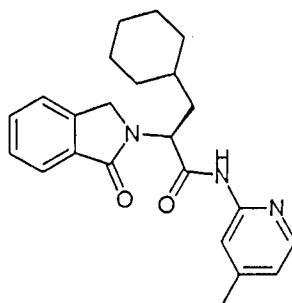
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado con arreglo al ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmoles) y 2-amino-5-metilpiridina (143 mg, 1,32 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40S, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se obtienen 352 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida en forma de espuma blanca, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{23}H_{27}N_3O_2$ (M^+) 377,2103, hallado 377,2107.

25

Ejemplo 32

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-4-metil-piridin-2-il-propionamida

-79-



10

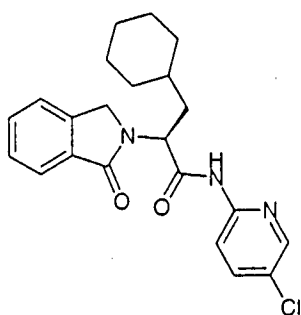
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado con arreglo al ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmoles) y 2-amino-4-metilpiridina (143 mg, 1,32 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B) y por cromatografía flash (Biotage 40S, eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexano) se obtienen 344 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-4-metil-piridin-2-il-propionamida en forma de espuma blanca, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{23}H_{27}N_3O_2$ (M^+) 377,2103, hallado 377,2106.

25

Ejemplo 33

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida

-80-



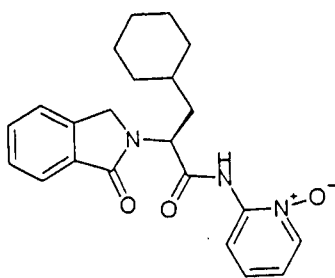
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (preparado con arreglo al ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmoles) y 2-amino-5-cloropiridina (129 mg, 1,00 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 1, etapa B) y por cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo al 25 % en hexano) se obtienen 160 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida en forma de espuma blanca, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{24}N_3O_2ClNa$ ($M^+ + Na^+$) 420,1449, hallado 420,1451.

Ejemplo 34

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-(1-oxi-piridin-2-il)-propionamida

-81-

5



Se obtiene este compuesto por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (obtenido en el ejemplo 1, etapa A, 287 mg, 1,00 mmoles) y N-óxido de 2-aminopiridina (110 mg, 1,00 mmoles) de modo similar al utilizado para la obtención de la (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrita en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía flash (gel de sílice 60 de Merck, 230-400 mesh, eluyente: metanol al 2 % en acetato de etilo, resultando 340 mg (55 %) de la (S)-N-(N-oxi-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida en forma de espuma blanca mate. El producto parece que no es puro en un análisis RMN y por ello se somete a purificación ulterior por cromatografía HPLC en fase inversa (instrumento Rainin Dynamax SD-1) empleando un gradiente de acetonitrilo al 10 % en agua con un 0,1 % de ácido trifluoracético hasta llegar al 100 % de acetonitrilo en una columna C18, obteniéndose 188 mg de (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-(1-oxi-piridin-2-il)-propionamida pura; EM-ES-LR m/e calculado de C₂₂H₂₅N₃O₃

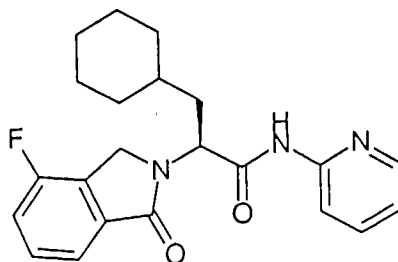
-82-

(M⁺+H⁺) 380, hallado 380.

Ejemplo 35

- 35.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida y 35.2.
 5 (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida

10



Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-
 15 (4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico
 (mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en el
 ejemplo 13, etapa C, 501 mg, 1,64 mmoles) y 2-amino-
 piridina (643 mg, 3,64 mmoles) de modo similar al em-
 pleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-
 20 oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionami-
 da (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatogra-
 fía HPLC en fase inversa (instrumento Rainin Dynamax SD-
 1) empleando un gradiente de acetonitrilo al 40 % en
 agua con un 0,1 % de ácido trifluoracético hasta llegar
 25 al 70 % de acetonitrilo en una columna C₁₈, se obtienen
 157 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida, EM-EI-HR
 m/e calculado de C₂₂H₂₄FN₃O₂Na (M⁺+Na⁺) 404,1745, halla-

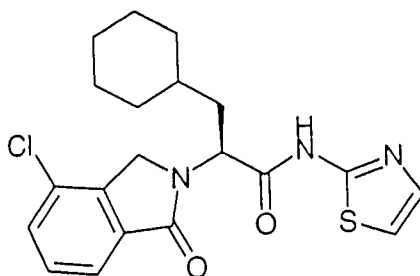
-83-

do 404,1748 y 99 mg de su regio-isómero, la (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{24}FN_3O_2Na$ ($M^+ + Na^+$) 404,1745, hallado 404,1749.

5 Ejemplo 36

36.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y 36.2.
(S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

10



15

Etapa A: 3-cloro-1,2-di(hidroximetil)benceno

Se obtiene el 3-cloro-1,2-di(hidroximetil)benceno con un rendimiento del 97 % a través de la reducción con borano del ácido 3-cloroftálico de modo similar a la utilizada para la obtención del 3-fluor-1,2-di(hidroximetil)-benceno, descrita en el ejemplo 13, etapa A. El ácido 3-cloroftálico se obtiene con arreglo al método de Fertel L.B. y col., "J. Org. Chem", 1993, 58 (1), 261-263, descrito en la bibliografía técnica.

Etapa B: dicarboxaldehído 3-cloroftálico

Se obtiene el dicarboxaldehído 3-cloroftálico por oxidación del 3-cloro-1,2-di(hidroximetil)benceno (pre-

-84-

parado en la etapa A) de manera similar a la utilizada para la obtención del dicarboxaldehído 3-fluorftálico, descrita en el ejemplo 13, etapa B, y el producto en bruto se utiliza sin purificación ulterior para la etapa
5 siguiente.

Etapa C: ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico

10 El ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (mezcla aprox. 1:1) se obtienen por condensación del ácido (S)-(+)- α -aminociclohexanopropiónico hidratado
15 con dicarboxaldehído 3-cloroftálico (obtenido en la etapa B) de modo similar al empleado en la obtención del ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico y el ácido (S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico, des-
20 crita en el ejemplo 13, etapa C.

Etapa D: (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida y (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

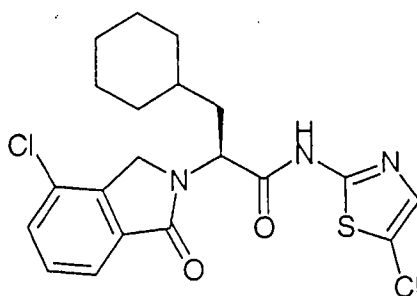
25 Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en la etapa C, 326 mg, 1,0 mmoles) y 2-aminotiazol (231 mg,

-85-

2,23 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía (columna Biotage 40M, eluyente: un gradiente de acetato de etilo del 5 al 30 % en hexano), se obtienen 132 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{22}ClN_3O_2S$ ($M^+ + Na^+$) 426,1013, hallado 426,1016 y 91 mg de su regio-isómero, la (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{22}ClN_3O_2SNa$ ($M^+ + Na^+$) 426,1013, hallado 426,1017.

Ejemplo 37

- 37.1. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida y
 37.2. (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida



25

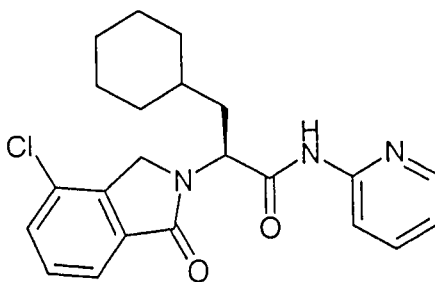
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en el

-86-

ejemplo 36, etapa C, 151 mg, 0,47 mmoles) y clorhidrato
 2-amino-5-clorotiazol (186 mg, 1,05 mmoles) de modo si-
 milar al empleado para la obtención de la (S)-3-
 ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-
 5 2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y
 por cromatografía (columna Biotage 40M, eluyente: un
 gradiente de acetato de etilo del 5 al 20 % en hexano)
 se obtienen 67 mg de la (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-
 ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
 10 propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2S$
 (M^+) 437,0731, hallado 437,0727 y 46 mg de su regio-
 isómero, la (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-
 (7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
 EM-EI-HR m/e calculado de $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2S$ ($M^+ + Na^+$)
 15 437,0731, hallado 437,0726.

Ejemplo 38

38.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida y 38.2.
 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-
 20 2-il)-N-piridin-2-il-propionamida



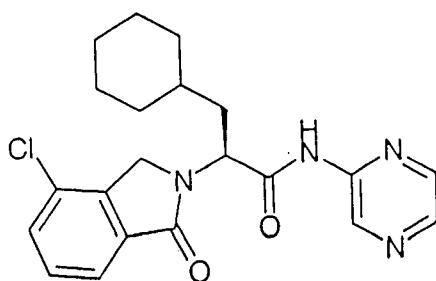
Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-

-87-

(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico
(mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en el
ejemplo 36, etapa C, 201 mg, 0,62 mmoles) y 2-aminopiri-
dina (132 mg, 1,39 mmoles) de modo similar al empleado
5 para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-
dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (des-
crito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía (co-
lumna Biotage 40S, eluyente: acetato de etilo al 30 % en
hexano) se obtienen 107 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-
10 cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-
propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{22}H_{24}ClN_3O_2$
(M^+) 397,1557, hallado 397,1563 y 46 mg de su regio-
isómero, la (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihi-
dro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida, EM-EI-HR
15 m/e calculado de $C_{22}H_{24}ClN_3O_2$ (M^+) 397,1557, hallado
397,1551.

Ejemplo 39

39.1. (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihi-
dro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida y 39.2.
20 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-
2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida



-88-

Por reacción de BOP con ácido (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propiónico (mezcla aprox. 1:1 de regio-isómeros, obtenida en el ejemplo 36, etapa C, 243 mg, 0,76 mmoles) y 2-aminopirazina (170 mg, 1,77 mmoles) de modo similar al empleado para la obtención de la (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (descrito en el ejemplo 9, etapa B) y por cromatografía (columna Biotage 40M, eluyente: acetato de etilo al 20 % en hexano) se obtienen 53 mg de la (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{23}ClN_4O_2$ (M^+) 398,1510, hallado 398,1520 y 41 mg de su regio-isómero, la (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida, EM-EI-HR m/e calculado de $C_{21}H_{23}ClN_4O_2$ (M^+) 398,1510, hallado 398,1507.

Ejemplos de actividad biológica

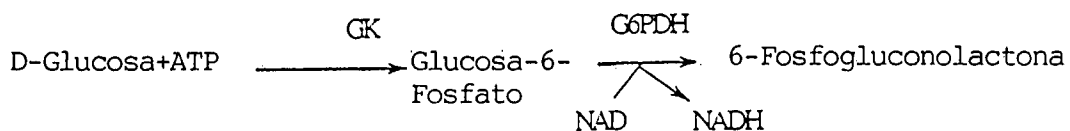
Todos los compuestos de la invención que incluyen los compuestos descritos en los ejemplos activan la glucocinasa "in vitro" por el procedimiento del ejemplo A de actividad biológica. De este modo incrementan el flujo del metabolismo de la glucosa que se traduce en una mayor secreción de insulina. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I son activadores de glucocinasa útiles para aumentar la secreción de insulina

Ejemplo A de actividad biológica: actividad de glucocinasa "in vitro"

-89-

Ensayo de glucocinasa: se ensaya la glucocinasa (GK) combinando la producción de glucosa-6-fosfato para generar el NADH con la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH, 0,75-1 kunidades/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) por parte del *Leuconostoc mesenteroides* tomado como enzima de combinación (esquema 2). La GK1 recombinante de hígado humano se expresa en la *E. coli*

Esquema 2



15

en calidad de proteína de fusión de S-transferasa de glutathiona (GST-GK) [Liang y col., 1995] y se purifica por cromatografía a través de columna de afinidad del tipo glutathiona-Sepharose 4B utilizando el procedimiento indicado por el fabricante (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Los estudios previos demuestran que las propiedades enzimáticas de la GK y GST-GK nativas son prácticamente idénticas (Liang y col., 1995; Neet y col., 1990).

Se efectúa el ensayo a 25°C en una placa de fondo plano y 96 hoyos, para cultivo de tejidos, fabricada por Costar (Cambridge, MA) con un volumen final de incuba-

-90-

ción de 120 μ l. La mezcla a incubar contiene: tampón Hepes 25 mM (pH 7,1), KCl 25 mM, D-glucosa 5 mM, ATP 1 mM, NAD 1,8 mM, $MgCl_2$ 2 mM, sorbita-6-fosfato 1 μ M, ditioneitol 1 mM, fármaco a ensayar o 10 % de DMSO, 1,8 unidades/ml de G6PDH y GK (ver más abajo). Todos los reactivos orgánicos tienen una pureza superior al 98 % y se fabrican en Boehringer Mannheim, salvo la D-glucosa y el Hepes que proceden de la empresa Sigma Chemical Co., St. Louis, MO. Los compuestos a ensayar se disuelven en DMSO y se añaden a la mezcla de incubación menos la GST-GK en un volumen de 12 μ l para obtener una concentración final de DMSO del 10 %. Esta mezcla se preincuba a una cámara de temperatura controlada de un espectrofotómetro de microplaca del tipo SPECTRAMax 250 (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) durante 10 minutos para que se equilibren las temperaturas y después se pone en marcha la reacción añadiendo 20 μ l de GST-GK.

Una vez añadida la enzima, se hace el seguimiento del incremento de la densidad óptica (OD) a 340 nm durante un período de incubación de 10 minutos, como medida de la actividad de la GK. Se añade GST-GK suficiente para producir un incremento de la OD_{340} de 0,08 a 0,1 unidades durante un período de incubación de 10 minutos en los hoyos que contienen un 10 % de DMSO, pero nada de compuesto a ensayar. Los experimentos preliminares ponen de manifiesto que la reacción de GK es lineal durante este período de tiempo incluso en presencia de activadores que producen un incremento quintuple (x 5) de la ac-

-91-

tividad de GK. La actividad de GK en los hoyos de control se compara con la actividad en los hoyos que contienen activadores de GK a ensayar y se calcula la concentración de activador que produce un incremento del 50 % en la actividad de la GK, es decir, la $SC_{1,5}$.

Todos los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de síntesis tienen un $SC_{1,5}$ inferior a 30 μM , salvo el del ejemplo 9, que tiene una $SC_{1,5}$ de 36 μM . Estos resultados confirman la actividad de activador de GK.

Referencias del ejemplo A de actividad biológica

Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M.A., Magnuson, M. y Matschinsky, F.M. "Efectos variables de las mutaciones de glucocinasa asociadas a la diabetes de adultos desarrollada en jóvenes (MODY) sobre las interacciones con el sustrato y sobre la estabilidad de la enzima", en Biochem. J. 309, 167-173, 1995.

Neet, K., Keenan, R.P. y Tippet, P.S. "Observación de una transición cinética lenta en glucocinasa monómera", en Biochemistry 29, 770-777, 1990.

Ejemplo B de actividad biológica: actividad "in vivo"

Protocolo de seguimiento de activador de glucocinasa "in vivo": se administra activador de glucocinasa (GK) por vía oral a ratones C57BL/6J mediante introducción forzada (gavage), a razón de 50 mg/kg de peso corporal después de un período de ayuno de dos horas. Se realiza

-92-

la determinación de la glucosa en sangre cinco veces durante el período de estudio de seis horas después de administrar la dosis.

Se pesan los ratones ($n = 6$) y se mantienen en ayunas durante un período de dos horas antes del tratamiento oral. Los activadores de GK se formulan en una concentración de 6,76 mg/ml en un excipiente Gelucire (etanol:Gelucire 44/14:PEG 400 q.s. en proporción 4:66:30 v/p/v). Se administra a los ratones una dosis oral de 7,5 μ l de formulación por gramo de peso corporal, hasta llegar a una dosis de 50 mg/kg. Inmediatamente antes de la administración, se realiza una lectura de glucosa en sangre pre-dosis (tiempo cero) practicando una pequeña incisión en la cola de los animales (~ 1 mm) y recogiendo 15 μ l de sangre en un tubo capilar heparinizado para el análisis. Después de administrar el activador de GK se realizan lecturas adicionales de glucosa en sangre en las horas 1, 2, 4, y 6 después de la dosis, tomando muestras de la misma incisión en la cola. Los resultados se interpretan comparando los valores promedio de glucosa en sangre de los seis ratones tratados con el excipiente con la de los seis ratones tratados con el activador de GK durante un período de estudio de seis horas. Los compuestos se consideran activos si provocan una disminución estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) de la glucosa en sangre por comparación con el excipiente solo en dos momentos temporales consecutivos del ensayo.

Los compuestos de los ejemplos 1, 18, 22, 23.1,

-93-

25.1, 26, 14, 15, 31 y 33 se ensayan y se comprueba que poseen una excelente actividad de activador de glucocinasa "in vivo" cuando se administran oralmente con arreglo al ensayo descrito en el ejemplo B de actividad biológica.

Ejemplo A

Las tabletas que contiene los ingredientes siguientes pueden fabricarse por métodos convencionales.

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg por tableta</u>
10	compuesto de la fórmula I	10,0-100,0
	lactosa	125,0
	almidón de maíz	75,0
	talco	4,0
	estearato magnésico	1,0

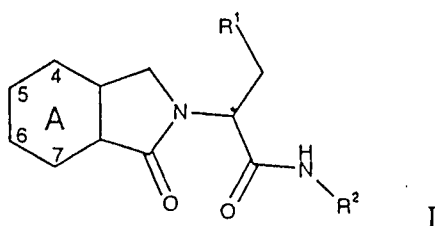
15 Ejemplo B

Las cápsulas que contiene los ingredientes siguientes pueden fabricarse por métodos convencionales.

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg por tableta</u>
	compuesto de la fórmula I	25,0
20	lactosa	150,0
	almidón de maíz	20,0
	talco	5,0

Reivindicaciones

1. Un compuesto que comprende una amida de la fórmula:



en la que

A es un fenilo sin sustituir o un fenilo que está mono-
o disustituido por halógeno o monosustituido por (alquilo
de 1 a 10 átomos de carbono)-sulfonilo, (alquilo de 1 a 10
átomos de carbono)-tio o nitro;

R¹ es un cicloalquilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono
o un alquilo de bajo peso molecular que tiene de 2
a 4 átomos de carbono;

R² es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones,
sin sustituir o monosustituido, unido mediante un
átomo de carbono del anillo con el grupo amina representado,
dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones
contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre azufre,
oxígeno y nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno
en la posición adyacente al átomo de carbono del anillo
en el que tiene lugar el enlace, dicho anillo puede

ser monocíclico o fusionado con un fenilo por dos de sus carbonos del anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición de un átomo de carbono del anillo, distinta de la adyacente a dicho átomo de carbono sobre el que tiene lugar el enlace, por un sustituyente elegido entre halógeno, alquilo de bajo peso molecular, nitro, ciano, perfluor-(alquilo de bajo peso molecular), hidroxilo, $-(CH_2)_n-OR^3$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR^3$, $-(CH_2)_n-C(O)-NH-R^3$, $-C(O)C(O)-OR^3$ o $-(CH_2)_n-NHR^3$,
 5
 10 R^3 significa hidrógeno o alquilo de bajo peso molecular y n es el número 0, 1, 2, 3 ó 4;
 o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxidos de la misma.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque es dicha amida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que A es fenilo sin sustituir o fenilo que puede estar sustituido por flúor, (alquilo de 1 a 10 átomos de carbono)-sulfonilo o (alquilo de 1 a 10 átomos de carbono)-tio en la posición 4 ó 7, o por cloro en la posición 5 ó 6 o bien 5 y 6, o por bromo o nitro en la posición 5 ó 6.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que la amida tiene una configuración S en el carbono asimétrico representado.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que A es fenilo sin sustituir o fenilo que puede estar mono- o disustituido por haló-

-96-

geno o monosustituido por (alquilo de 1 a 10 átomos de carbono)-sulfonilo o por nitro.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que A es un fenilo sin sustituir o fenilo monosustituido por halógeno.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^1 es un cicloalquilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^1 es ciclopentilo o ciclohexilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido a través de un átomo de carbono del anillo con el grupo amina representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, un heteroátomo es nitrógeno y está en posición adyacente de un átomo de carbono del anillo sobre el que se efectúa el enlace, dicho anillo puede ser un ciclo simple o puede estar fusionado con un fenilo por dos de sus átomos de anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición sobre un átomo de carbono del anillo, distinta de la adyacente de dicho átomo de carbono sobre el que se efectúa el enlace, con un sustituyente elegido entre halógeno y alquilo de 1 a 10 átomos de carbono.



10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático elegido entre tiazolilo, quinolinilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo y benzooxazolilo, dicho anillo heteroaromático está opcionalmente monosustituido por halógeno o por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático que se elige entre tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo y piridilo, dicho anillo heteroaromático está opcionalmente monosustituido por halógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es un anillo heteroaromático sin sustituir, elegido entre tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo o piridilo o un anillo heteroaromático monosustituido, elegido entre tiazolilo sustituido por cloro o piridilo sustituido por cloro, bromo o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es fenilo sin sustituir o fenilo que puede estar mono- o disustituido por halógeno o monosustituido por (alquilo de 1 a 10 átomos de carbono)-sulfonilo o por nitro, R^1 es un cicloalquilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono y R^2 es un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones, sin sustituir o monosustituido, unido a través de un átomo de carbono del anillo con el grupo amina

representado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, un heteroátomo es nitrógeno y está en posición adyacente de un átomo de carbono del anillo sobre el que se efectúa el enlace, dicho anillo puede ser un ciclo simple o puede estar fusionado con un fenilo por dos de sus átomos de anillo, dicho anillo heteroaromático monosustituido está monosustituido en una posición sobre un átomo de carbono del anillo, distinta de la adyacente de dicho átomo de carbono sobre el que se efectúa el enlace, con un sustituyente elegido entre halógeno y alquilo de 1 a 10 átomos de carbono.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, que se elige entre:

- 15 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
20 (S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,
25 (R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida,

-99-

- (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-4-metil-piridin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida,
5 3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamida,
10 (S)-N-3-ciclohexil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
15 (R)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
20 (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
25 (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

-100-

- (S)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
5 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-10 1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5,6-dicloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
15 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
20 (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
25 (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

-101-

- (S)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(7-metilsulfonil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
5 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(4-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-N-(1H-imidazol-2-il)-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
10 3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
15 3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-cicloheptil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
3-ciclooctil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
20 (S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
25 (S)-N-benzooxazol-2-il-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,
(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-quinolin-2-il-propionamida,

-102-

(S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-(1-oxi-piridin-2-il)-propionamida y

5 (S)-3-ciclohexil-2-(7-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, que se elige entre:

3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-4-il-propionamida,

10 N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-cloro-piridin-2-il-propionamida,

15 (S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(4-fluor-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

20 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

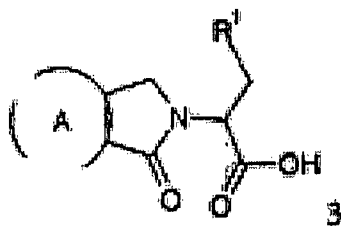
25 (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-N-5-metil-piridin-2-il-propionamida y

(R)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida.

16. Una composición farmacéutica que consta de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 y de un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

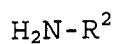
17. Un proceso de fabricación de una composición farmacéutica según la reivindicación 16 que consiste en combinar un compuesto de la fórmula 1 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 con un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

18. Un proceso de obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



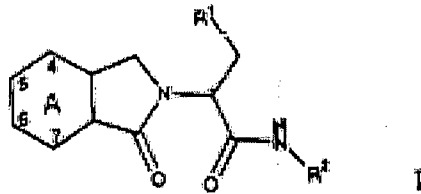
en la que A y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

con una amina heteroaromática idónea de la fórmula



en la que R^2 tiene el significado definido en la reivindicación 1,

en condiciones de reacción convencionales para la formación del enlace amídico, obteniéndose un compuesto de la fórmula I:



en la que *, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

19. Un compuesto obtenido con arreglo al procedimiento de la reivindicación 18.



(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

- (45)

Date of publication and mention of the grant of the patent:
15.06.2005 Bulletin 2005/24
- (21)

Application number: 01986857.9
- (22)

Date of filing: 07.12.2001
- (51)

Int Cl.7: C07D 417/12
- (86)

International application number:
PCT/EP2001/014404
- (87)

International publication number:
WO 2002/048106 (20.06.2002 Gazette 2002/25)

(54)

ISOINDOLIN-1-ONE GLUCOKINASE ACTIVATORS

ISOINDOLIN-1-ON ALS GLUKOKINASEAKTIVATOREN

ACTIVATEURS DE L'ISOINDOLINE-1-ONE GLUCOKINASE

- | | |
|---|---|
| <div>(84)</div> <div>Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Designated Extension States:
LT LV MK RO SI</div> | <div>(73)</div> <div>Proprietor: F. Hoffmann-La Roche AG
4070 Basel (CH)</div> |
| <div>(30)</div> <div>Priority: 13.12.2000 US 255273 P
13.09.2001 US 318715 P</div> | <div>(72)</div> <div>Inventor: GUERTIN, Kevin, Richard
Verona, NJ 07044 (US)</div> |
| <div>(43)</div> <div>Date of publication of application:
08.10.2003 Bulletin 2003/41</div> | <div>(74)</div> <div>Representative: Brodbeck, Michel et al
124 Grenzacherstrasse
4070 Basel (CH)</div> |
| | <div>(56)</div> <div>References cited:
WO-A-00/58293 WO-A-01/83478
WO-A-01/85706 US-A- 5 200 408</div> |

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 349 856 B1

Example B

[0172] Capsules containing the following ingredients can be produced in a conventional manner:

5

Ingredients	mg per capsule
Compound of formula I	25.0
Lactose	150.0
Corn starch	20.0
Talc	5.0

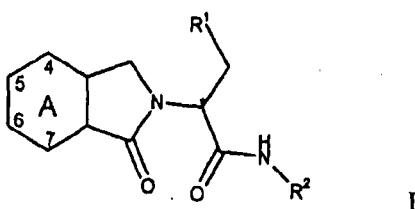
10

Claims

15

1. A compound of the formula:

20



25

wherein

30

A is unsubstituted phenyl or phenyl which may be mono- or di-substituted with halo or mono-substituted with C₁-C₁₀-alkyl sulfonyl, C₁-C₁₀-alkyl thio or nitro;

R¹ is cycloalkyl having from 3 to 9 carbon atoms or alkyl having from 2 to 4 carbon atoms;

35

R² is an unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amine group shown, which five- or six-membered heteroaromatic ring contains from 1 to 3 heteroatoms selected from sulfur, oxygen or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom, which ring is monocyclic ring or fused with phenyl at two of its ring carbons, said mono-substituted heteroaromatic ring being monosubstituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of halo, C₁-C₁₀-alkyl, nitro, cyano, perfluoro-C₁-C₁₀-alkyl; hydroxy, -(CH₂)_n-OR³, -(CH₂)_n-C(O)-OR³, -(CH₂)_n-C(O)-NH-R³, -C(O)C(O)-OR³, or -(CH₂)_n-NHR³;

40

R³ is hydrogen or C₁-C₁₀-alkyl; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

or a pharmaceutically acceptable salts or N-oxides thereof.

45

2. A compound according to claim 1, wherein said compound is said amide or a pharmaceutically acceptable salts thereof.

50

3. A compound according to claim 2, wherein A is unsubstituted phenyl or phenyl which may be substituted with fluoro, C₁-C₁₀-alkyl sulfonyl or C₁-C₁₀-alkyl thio at position 4 or 7, or with chloro at position 5 or 6 or 5 and 6, or with bromo or nitro at position 5 or 6.

4. A compound according to any of claims 1 to 3, wherein the amide is in the S configuration at the asymmetric carbon shown.

55

5. A compound according to any of claims 1, 2 or 4, wherein A is unsubstituted phenyl or phenyl which may be mono- or di-substituted with halo or mono-substituted with C₁-C₁₀-alkyl sulfonyl or nitro.

6. A compound according to any of claims 1, 2 or 4, wherein A is unsubstituted phenyl or phenyl monosubstituted by

EP 1 349 856 B1

halo.

7. A compound according to any of claims 1 to 6, wherein R¹ is cycloalkyl having from 3 to 9 carbon atoms.
8. A compound according to any of claims 1 to 6, wherein R¹ is cyclopentyl or cyclohexyl.
9. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R² is an unsubstituted or mono- substituted five- or six- membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amine group shown, which five- or six- membered heteroaromatic ring contains 1 or 2 heteroatoms selected from sulfur, oxygen or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom, which ring is a monocyclic ring or fused with phenyl at two of its ring carbons, said mono-substituted heteroaromatic ring being monosubstituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of halo or C₁-C₁₀-alkyl.
10. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R² is a heteroaromatic ring selected from thiazolyl, quinolinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, imidazolyl, benzoimidazolyl, benzothiazolyl or benzooxazolyl, said heteroaromatic ring being optionally monosubstituted by halo or C₁-C₁₀-alkyl.
11. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R² is a heteroaromatic ring selected from thiazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl or pyridyl, said heteroaromatic ring being optionally monosubstituted by halo or C₁-C₁₀-alkyl.
12. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R² is an unsubstituted heteroaromatic ring selected from thiazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl or pyridyl or a monosubstituted heteroaromatic ring selected from thiazolyl substituted by chloro or pyridyl substituted by chloro, bromo or C₁-C₁₀- alkyl.
13. A compound according to claim 1, wherein A is unsubstituted phenyl or phenyl which may be mono- or di-substituted with halo or mono-substituted with C₁-C₁₀-alkyl sulfonyl or nitro; R¹ is cycloalkyl having from 5 to 8 carbon atoms; R² is an unsubstituted or mono- substituted five- or six-membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amine group shown, which five- or six-membered heteroaromatic ring contains 1 or 2 heteroatoms selected from sulfur, oxygen or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom, which ring is a monocyclic ring or fused with phenyl at two of its ring carbons, said mono-substituted heteroaromatic ring being monosubstituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of halo or C₁-C₁₀-alkyl.
14. A compound of any of claims 1 to 13 selected from the group consisting of:
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(7-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(4-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(7-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,
 - (R)-N-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-5-chloro-pyridin-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-4-methyl-pyridin-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-5-methyl-pyridin-2-yl-propionamide,
 - 3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrimidin-4-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(4-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrimidin-4-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(7-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrimidin-4-yl-propionamide,
 - (S)-N-3-cyclohexyl-N-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 - (R)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(5,6-dichloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(4-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazal-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(7-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(4-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(7-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 - (S)-3-cyclohexyl-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,

EP 1 349 856 B1

- (S)-3-cyclohexyl-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl) propionamide,
 (S)-N-(5-bromo-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(5,6-dichloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 5 (S)-N-(5-bromo-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(5,6-dichloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(4-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(7-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(5-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(6-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 10 (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 (S)-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(7-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 (S)-3-cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
 (S)-3-cyclohexyl-2-(7-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
 15 (S)-3-cyclohexyl-2-(4-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
 (S)-3-cyclohexyl-2-(7-methylsulfonyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
 (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
 (S)-3-cyclohexyl-2-(4-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
 (S)-3-cyclohexyl-N-(1H-imidazol-2-yl)-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl) propionamide,
 20 3-cyclopentyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclopentyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 3-cycloheptyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-3-cycloheptyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 3-cyclooctyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 (S)-N-benzothiazol-2-yl-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 25 (S)-N-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 (S)-N-benzoxazol-2-yl-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-quinolin-2-yl-propionamide,
 (S)-3-Cyclohexyl-2-(7-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
 (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-(1-oxy-pyridin-2-yl)-propionamide, and
 30 (R)-3-cyclohexyl-2-(7-chloro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide.

15. A compound of any of claims 1 to 13 selected from the group consisting of:

- 3-Cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrimidin-4-yl-propionamide,
 35 N-(5-Chloro-thiazol-2-yl)-3-cyclopentyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide,
 (S)-3-Cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-5-chloro-pyridin-2-yl-propionamide,
 (S)-3-Cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
 (S)-3-Cyclohexyl-2-(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 (S)-3-Cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamide,
 40 (S)-3-Cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-pyridin-2-yl-propionamide,
 (S)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-thiazol-2-yl-propionamide,
 (S)-3-Cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-N-5-methyl-pyridin-2-yl-propionamide, and
 (R)-N-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-3-cyclohexyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide.

45 16. A pharmaceutical composition comprising a compound of any of claims 1 to 15 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

17. A process for the preparation of a pharmaceutical composition of claim 16 comprising combining a compound of formula I according to any one of claims 1 to 15 with a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

50

18. The compounds according to any of claims 1 to 15 for use as a therapeutic active substance.

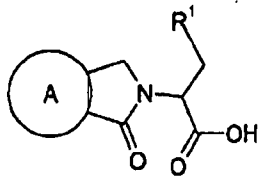
19. The use of a compound according to any of claims 1 to 15 for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of type II diabetes.

55

20. A process for the preparation of a compound according to any of claims 1 to 15, said process comprising:

(a) coupling a compound of the formula 3:

5



3

10

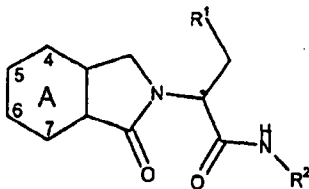
wherein A and R¹ are as defined in claim 1;
with a suitable heteroaromatic amine of the formula



15

wherein R² is as defined in claim 1;
under conventional reaction conditions for amide bond formation to obtain a compound of formula I:

20



I

25

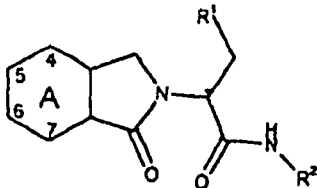
wherein *, A, R¹ and R² are as defined in claim 1.

30

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:

35



I

40

worin

45

- A unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl ist, das mit Halogen mono- oder di-substituiert oder mit C₁-C₁₀-Alkylsulfonyl, C₁-C₁₀-Alkylthio oder Nitro mono-substituiert sein kann;
- R¹ Cycloalkyl mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen ist;
- R² ein unsubstituierter oder mono-substituierter fünf- oder sechsgliedriger heteroaromatischer Ring ist, der durch ein Ringkohlenstoffatom an die gezeigte Aminogruppe gebunden ist, wobei der fünf- oder sechsgliedrige heteroaromatische Ring 1 bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff, enthält, wobei ein Heteroatom Stickstoff ist, das dem Verbindungsringkohlenstoffatom nachbarständig ist, wobei der Ring ein monocyclischer Ring oder mit Phenyl an zwei seiner Ringkohlenstoffe kondensiert ist, wobei der mono-substituierte heteroaromatische Ring an einer anderen Stelle an einem Ringkohlenstoffatom, als der dem Verbindungskohlenstoffatom nachbarständigen, mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₁₀-Alkyl, Nitro, Cyano, Perfluor-C₁-C₁₀-alkyl; Hydroxy, -(CH₂)_n-OR³, -(CH₂)_n-C(O)-OR³, -(CH₂)_n-C(O)-NH-R³, -C(O)C(O)-OR³ oder -(CH₂)_n-NHR³, monosubstituiert ist;

50

55



US005200408A

United States Patent [19]

Bru-Magniez et al.

[11] **Patent Number:** 5,200,408[45] **Date of Patent:** Apr. 6, 1993

[54] **ANALGESIC
α-AMINO-N-PYRIDYLBENZENEPROPANA-
MIDE DERIVATIVES AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING THEM**

[75] **Inventors:** Nicole Bru-Magniez; Eric Sartori,
both of Paris; Jean-Marie Teulon, La
Celle Saint Cloud, all of France

[73] **Assignee:** Laboratoires UPSA, Agen, France

[21] **Appl. No.:** 849,709

[22] **Filed:** Mar. 11, 1992

[30] **Foreign Application Priority Data**

Feb. 11, 1992 [FR] France 92 01521

[51] **Int. Cl.⁵** C07D 213/36; A61K 31/44

[52] **U.S. Cl.** 514/237.2; 514/332;
514/336; 514/255; 514/353; 544/124; 544/360;
544/365; 546/257; 546/283; 546/284; 546/306

[58] **Field of Search** 546/309, 275, 194, 283,
546/284, 257, 306; 544/60, 124, 360, 365;
514/227.8, 237.2, 255, 318, 343, 353, 332, 336

[56] **References Cited**

PUBLICATIONS

Altman et al. *J. Med. Chem.* vol. 24, 1984, pp. 596-600,

"Synthesis of Pyridine Derivates of L-Phenylalanine as
Antisickling Reagents".

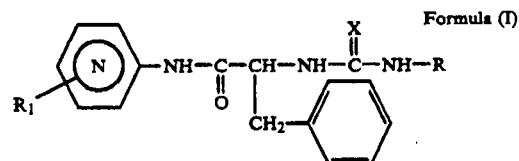
Primary Examiner—C. Warren Ivy

Assistant Examiner—Zinna N. Davis

Attorney, Agent, or Firm—Armstrong, Westerman,
Hattori, McLeland & Naughton

[57] **ABSTRACT**

The present invention relates to the derivatives of the
formula



in the (S) configuration, to their addition salts and to
their use in therapy, especially as drugs with analgesic
properties.

12 Claims, No Drawings

5,200,408

17

METHOD

The intraperitoneal injection of phenylbenzoquinone causes twisting and stretching movements in mice. Analgesics prevent or reduce this syndrome, which can be considered as the exteriorization of a diffuse abdominal pain.

A 0.02% solution of phenylbenzoquinone in water is administered in a volume of 1 ml/100 g.

The products of the Examples are administered orally one hour before the injection of phenylbenzoquinone.

The stretching and twisting movements are counted for each mouse over an observation period of 5 minutes.

Expression of the Results

The results are expressed in the form of the ID₅₀, i.e. the dose which affords a 50% reduction in the number of pain reactions compared with the control animals.

Results

The results are presented in the Table below.

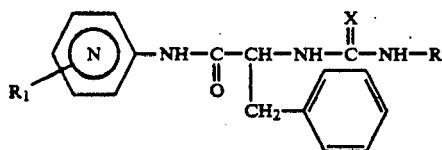
Product of	50% inhibitory dose mg/kg p.o.
Example 17	3.0 (2.3-3.9)
Example 20	32.3 (26.0-40.0)
Example 21	20.3 (12.9-32.1)
Example 22	12.3 (7.0-21.4)
Example 23	8.9 (7.3-11.0)
Example 41	~9

TOXICOLOGY

The first toxicology studies performed show that the majority of the products of the Examples do not induce any deleterious effects in rats after the oral absorption of doses which can vary from 30 to 300 mg/kg.

What is claimed is:

1. An α -amino-N-pyridylbenzenepropanamide compound of the formula:



and having the (S) configuration, wherein:

the amide substituent on the pyridine ring is ortho, meta or para to the nitrogen in the pyridine ring; R is hydrogen or $-(CH-R_4)_n-A$ wherein R₄ is selected from the group consisting of hydrogen; phenyl; and phenyl substituted by lower alkyl, one or two halogens, trifluoromethyl, nitro, amino, hydroxy, lower alkoxy, thiol or lower alkyl thio; n is an integer from 0 to 5;

A is selected from the group consisting of lower alkyl; C₃-C₇ cycloalkyl; phenyl, furanyl, thienyl or pyridyl, substituted by lower alkyl, one or two halogens, trifluoromethyl, nitro, amino, hydroxy, lower alkoxy, thiol or lower alkyl thio; or $-(CH_2)_n-N(R_2R_3)$ in which n is as defined above and R₂ and R₃ are identical or different and are

18

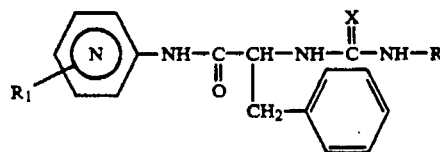
lower alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl or form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a ring selected from the group consisting of morpholine and piperazine N-substituted by lower alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl and phenyl substituted by lower alkyl, one or two halogens, trifluoromethyl, nitro, amino, hydroxy, lower alkoxy, thiol or thio lower alkyl;

R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl and COOR' wherein R' is hydrogen or lower alkyl; and

x is oxygen or sulfur;

or a pharmacologically acceptable salt thereof.

2. An α -amino-N-pyridylbenzenepropanamide compound of the formula:



and having the (S) configuration wherein

the amide substituent on the pyridine ring is ortho, meta or para to the nitrogen in the pyridine ring;

R is hydrogen; phenethyl; $-(CH_2)_n-A$, wherein n is an integer from 0 to 5 and A is selected from the group consisting of lower alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, phenyl substituted by lower alkyl, one or two halogens, trifluoromethyl, nitro, and lower alkoxy; pyridinyl; piperazinyl; 2-[4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazinyl-1-yl]ethyl; (2-thienyl)methyl; 2-furfuryl and; (morpholin-4-yl)ethyl;

R₁ is hydrogen; halogen; lower alkyl; or COOR', wherein R' is hydrogen or lower alkyl; and

X is oxygen or sulfur;

or a pharmacologically acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein R is benzyl.

4. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein R is methyl.

5. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein R is phenethyl.

6. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein X is oxygen.

7. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein R₁ is hydrogen.

8. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein the amide substituent on the pyridine ring is para to the nitrogen in the pyridine ring.

9. A compound according to claim 1 or claim 2, which is

