(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 351 323**

(21) Número de solicitud: 200901524

(51) Int. Cl.:

C07D 207/48 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación: **26.06.2009**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.2011**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **03.02.2011**

(71) Solicitante/s:
INSTITUT UNIV. DE CIÈNCIA I TECNOLOGIA, S.A.
c/ Álvarez de Castro, 63
08100 Mollet del Vallès, Barcelona, ES

(72) Inventor/es: **Castells Boliart, Josep;**
Miguel Centeno, David y
Pascual Gilabert, Marta

(74) Agente: **No consta**

(54) Título: **Bibliotecas de *N*-Fenil-1-sulfonil-2-pirrolidinacarboxamidas para el descubrimiento de fármacos.**

(57) Resumen:
Bibliotecas de *N*-Fenil-1-sulfonil-2-pirrolidinacarboxamidas para el descubrimiento de fármacos.
Continuamente se están buscando nuevos compuestos para el tratamiento y prevención de trastornos. La invención está relacionada con *N*-Fenil-1-sulfonil-2-pirrolidinacarboxamidas que son útiles para contribuir en la búsqueda e identificación de nuevos compuestos cabeza de serie que podrían modular la actividad funcional de una diana biológica.

ES 2 351 323 A1

DESCRIPCIÓN

Bibliotecas de *N*-Fenil-1-sulfonil-2-pirrolidinacarboxamidas para el descubrimiento de fármacos.

El campo de la invención es la química médica. La invención hace referencia a bibliotecas de *N*-Fenil-1-sulfonil-2-pirrolidinacarboxamidas que pueden ser terapéuticamente activas.

Estado de la técnica anterior

Continuamente se están buscando nuevos compuestos para tratar y prevenir enfermedades y desórdenes. Las empresas farmacéuticas interesadas en el desarrollo de nuevas moléculas activas desarrollan y adquieren bibliotecas de compuestos químicos para estudiar su actividad biológica o farmacológica frente a una diana terapéutica determinada, con la finalidad de identificar nuevos productos industrialmente útiles en su sector. En este sentido, existe un mercado de empresas cliente para las cuales resulta clave la adquisición de bibliotecas de compuestos químicos novedosas e inexploradas biológicamente. Por tanto, para las empresas que basan sus líneas de negocio en el diseño y preparación de bibliotecas de compuestos químicos, la comercialización de estas bibliotecas presenta un claro interés industrial.

En el contexto de la presente invención, "biblioteca" se aplica a un grupo de compuestos que están estructuralmente relacionados en virtud de una estructura base principal (*scaffold*), pero que se diferencian entre ellos en virtud de la permutación de grupos sustituyentes específicos unidos a la estructura base.

Aunque muchos grupos de investigación estén trabajando en la búsqueda de nuevos compuestos para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades ya conocidas o nuevas enfermedades, el número de nuevas entidades químicas activas en el mercado no aumenta en la misma proporción. En los últimos años, se ha producido una progresiva reducción del número de medicamentos que entran en el mercado, principalmente debido a las exigencias regulatorias cada vez más rigurosas que han aumentado los requerimientos en cuanto a la seguridad y la eficacia de nuevos medicamentos.

Las bibliotecas de compuestos aquí descritas son útiles para explorar el espacio de diversidad químico, aumentar la diversidad estructural de las moléculas con aplicabilidad en el sector farmacéutico e incrementar los elementos de reconocimiento estructurales para estudiar su interacción con dianas biológicas de interés industrial farmacéutico y de química médica. Por ejemplo, las moléculas pueden ser terapéuticamente útiles como agentes antiinflamatorios o anticoagulantes, entre otras muchas aplicaciones.

La invención es útil para sintetizar de manera sistemática grandes bibliotecas de compuestos con aplicabilidad industrial. La invención es útil para generar las bibliotecas y posteriormente para optimizar los compuestos que se consideren más relevantes según la diana de interés.

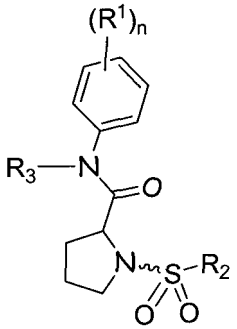
Las bibliotecas aquí descritas son útiles para ser exploradas biológica y farmacológicamente, y por tanto, para contribuir en la búsqueda e identificación de nuevas moléculas cabeza de serie capaces modular la actividad funcional de una diana biológica, dado que dichas moléculas constituyen nuevas fuentes de diversidad química no exploradas hasta la fecha. Las bibliotecas de la presente invención pueden ser exploradas por cualquier método de rastreo biológico conocido. Estos métodos incluyen, pero no están limitados a, ensayos de afinidad a un receptor, ensayos ELISA, "southern", "western" y "northern blot", y ensayos de unión competitiva.

US 7,126,006 B2 (The Scripps Research Institute) describe moléculas del tipo glicoluril como estructuras base (*scaffolds*) en la preparación de bibliotecas combinatorias.

US 6,939,973 B1 (The Scripps Research Institute) describe moléculas del tipo glicoluril como estructuras base (*scaffolds*) en la preparación de bibliotecas combinatorias.

Explicación de la invención

La presente invención hace referencia a bibliotecas de compuestos químicos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (I):



(I)

y las sales y estereoisómeros de los mismos, en los que

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6} alcoxi, arilo, Het;

R^2 es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}alquilo; C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7}cicloalquilo o arilo; C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido con C_{3-7}cicloalquilo, o arilo; arilo; Het; o -$NR^{4a}R^{4b}$, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R^3 es C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}ciclo-alquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con Het;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

La invención está además relacionada con métodos para la preparación de las bibliotecas de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (I), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, sus intermediarios, y el uso de los intermediarios y preparación de los compuestos de fórmula (I).

La invención hace referencia a las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) *per se*, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para su uso como medicamento. Además, la invención hace referencia a los preparados farmacéuticos incluyendo los anteriormente mencionados compuestos para su administración a pacientes para el tratamiento de la inflamación.

La invención hace referencia también al uso de las bibliotecas de compuestos de fórmula (I), o a un *N*-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición patológica como inflamación o coagulación. Asimismo, la presente invención hace referencia al uso del compuesto de fórmula (I), o *N*-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condiciones patológicas como inflamación o coagulación. O la invención hace

referencia a un método para el tratamiento de una enfermedad o condición patológica como inflamación o coagulación en un animal de sangre caliente, dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de compuesto de fórmula (I), o un *N*-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

De ahora en adelante, en cualquier lugar que se utilice el término "bibliotecas de compuestos de fórmula (I)" o "bibliotecas de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (I)" o "las presentes bibliotecas" o "los presentes compuestos" o términos similares, se pretende incluir en las bibliotecas los compuestos de fórmula (I), todos y cada uno de los subgrupos de los mismos, sus profármacos, *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas.

Empleado en lo anterior y en lo sucesivo, las siguientes definiciones se aplican a no ser que se especifique lo contrario.

El término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "polihaloC_{1-6}alquilo" como grupo o parte de un grupo, por ejemplo en polihaloC_{1-6}alcoxi, se define como C_{1-6}alquilo mono- o polihalo sustituido, en particular C_{1-6}alquilo sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más átomos de halógeno, como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Preferentemente trifluorometilo. También se incluyen grupos perfluoroC_{1-6}alquilo, que son grupos C_{1-6}alquilo donde todos los hidrógenos están sustituidos por átomos de flúor, p. ej. pentafluoroetilo. En caso de que más de un átomo de halógeno esté unido al grupo alquilo dentro de la definición de polihaloC_{1-6}alquilo, los átomos de halógeno pueden ser el mismo o diferente.

El término "C_{1-4}alquilo" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo; "C_{1-6}alquilo" abarca radicales C_{1-4}alquilo y homólogos superiores del mismo con 5 ó 6 átomos de carbono como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 3-metil-2-fenilo, y similares. Entre los C_{1-6}alquilo es de interés el C_{1-4}alquilo.

El término "C_{2-6}alquenilo" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y conteniendo entre 2 y 6 átomos de carbono, como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y similares. Se considera de interés entre C_{2-6}alquenilo el C_{2-4}alquenilo.

C_{3-7}cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

C_{1-6}alcoxi significa C_{1-6}alquiloxi donde C_{1-6}alquilo es tal y como se ha descrito anteriormente.

Se debe indicar que la posición de los radicales en cualquier estructura molecular utilizada en la definición puede estar en cualquier lugar de dicha estructura siempre y cuando sea químicamente estable.

Los radicales utilizados en la definición de las variables incluyen todos los posibles isómeros si no se indica lo contrario. Por ejemplo piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando una variable tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Una parte de esta invención comprende las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificada aquí, así como los *N*-óxidos, sales y posibles formas estereoisoméricas de los mismos. Otra parte de la invención, comprende las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados aquí, así como las sales y posibles formas estereoisoméricas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) que conforman las bibliotecas de la presente invención pueden tener uno o más centros de quiralidad y pueden existir como formas estereoquímicamente isoméricas. Así pues, el término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal y como se utiliza aquí hace referencia a todos los posibles compuestos formados a partir de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de átomos pero teniendo estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, y que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer.

En referencia a los casos en los que se utiliza *(R)* o *(S)* para designar la configuración absoluta de un átomo quiral dentro de un sustituyente, la asignación se realiza teniendo en cuenta el compuesto completo y no el sustituyente aislado.

Si no se indica lo contrario, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estero-

químicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezcla entre ellos, se pretenden englobar dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisoméricamente puras de los compuestos y de los intermedios de las bibliotecas de esta invención se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura básica molecular de dichos compuestos o intermediarios. En particular, el termino "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos e intermedios que poseen un exceso estereoisomérico de al menos el 80% (p. ej. mínimo del 90% de un isómero y máximo del 10% de otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en concreto, compuestos e intermedios que contengan un exceso estereoisomérico del 90% hasta 100%, más en concreto teniendo exceso estereoisomérico del 94% hasta el 100% y más en particular teniendo un exceso estereoisomérico del 97% hasta el 100%. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben ser entendidos de una forma similar, pero haciendo referencia al exceso enantiomérico, y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisoméricamente puras de los compuestos e intermediarios de las bibliotecas de esta invención pueden ser obtenidas aplicando procesos conocidos. Por ejemplo, la separación de enantiómeros se puede realizar mediante una cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de ello son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido camfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden ser separados por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas esteroquímicamente isoméricas pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida adecuados, considerando que la reacción tiene lugar de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto será sintetizado por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos utilizarán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por separado mediante métodos convencionales. Los métodos de separación física que pueden ser utilizados de manera ventajosa son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej. cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias, o complejos metálicos, y los intermediarios utilizados en la preparación del mismo, la configuración estereoquímica absoluta no fue determinada experimentalmente. Un experto en la materia es capaz de determinar la configuración absoluta de dichos compuestos utilizando métodos conocidos del estado de la técnica como, por ejemplo, difracción de rayos X.

La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de los átomos que contienen los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que poseen el mismo número atómico pero diferente número másico. De manera general y sin ninguna limitación, se incluyen como isótopos del hidrógeno el tritio y el deuterio. Se incluyen como isótopos del carbono el C-13 y C-14.

El término "profármaco" tal y como se utiliza en el presente texto hace referencia a derivados farmacológicamente aceptables como esteres, amidas, y fosfatos, de tal forma que el producto resultante de la biotransformación *in vivo* del derivado es el fármaco activo tal y como se define en la fórmula (I). Se hace referencia a la definición general del término "profármaco" tal y como aparece en el texto de Goodman and Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15). Preferiblemente los profármacos tienen una excelente solubilidad en agua, una biodisponibilidad aumentada y se metabolizan fácilmente *in vivo*. Los profármacos de un compuesto de la presente invención pueden ser preparados mediante la modificación de grupos funcionales presentes en los compuestos de forma que las modificaciones se escinden, bien por manipulación rutinaria o *in vivo*, del compuesto de partida.

Son preferibles los profármacos de ésteres que son farmacéuticamente aceptables que son hidrolizables *in vivo* y que derivan de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo. Un éster hidrolizable *in vivo* es un éster, que es hidrolizado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol de partida. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxilos incluyen ésteres de C_{1-6}alcoximetilo por ejemplo metoximetilo, ésteres de C_{1-6}alcanoiloximetilo por ejemplo ésteres de pivaloiloximetilo, esteres de ftalidilo, ésteres de C_{3-8}cicloalcoxicarboniloxiC_{1-6}alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C_{1-6}alcoxicarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo que pueden ser formados en cualquier grupo carboxilo de los compuestos de la presente invención.

Un grupo éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos como ésteres fosfato y éteres de α-aciloxialquilo y compuestos relacionados los cuales, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se rompen para formar el grupo hidroxilo de partida. Ejemplos de éteres de α-aciloxialquilos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para grupos hidroxilo incluyen alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes del grupo benzoilo incluyen morfolino y piperacino unidos a través del átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo metileno a las posiciones 3- ó 4- del anillo de benzoilo.

Son útiles para uso terapéutico aquellas sales de los compuestos de fórmula (I) donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. De todos modos, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar también su aplicación, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no están incluidas en el alcance de la presente invención.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables de ácidos y bases, tal y como se mencionan anteriormente, pretenden incluir las sales de adición terapéuticamente activas y no tóxicas de formas ácidas y básicas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas convenientemente mediante el tratamiento de la forma básica con el ácido apropiado. Los ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos como hidrácidos, p.ej. ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares.

Inversamente, dichas formas de sal pueden ser convertidas mediante el tratamiento con la base apropiada en la forma básica libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden ser convertidos en sus sales de adición de amina o metálicas no tóxicas mediante el tratamiento con las bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales amónicas, las sales de metales alcalinos y las sales de metales alcalinotérreos, p.ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p.ej. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término "sal de adición" tal y como se ha usado en este documento también comprende los solvatos con los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos que se pueden formar. Tales solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

El término "amina cuaternaria" tal y como se ha utilizado con anterioridad define las sales de amonio cuaternarias que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado, como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de alquilarilo opcionalmente sustituido, p.ej. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Otros reactantes con buenos grupos salientes también pueden ser utilizados, como por ejemplo trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y *p*-toluensulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno positivamente cargado. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión seleccionado puede ser incluido mediante resinas de intercambio iónico.

Las formas *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) en el que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al denominado *N*-óxido.

Se tendrá en cuenta que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de unión a metales, quelantes, o formadores de complejos y por lo tanto pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Tales derivados metálicos de los compuestos de fórmula (I) se pretenden incluir en el alcance de la presente invención.

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautomérica. Tales formas aunque no estén indicadas explícitamente en la fórmula anterior se pretenden incluir en el alcance de la presente invención.

Una parte de la presente invención comprende las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), donde una o más de las siguientes condiciones se aplican:

a) R^1 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, arilo; Het;

b) R^2 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo; C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo; arilo y Het;

c) R^3 es C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het;

d) n es uno, dos o tres;

e) cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

f) cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco a seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

Una parte de la presente invención hace referencia a las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), donde una o varias de las condiciones siguientes se aplican:

a) R^1 es hidrógeno;

b) R^2 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo; arilo y Het;

c) R^3 es C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het;

d) n es uno;

e) cada *arilo* como grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, y polihaloC_{1-6}alquil;

f) cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco a seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo formado por halo y polihaloC_{1-6}alquilo.

Una parte de la presente invención comprende las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), donde una o más de las siguientes condiciones se aplican:

a) R^1 es hidrógeno;

b) R^2 es arilo o Het;

c) R^3 es C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7} Cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido Het;

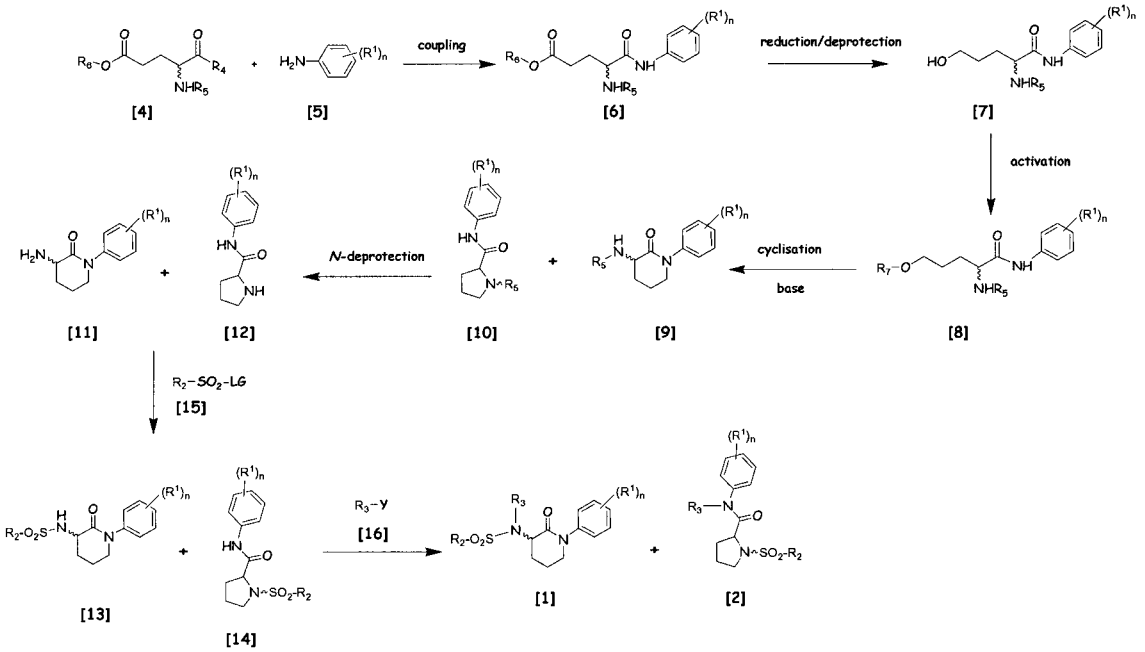
d) n es uno;

e) cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados entre halo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, y polihaloC_{1-6}alquilo;

f) cada *Het* como un grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo y polihaloC_{1-6}alquilo.

Las bibliotecas de compuestos de la presente invención pueden ser preparadas según los procedimientos que se describen a continuación que pretenden ser aplicables tanto para racematos, intermedios estereoquímicamente puros o productos finales, o cualquier mezcla estereoisomérica. Los racematos o mezclas estereoquímicas pueden ser separados en sus formas estereoisoméricas en cualquier etapa de los procedimientos sintéticos.

Figura 1



Según se muestra en la figura 1 anterior, el acoplamiento de un compuesto de fórmula [4] con el compuesto de tipo amina primaria de fórmula [5] rinde el compuesto derivado amida de fórmula [6]. La reacción de acoplamiento tiene lugar en un solvente orgánico, como un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, a una temperatura preferiblemente entre -10ºC y 40ºC, más preferiblemente entre 0ºC y 25ºC. El compuesto de fórmula [4] comprende un grupo -CO-R_4 en la forma de un derivado carboxílico activado, como por ejemplo, cloruros de ácido, anhídridos o esteres activados como *O*-acilisoureas o derivados aciloxifosfonio. En un caso particular, el compuesto carbonílico es un ácido carboxílico, el derivado carboxílico activado es *O*-acilisourea y el grupo activante es un reactivo de acoplamiento tipo carbodiimida como por ejemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC), mientras que en otro el agente de acoplamiento es diisopropilcarbodiimida (DIPC).

La correspondiente reacción de reducción o desprotección del compuesto [6] rinde el alcohol de fórmula [7]. En un caso particular, el grupo R6 es un grupo protector bencílico, y la reacción de desprotección comprende la reducción quimioselectiva del agente protector con un agente reductor como por ejemplo $NaBH_4$ o $Ca(BH_4)_2$ en un disolvente polar prótico, como por ejemplo etanol o 2-propanol a una temperatura preferiblemente entre -10ºC y 25ºC, más preferiblemente entre 0ºC y 10ºC.

La activación del compuesto [7] para formar el compuesto [8] tiene lugar mediante haluros de sulfonilo, preferiblemente haluros de *p*-toluensulfonilo, haluros de metanosulfonilo o haluros de trifluorometanosulfonilo, en presencia de una base orgánica alifática o aromática, como por ejemplo piridina, imidazol o trietilamina. En un caso particular, el grupo R_7 es un grupo activante de tipo metanosulfonilo, y la reacción ocurre en un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, en condiciones anhidras o no anhidras a una temperatura preferiblemente entre -10ºC y 40ºC y más preferiblemente entre 0ºC y 25ºC.

El tratamiento del compuesto [8] bajo condiciones de delación rinde el compuesto lactámico de fórmula [9] y el compuesto pirrolidínico de fórmula [10]. La reacción tiene lugar en presencia de una base orgánica o inorgánica, como hidruro sódico, *terc*-butóxido de potasio o diisopropilamiduro de litio, a una temperatura preferiblemente entre -78ºC y 60ºC, más preferiblemente entre -40ºC y 0ºC. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

La *N*-desprotección de los compuestos [9] y[10] rinde los compuestos de fórmula [11] y [12] respectivamente, donde R_5 es un grupo protector de aminas, carbamato, derivado tipo urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo. En un caso particular el grupo protector es el grupo *terc*-butoxicarbonilo y el agente desprotector es ácido trifluoroacético en un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, a una concentración de ácido trifluoroacético preferiblemente entre 5% y 90%, más preferiblemente entre 15% y 70%, a una temperatura preferiblemente entre 0ºC y 45ºC, más preferiblemente entre 10ºC y 30ºC.

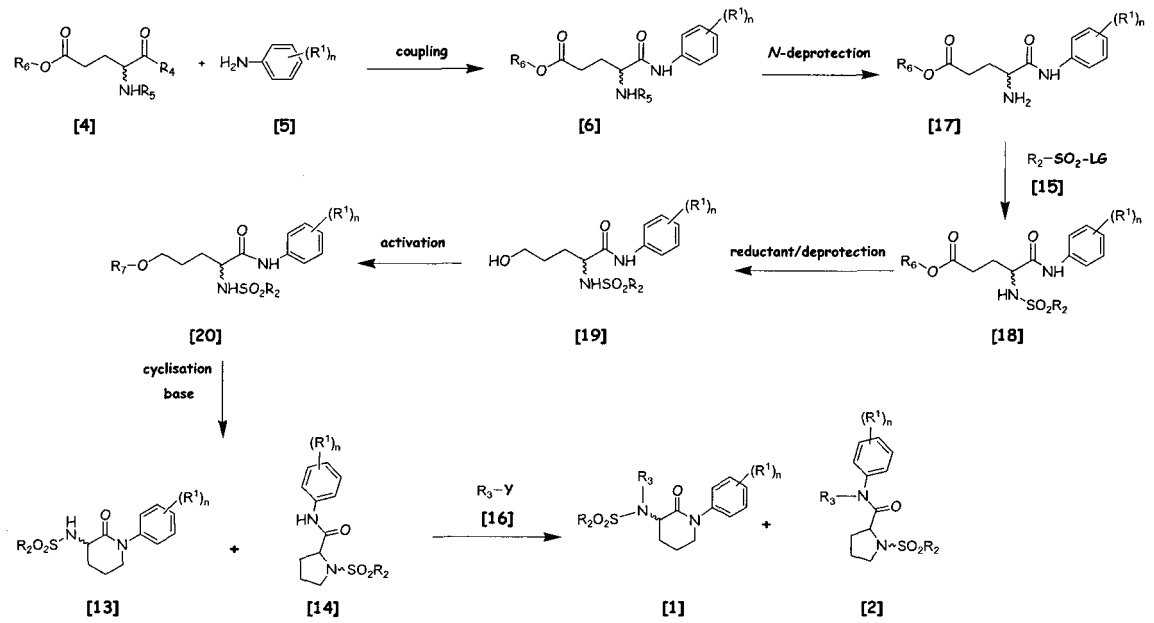
La reacción de sustitución de [11] o [12] con compuestos de fórmula R_2-SO_2-LG, donde LG significa grupo saliente ("leaving group"), donde LG es preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro, rinde

las correspondientes sulfonamidas sustituidas de fórmula [13] y [14], respectivamente. El disolvente de reacción es un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, o un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre 0ºC y 40ºC, más preferiblemente entre 10ºC y 25ºC.

Bajo condiciones de sustitución o acoplamiento con compuestos de fórmula R_3-Y, donde Y significa grupo saliente en reacciones de sustitución y grupo activante en reacciones de acoplamiento, donde Y preferiblemente es un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro en reacciones de sustitución o un derivado carbonílico activado en reacciones de acoplamiento, los compuestos [13] y [14] son convertidos en los compuestos finales de fórmula [1] y [2] respectivamente. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico anhidro o no, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre -78ºC y 60ºC, más preferiblemente -78ºC y 25ºC.

Tanto mezclas racémicas como compuestos enantioméricamente puros de los compuestos [1] y [2] pueden ser accesibles a través de esta aproximación dependiendo de la integridad estereoquímica del material de partida.

Figura 2



Alternativamente, las bibliotecas de compuestos de fórmula [1] o [2] pueden ser preparadas a través de la aproximación tal y como se indica en la figura 2. De acuerdo con el esquema 2, el acoplamiento de un compuesto de fórmula [4] con el compuesto de fórmula [5] rinde el compuesto derivado amida de fórmula [6]. La reacción de acoplamiento tiene lugar en un solvente orgánico, como un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, a una temperatura preferiblemente entre -10ºC y 40ºC, más preferiblemente entre 0ºC y 25ºC. El compuesto de fórmula [4] comprende un grupo -CO-R_4 en la forma de un derivado carboxílico activado, como por ejemplo, cloruros de ácido, anhídridos o esteres activados como *O*-acilisoureas o derivados aciloxifosfonio. En un caso particular, el compuesto carbonílico es un ácido carboxílico, el derivado carboxílico activado es *O*-acilisourea y el grupo activante es un reactivo de acoplamiento tipo carbodiimida como por ejemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC), mientras que en otro el agente de acoplamiento es diisopropilcarbodiimida (DIPC).

La *N*-desprotección del compuesto [6] rinde el compuesto de fórmula [17]. En un caso particular el grupo protector es el grupo *terc*-butoxicarbonilo y el agente desprotector es ácido trifluoroácetico en un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, a una concentración de ácido trifluoroacétíco preferiblemente entre 5% y 90%, más preferiblemente entre 15% y 70%, a una temperatura preferiblemente entre 0ºC y 45ºC, más preferiblemente entre 10ºC y 30ºC.

La reacción de acoplamiento de [17] con compuestos de fórmula R_2-SO_2-LG, donde LG significa grupo saliente ("leaving group"), donde LG es preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro, rinde las correspondientes sulfonamidas sustituidas de fórmula [13] y [14], respectivamente. El disolvente de reacción es un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, o un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre 0ºC y 40ºC, más preferiblemente entre 10ºC y 25ºC.

La correspondiente reacción de reducción o desprotección del compuesto [18] rinde el alcohol de fórmula [17]. En un caso particular, el grupo R_6 es un grupo protector bencílico, y la reacción de desprotección comprende la reducción quimioselectiva del agente protector con un agente reductor como por ejemplo $NaBH_4$ o $Ca(BH_4)_2$ en un disolvente polar prótico, como por ejemplo etanol o 2-propanol a una temperatura preferiblemente entre -10ºC y 25ºC, más preferiblemente entre 0ºC y 10ºC.

La activación del compuesto [19] para formar el compuesto [20] tiene lugar mediante haluros de sulfonilo, preferiblemente haluros de *p*-toluensulfonilo, haluros de metanosulfonilo o haluros de trifluorometanosulfonilo, en presencia de una base orgánica alifática o aromática, como por ejemplo piridina, imidazol o trietilamina. La reacción ocurre en un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, en condiciones anhidras o no anhidras a una temperatura preferiblemente entre -10ºC y 40ºC y más preferiblemente entre 0ºC y 25ºC.

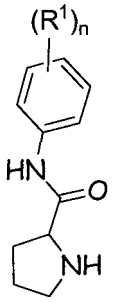
El tratamiento del compuesto [20] bajo condiciones de ciclación rinde el compuesto lactámico de fórmula [13] y el compuesto pirrolidínico de fórmula [14]. La reacción tiene lugar en presencia de una base orgánica o inorgánica, como hidruro sódico, *terc*-butóxido de potasio o diisopropilamiduro de litio, a una temperatura preferiblemente entre -78ºC y 60ºC, más preferiblemente entre -40ºC y 0ºC. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

Bajo condiciones de sustitución o acoplamiento con compuestos de fórmula R_3-Y, donde Y significa grupo saliente en reacciones de sustitución y grupo activante en reacciones de acoplamiento, donde Y preferiblemente es un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro en reacciones de sustitución o un derivado carboxílico activado en reacciones de acoplamiento, los compuestos [13] y [14] son convertidos en los compuestos finales de fórmula [1] y [2] respectivamente. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico anhidro o no, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre -78ºC y 60ºC, más preferiblemente -78ºC y 25ºC.

Tanto mezclas racémicas como compuestos enantioméricamente puros de los compuestos [1] y [2] pueden ser accesibles a través de esta aproximación dependiendo de la integridad estereoquímica del material de partida.

Así pues, en un apartado, en la presente invención se hace referencia al proceso de preparación de las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) tal y como se describe aquí, dicho proceso incluye:

a) Reaccionar en un medio adecuado un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)



(II)

R_2-SO_2-LG

(III),

y

b) opcionalmente, en un medio adecuado continuar la reacción del producto del paso a) con R_3-Y; donde

R_1, R_2, R_3, y n tienen la misma definición que en lo indicado anteriormente

LG es un grupo saliente;

Y es un grupo activante en reacciones de acoplamiento o un grupo saliente en reacciones de sustitución.

El medio adecuado de la reacción en el paso a) es un disolvente clorado anhidro o no, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, o un disolvente polar aprótico anhidro o no, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre 0ºC y 40ºC, más preferiblemente entre 0ºC y 25ºC.

El medio adecuado de la reacción en el paso b) es en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente hidruro sódico, *terc*-butóxido potásico o diisopropilamiduro de litio, a una temperatura preferiblemente entre

-78ºC y 60ºC, más preferiblemente entre -78ºC y 25ºC. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

El término grupo saliente preferiblemente es un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro.

El termino "grupo activante" es preferiblemente pero no de forma limitada un activante carboxílico en reacciones de acoplamiento, preferiblemente en forma de cloruro de ácido, anhídrido, o ésteres activos, como derivados *O*-acilisoureas o aciloxifosfonio.

Los compuestos de fórmula (I) que conforman las bibliotecas se pueden interconvertir entre ellos siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidos. Por ejemplo, grupos amino pueden ser *N*-alquilados, grupos nitro reducidos a grupos amino, átomos de halógeno pueden ser intercambiados por otros halógenos.

Las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidas en las correspondientes bibliotecas de formas *N*-óxido siguiendo procesos conocidos para convertir un nitrógeno trivalente en su forma *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede generalmente ser llevada a cabo por la reacción de un material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Como peróxido inorgánico apropiado se incluye, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de metal alcalino o peróxido de metal alcalinotérreo, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; Como peróxido orgánico adecuado se incluyen peróxidos de ácidos como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógenos, p. ej. ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácido peroxoalcanoico, p. ej. ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, ej. *terc*-butil hidroperóxido. Son solventes apropiados, por ejemplo, agua, alcoholes de bajo peso molecular, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de dichos solventes.

Bibliotecas de formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante procesos conocidos del estado del arte. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos físicos como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej. cromatografía en contra corriente, cromatografía líquida y similares.

Las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) pueden ser obtenidas como mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse el uno del otro siguiendo procesos resolutivos conocidos. Los compuestos racémicos de fórmula (I), que son suficientemente ácidos o básicos pueden ser convertidos en sus correspondientes sales diastereoméricas por una reacción con un ácido quiral adecuado, o base quiral adecuada respectivamente. Dichas sales diastereoméricas son subsecuentemente separadas, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros son liberados de las sales por un ácido o una base. Como una forma alternativa de separación de formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) se incluye la cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida empleando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras podrían proceder de la correspondiente forma estereoquímicamente isomérica pura del material de partida apropiado, asegurando que la reacción tiene lugar estereoespecíficamente. Preferiblemente si un estereoisómero específico es deseado, dicho compuesto puede ser sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos pueden emplear de forma ventajosa los materiales de partida enantioméricamente puros.

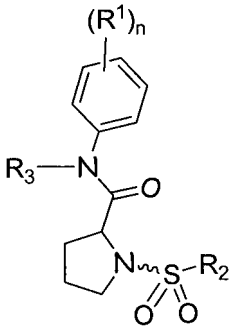
Desde un punto de vista más allá, la presente invención hace referencia a una composición farmacéutica incluyendo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se especifica aquí, o un compuesto de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifica aquí, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para estabilizar, reducir o actuar de forma profiláctica frente a una enfermedad o condición patológica como inflamación o coagulación. Más allá de esto, esta invención se refiere a un proceso de preparación de una composición farmacéutica como se especifica aquí, lo que incluye la estrecha mezcla de un vehículo farmacéutico aceptable con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se especifica aquí, o uno de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) como se especifica aquí.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquiera de los subgrupos de los mismos pueden formularse en varias formas farmacéuticas con el objetivo de ser administrados. Como composición apropiada deberían citarse todas las composiciones utilizadas habitualmente para la administración de fármacos. Para preparar la composición farmacéutica de esta invención, una cantidad efectiva del compuesto en particular, opcionalmente en forma de sal de adición o complejo metálico, como ingrediente activo es mezclado íntimamente con el vehículo farmacéuticamente aceptable, donde el vehículo puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de administración que se desee. Estas composiciones farmacéuticas son preferibles en forma de dosificación unitaria, particularmente, para administración oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones para formas de dosificación unitaria orales, cualquiera de los medios farmacéuticos pueden ser utilizados como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas como suspensiones, siropes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos como almidón, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y lo similar en caso de polvos, píldoras, cápsulas, y comprimidos. Debido a su sencilla administración, los comprimidos y las cápsulas son las formas más ventajosas para dosificaciones unitarias, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo a menudo incluirá agua estéril, al menos en una gran parte, aunque deben ser incluidos otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Por ejemplo, pueden ser preparadas soluciones inyectables donde el vehículo contiene

soluciones salinas, soluciones de glucosa o una mezcla de solución salina y glucosa. También pueden ser preparadas suspensiones inyectables en cuyo caso podrían ser utilizados líquidos vehiculizantes apropiados, agentes suspensores y similares. También están incluidas preparados de formas sólidas, que se pretende convertir, poco antes de su uso, en preparados de forma líquida. En las composiciones apropiadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos apropiados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aquellos aditivos que no producen un efecto dañino significativo en la piel.

Es especialmente ventajoso formular las anteriores composiciones farmacéuticas en forma de dosificación unitaria por su fácil administración y la uniformidad de la dosis. La forma de dosificación unitaria tal y como se ha utilizado anteriormente hace referencia a unidades físicas discretas apropiadas como dosis unitarias, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de este tipo de forma de dosificación unitaria son los comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, supositorios, sobres con polvos, obleas, soluciones inyectables o suspensiones y similares, y múltiples variaciones de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados o cualquier subgrupo de los mismos podría por consiguiente ser utilizado como medicamento. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende una administración a un individuo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) para combatir las condiciones asociadas con distintas enfermedades, como inflamación o coagulación,



(I)

donde

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, arilo, Het;

R^2 es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}alquilo; C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7}cicloalquilo o arilo; C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido con C_{3-7}cicloalquilo, o arilo; arilo; Het; o $-NR^{4a}R^{4b}$, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R^3 es C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con Het;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

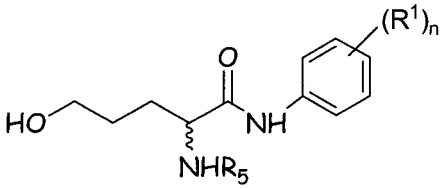
cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

De forma similar, la invención hace referencia a los compuestos de fórmula (I) incluidos en el párrafo anterior para su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones patológicas tales como inflamación o coagulación.

Además, la presente invención hace referencia al método de tratamiento de una enfermedad o condición patológica como inflamación o coagulación de animales de sangre caliente, dicho método incluye la administración de una cantidad efectiva de compuesto de fórmula (I) como se indicaba en los párrafos anteriores, o de un compuesto de cualquiera de los compuestos de fórmula (I).

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa aquí hace referencia a la cantidad de compuesto o componente o agente farmacéutico activo que obtiene la respuesta biológica o medicinal en el tejido, sistema, animal o humano que se ha investigado, a la luz de la presente invención, por un investigador, veterinario, médico u otros clínicos, lo que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad que está siendo tratada

Una parte de la presente invención concierne a compuestos de fórmula (IV) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (IV), y las sales y estereoisómeros de los mismos, donde se cumplen una o más de las siguientes condiciones:



(IV)

donde

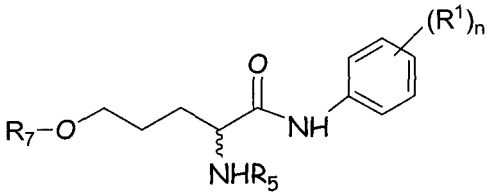
R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi, arilo o Het;

R_5 es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco.

La invención además hace referencia a los compuestos de fórmula (IV) *per se*, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para su uso como intermediarios en la preparación de las bibliotecas de compuestos de formula (I).

Otra parte de la presente invención concierne a compuestos de fórmula (V) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (V), y las sales y estereoisómeros de los mismos, donde se cumplen una o más de las siguientes condiciones:



(V)

donde

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi, arilo, Het;

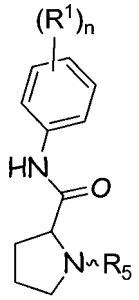
R_5 es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo;

R_7 es un grupo activante de hidroxilo, preferiblemente en forma de ester sulfonato, más preferiblemente para-toluensulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco.

La invención además hace referencia a los compuestos de fórmula (V) *per se*, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para su uso como intermediarios en la preparación de las bibliotecas de compuestos de formula (I).

Una parte de la presente invención concierne a compuestos de fórmula (VI) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (VI), y las sales y estereoisómeros de los mismos, donde se cumplen una o más de las siguientes condiciones:



(VI)

donde

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

R_5 es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco.

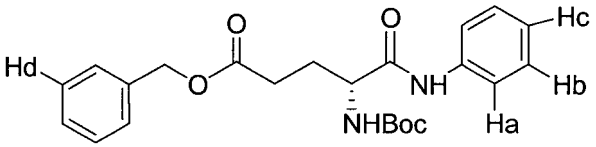
La invención además hace referencia a los compuestos de fórmula (VI) *per se*, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para su uso como intermediarios en la preparación de las bibliotecas compuestos de formula (I).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y en ningún caso son limitantes de las especificaciones y reivindicaciones descritas en ella.

Ejemplo 1

Preparación del intermedio [6a]: 4-(terc-Butoxicarbonilamino)-5-(fenilamino)-5-oxopentanoato de bencilo



[6a]

Sobre una suspensión de Boc-*L*-glutamato de 5-bencilo [4a] (41 g, 122 mmol) en 45 ml de DCM anhidro (Diclorometano anhidro) a 0ºC, se adicionó gota a gota durante 15 minutos una disolución de DCC (diciclohexilcarbodiimida) (30.1 g, 146 mmol) en DCM anhidro (45 mi). El sólido blanco formado se sometió a ultrasonidos durante cinco minutos. Posteriormente, anilina anhidra (11.1 ml, 11.3 mmol) se añadió gota a gota durante diez minutos sobre el balón de reacción a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, y posteriormente se filtró a través de Celite® para eliminar el material insoluble. El filtrado resultante se evaporó hasta sequedad y se purificó cromatográficamente, rindiendo 47.2 g (rendimiento 94%) del producto esperado.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 8.40 (br, 1H, CONHPh), 7.43 (d, 2H, J= 7.7 Hz, $2H_a$), 7.28 (d, 2H, J= 7.7 Hz, H_b), 7.20 (m, 5H, $5xH_d$), 7.02 (t, 1H, J=7.4 Hz, H_c), 5.35 (d, 1H, J= 7.8 Hz, CHNHBoc), 5.04 (d, 2H, J= 2.6 Hz, $BnOCH_2$), 4.26 (sa, 1H, $CH_2CHNHBoc$), 2.60-2.52 (mc, 1H, $1xOCOCH_2CH_2$), 2.46-2.38 (mc, 1H, 1x $OCOCH_2CH_2$), 2.21-2.12 (mc, 1H, $1xOCOCH_2CH_2$), 1.99-1.90 (mc, 1H, 1x $OCOCH_2CH_2$), 1.40 (s, 9H, $NHCO_2C(CH_3)_3$) ppm.

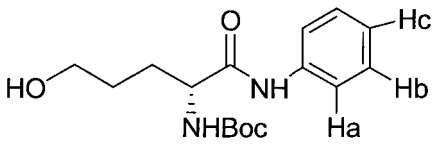
MS: Modo positivo $[M + Na]^+$ = 435.

MS: Modo negativo $[M + 2\ H_2O - H]^-$ = 447.

CAS nr: [126349-57-3].

Ejemplo 2

Preparación del intermedio [7a]: 1-(Fenilamino)-5-hidroxi-1-oxo-2-pentilcarbamato de terc-butilo



[7a]

Sobre una suspensión de $NaBH_4$ (12.5 g, 342 mmol) en 200 ml de etanol (EtOH) a 0ºC se añadió $CaCl_2$ molturado (19.9 g, 171 mmol) en varias porciones durante 15 min. Posteriormente el compuesto [6a] (35.2 g, 85.8 mmol) se adicionó en varias porciones durante 10 min. La reacción se dejó en agitación durante 3.5 h, dejando aumentar la temperatura hasta ambiente. El crudo se neutralizó a 0ºC usando HCl 0.1 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) y la fase orgánica se lavó con disolución de NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo oleoso obtenido se purificó cromatográficamente sobre SiO_2 en Hexano/AcOEt (40:60), rindiendo el producto deseado (17.4 g, 65%).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ: 8.85 (br, 1H, CONHPh), 7.50 (dd, 2H, J_1= 8.7 Hz, J_2= 1.2 Hz, $2xH_a$), 7.27 (dd, 2H, J_1= 8.4 Hz, J_2= 7.8 Hz, $2xH_b$), 7.08 (t, 1H, J_1= 7.2 Hz, H_c), 5.57 (sa, 1H, J= 5.7 Hz, CHNHBoc), 4.41 (br, 1H, J= 5.7 Hz, CHNHBoc), 3.74 (m, 2H, CH_2OH), 2.94 (br, 1H, CH_2OH), 2.0-1.65 (mc, 4H, CH_2CH_2), 1.44 (s, 9H, $NHCO_2C(CH_3)_3$) ppm.

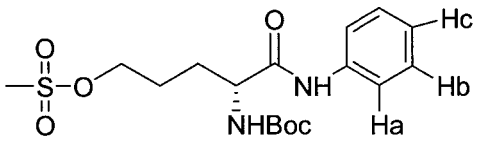
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ: 170.6 (CONHPh), 156.2 ($C(CH_3)_3$), 137.7 ($NHCO_2$), 128.9 (C_{Ar}-H_b), 124.3 (C_{Ar}-H_c), 119.9 (C_{Ar}-H_a), 62.4 (CH_2OH), 54.6 (CHNHBoc), 30.1 (CH_2CH_2), 28.3 ($NHCO_2C(CH_3)_3$), 28.0 (CH_2CH_2) ppm.

MS: Modo positivo $[M + H]^+$ = 309, $[M + Na]^+$ = 331.

MS: Modo negativo $[M- H]^-$ = 307.

Ejemplo 3

Preparación del intermedio [8a]: Metanosulfonato de 4-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(fenilamino)-5-oxopentilo



[8a]

Sobre una solución del compuesto [7a] (0.98 g, 3.19 mmol) en 10 ml de DCM anhidro se añadió trietilamina (NEt_3) anhidra (0.66 ml, 4.76 mmol) a 0ºC. Posteriormente a 0ºC se adicionó cloruro de mesilo (3.86 mmol) y el crudo se agitó durante 2 h a esta temperatura. A continuación, el crudo se evaporó a sequedad, y se filtró a través de SiO_2 usando AcOEt como eluyente. Una vez evaporado el filtrado, se cristalizó en acetona a 0ºC, rindiendo 1.12 g (91%) de producto esperado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.435 (s, 1H), 7.512 (dd, J_1= 7.8 Hz, J_2= 8.4 Hz, 2H), 7.293 (t, J= 8.4 Hz, 2H), 7.091 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 5.375 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.306 (m, 2H), 3.302 (s, 3H), 2.095-1.750 (m, 4H), 1.446 (s, 9H) ppm.

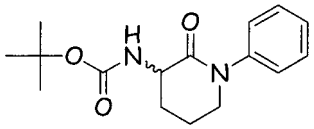
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.03, 156.15, 137.63, 128.93, 124.41, 119.83, 69.18, 53.67, 37.46, 28.84, 28.28, 25.34 ppm.

MS: Modo positivo $[M + Na]^+$ = 409.

MS: Modo negativo $[M+2H_2O - H]^-$ = 421.

Ejemplo 4

Preparación del intermedio [9a]: 1-Fenil-2-oxo-3-piperidilcarbamato de terc-butilo



[9a]

En condiciones de atmósfera inerte, sobre una disolución del compuesto [8a] (0.200 g, 0.52 mmol) en THF (tetrahidrofurano) anhidro (5 mi) se adicionó a 0ºC una disolución de diisopropilamiduro de litio (LDA) en THF anhidro (1.04 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 2.5 h, dejando aumentar la temperatura hasta temperatura ambiente. A continuación, el crudo se evaporó a sequedad y el residuo resultante se purificó cromatográficamente sobre Al_2O_3 usando Hexano/AcOEt desde 70/30 hasta 50/50 como eluyente. Se obtuvieron 0.09 g (60%) del producto esperado [9a] y 0.06 g (40%) del subproducto [10a].

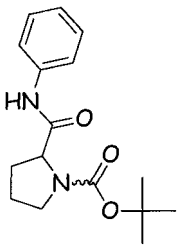
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (t, J= 7.6 Hz, $2H_{Ar}$), 7.25 (m, 3 H_{Ar}), 5.5 (br, 1H, NHBoc), 4.26 (m, 1H, C<u>H</u>NHBoc), 3.71 (m, 2H, -$CHCH_2CH_2C\underline{H}_2$-), 2.61 (m, 1H, $CHC\underline{H}_2CH_2CH_2$-), 2.04 (m, 2H, -$CHCH_2C\underline{H}_2CH_2$-), 1.71 (m, 1H, $CHC\underline{H}_2CH_2CH_2$-), 1.46 (s, 9H, ^{t}Bu) ppm.

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.94 (CONH), 155.94 (OCONH), 142.47 (C_q, C_{Ar}), 129.15 (CH, C_{Ar}), 126.81 (CH, C_{Ar}), 125.64 (CH, C_{Ar}), 79.622 (C_q, ^{t}Bu), 51.90 (-<u>C</u>$HCH_2CH_2CH_2$-), 50.14 (-$CHCH_2CH_2\underline{C}H_2$-), 28.36 ($CH_3$, ^{t}Bu), 27.39 (-$CH\underline{C}H_2CH_2CH_2$-), 21.14 ppm (-$CHCH_2\underline{C}H_2CH_2$-).

MS: Modo positivo $[M+H]^+$=291, $[M+Na]^+$=313.

Ejemplo 5

Preparación del intermedio [10a]: 2-(Fenilcarbamoil)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo



[10a]

En condiciones de atmósfera inerte, sobre una disolución del compuesto [8a] (0.250 g, 0.65 mmol) en THF anhidro (5.8 mi) se adicionó una disolución de *terc*-butóxido de potasio (^{t}BuOK) (0.070 g, 0.65 mmol) en THF anhidro. La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC, y se mantuvo en agitación durante 1 h, pasada la cual el crudo se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó cromatográficamente sobre SiO_2 usando Hexano/AcOEt 50/50 como eluyente. Se obtuvieron 0.183 g (97%) del producto esperado [10a],

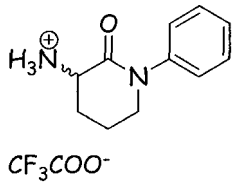
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.5 (br, NHPhe), 7.51 (dd, J_1= 8.9 Hz, J_2= 1.2 Hz, 2H_{Ar}), 7.31 (t, J= 7.8 Hz, 2 H_{Ar}), 7.08 (t, J= 7.2 Hz, 1 H_{Ar}), 4.4 (br, 1H, CH), 3.4 (br, 2H, CH_2), 1.93 (m, 2H, CH_2), 1.49 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.49 (s, 2H, CH_2) ppm.

MS: Modo positivo $[M+H]^+$=291, $[M+Na]^+$=313.

MS: Modo negativo [M - H] =289, $[M+2H_2O - H]^-$ = 325.

Ejemplo 6

Preparación del intermedio [11a]

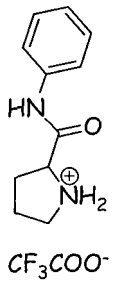


[11a]

A una solución del compuesto [9a] (0.08 g, 0.28 mmol) en 1.5 ml de CH_2Cl_2 se añadieron a temperatura ambiente 0.50 ml de ácido trifluoroacético. El matraz de reacción se selló y la mezcla se agitó durante 1.5 h. A continuación, el crudo se evaporó a sequedad, formando un residuo oleoso de la sal orgánica [11a], que se precipitó usando diisopropil éter (^{i}Pr$_2$O). El sólido resultante se utilizó sin ningún otro tratamiento de purificación.

Ejemplo 7

Preparación del intermedio [12a]

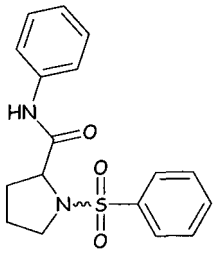


[12a]

A una suspensión del compuesto [10a] (0.90 g, 3.11 mmol) en 13 ml de CH_2Cl_2 se añadieron a temperatura ambiente 5.50 ml de ácido trifluoroacético. El matraz de reacción se selló y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, el crudo se evaporó a sequedad, formando un residuo oleoso de color naranja de la sal orgánica [12a], que se utilizó sin ningún otro tratamiento de purificación.

Ejemplo 8

Preparación de N-Fenil-1-(fenilsulfonil)-2-pirrolidinacarboxamida



[2a]

En condiciones de atmósfera inerte, sobre una suspensión del compuesto [11a] (0.95 g, 3.11 mmol) en 12 ml de dimetilformamida (DMF) anhidra a 0ºC se adicionó Et_3N (1.50 ml, 10.9 mmol). Esta mezcla estuvo en agitación durante 5 minutos, y a continuación se adicionó $PhSO_2Cl$ (0.6 ml, 4.66 mmol) a 0ºC.

La reacción estuvo en agitación durante 2 h a esta temperatura. A continuación, el disolvente fue eliminado y el crudo de reacción fue purificado cromatográficamente sobre SiO_2 utilizando Hexano/AcOEt 50/50 como eluyente, obteniendo 0.93 g (90%) del producto deseado [2a].

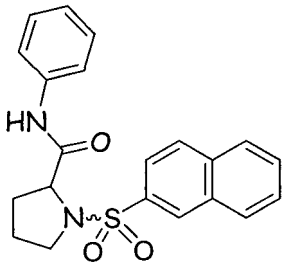
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.70 (br, NHCO), 7.94 (s, 2H, H_{Ar}), 7.70 (s, 1H, H_{Ar}), 7.64-7.58 (4H, H_{Ar}), 7.34 (2H, H_{Ar}), 7.14 (1H, H_{Ar}), 4.26 (1H, - C<u>H</u>$CH_2CH_2CH_2$-N), 3.63 (1H, 1 x-$CHCH_2CH_2C\underline{H}_2$-N), 3.34 (1H, 1 x -$CHCH_2CH_2C\underline{H}_2$-N), 2.04 (1H, 1 x -$CHC\underline{H}_2CH_2CH_2$-N), 1.95 (2H, 1 x - $CHC\underline{H}_2CH_2CH_2$-N + 1 x -$CHCH_2C\underline{H}_2CH_2$-N), 1.64 (1H, 1 x -$CHCH_2C\underline{H}_2CH_2$-N) ppm.

^{13}C-NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 171.33 (CONH), 137.8 (C_q, C_{Ar}), 136.87 (C_q, C_{Ar}), 133.09 (CH, C_{Ar}), 129.20 (CH, C_{Ar}), 129.04 (CH, C_{Ar}), 128.54 (CH, C_{Ar}), 128.31 (CH, C_{Ar}), 127.49 (CH, C_{Ar}), 124.47 (CH, C_{Ar}), 120.51 (CH, C_{Ar}), 120.35 (CH, C_{Ar}), 62.68 (<u>C</u>$HCH_2CH_2CH_2$-N), 49.32 ($CHCH_2CH_2\underline{C}H_2$-N), 30.83 (CH<u>C</u>$H_2CH_2CH_2$-N), 24.26 ($CHCH_2\underline{C}H_2CH_2$-N) ppm.

MS: Modo negativo: $[M-H]^-$ = 329.

Ejemplo 9

Preparación de <u>N</u>-Fenil-1-(2-naftilsulfonil)-2-pirrolidinacarboxamida

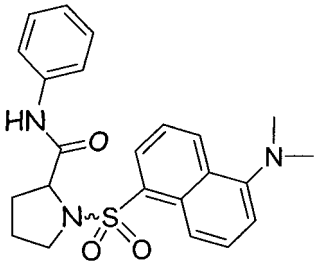


Siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 8, el correspondiente compuesto se obtuvo con un 62% de rendimiento.

MS: Modo negativo $[M-H]^-$= 379.

Ejemplo 10

Preparación de 1-[5-(Dimetilamino)-1-(naftilsulfonil)]-<u>N</u>-fenil-2- pirrolidinacarboxamida

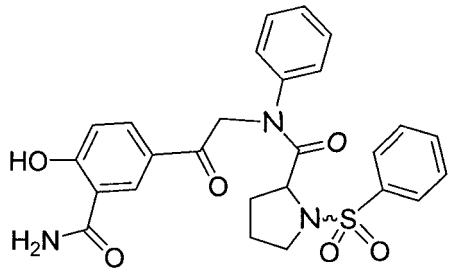


Siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 8, el correspondiente compuesto se obtuvo con un 70% de rendimiento.

MS: Modo negativo $[M-H]^-$= 422.

Ejemplo 11

Preparación de N-[2-(3-Carbamoil-4-hidroxifenil)-2-oxoetil]-N-fenil-1-(fenilsulfonil)-2-pirrolidinacarboxamida



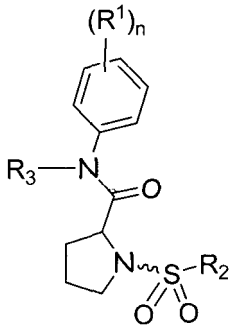
En condiciones de atmósfera inerte, una suspensión de NaH (9 mg, 0.59 mmol) en 0.30 ml de DMF anhidra a 0ºC, se añadió una solución del compuesto del Ejemplo 8 (0.100 g, 0.30 mmol) en 0.60 ml de DMF anhidra. Después de 1 h a 0ºC, la solución de 5-bromoacetil-2-hidroxibenzamida (0.99 g, 0.36 mmol) en 0.70 ml de DMF anhidra fue añadida a la mezcla de reacción. Esta mezcla estuvo en agitación durante 8 h, y a continuación el disolvente fue eliminado completamente. El crudo de reacción fue purificado cromatográficamente sobre SiO_2 utilizando Hexano/AcOEt 25/75 como eluyente, obteniendo 0.025 g (16%) del producto deseado.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.39 (s, 1H, H_{ar}), 8.11 (sa, 1H, H_{ar}), 7.94 (s, 2H, H_{ar}), 7.70 (s, 1H, H_{ar}), 7.64-7.58 (4H, H_{ar}), 7.34 (2H, H_{ar}), 7.14 (1H, H_{ar}), 7.05 (sa, 1H, H_{ar}), 4.65 (s, 2H, -C$\underline{H}_2$CO-), 4.26 (1H, -C$\underline{H}$CH$_2$CH$_2$CH$_2$-N), 3.63 (1H, 1 x -CHCH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$-N), 3.34 (1H, 1 x -CHCH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$-N), 2.04 (1H, 1 x - CHC$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$-N), 1.95 (2H, 1 x -CHC$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$-N + 1 x -CHCH$_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$-N), 1.64 (1H, 1 x -CHCH$_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$-N) ppm.

MS: Modo negativo: $[M-H]^-$ = 506.

REIVINDICACIONES

1. Una biblioteca de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (I)



(I)

y las sales y estereoisómeros de los mismos, en los que

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, arilo, Het;

R^2 es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}alquilo; C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7}cicloalquilo o arilo; C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido con C_{3-7}cicloalquilo, o arilo; arilo; Het; o -$NR^{4a}R^{4b}$, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R^3 es C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con Het;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

2. Una biblioteca de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R^1 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, arilo; Het;

R^2 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido con C_{3-7}cicloalquilo o arilo; arilo y. Het;

R^3 es C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquil opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het;

n es uno, dos o tres;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi; cada Het como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

3. Una biblioteca de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, donde

R^1 es hidrógeno, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, arilo; Het;

R^2 es C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo; arilo y Het;

R^3 hidrógeno;

n es uno;

cada *arilo* como grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, y polihaloC_{1-6}alquilo; cada Het como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, o 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo formado por halo y polihaloC_{1-6}alquilo.

4. Una biblioteca de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, donde

R^1 es hidrógeno

R^2 es arilo o Het;

R^3 es C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het;

n es uno;

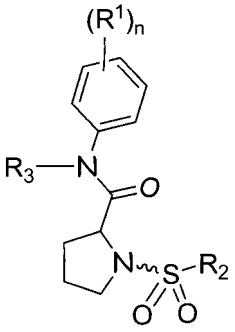
cada *arilo* como grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido por dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados entre halo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, y polihaloC_{1-6}alquilo;

cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico cuya estructura contiene un anillo de 6 miembros fusionados a 4, 5 ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cada uno de los anillos siendo opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo formado por halo y polihaloC_{1-6}alquilo.

5. Un preparado farmacéutico que comprende un vehículo, y como ingrediente activo una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso como un medicamento.

7. Uso de un compuesto de fórmula (I) y de sus sales y de sus estereoisómeros, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado patológico



(I)

donde

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, arilo, Het;

R^2 es C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}alquilo; C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con C_{3-7}cicloalquilo o arilo; C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido con C_{3-7}cicloalquilo, o arilo; arilo; Het; o -$NR^{4a}R^{4b}$, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R^3 es C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con Het;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

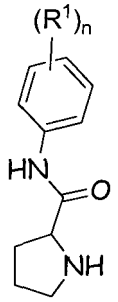
cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con 5 ó 6 átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

8. Un compuesto de acuerdo con con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación o condiciones patológicas.

9. Un proceso para preparar una biblioteca de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, dicho proceso comprende

a) Reaccionar en un medio adecuado un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)



(II)

R_2-SO_2-LG

(III),

y

b) opcionalmente, en un medio adecuado continuar la reacción del producto del paso a) con R_3-Y; donde

R_1, R_2, R_3, y n tienen la misma definición de lo dispuesto en cualquiera de las reivindicaciones 1-7;

LG es un grupo saliente; preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro;

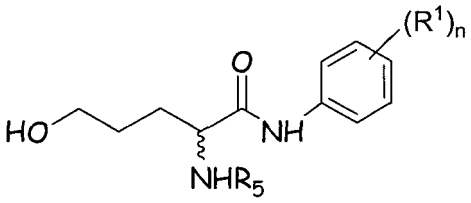
Y es un grupo activante en reacciones de acoplamiento o un grupo saliente en reacciones de sustitución;

donde en reacciones de sustitución Y es preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro; en reacciones de acoplamiento Y es preferiblemente pero no de forma limitada un activante de grupo carboxilo, preferiblemente en forma de cloruro de ácido, anhídrido, o un éster activo, preferiblemente *O*-acilisoureas o derivados aciloxifosfonios;

donde el medio adecuado de la reacción en el paso a) es un disolvente clorado anhidro o no, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, o un disolvente polar aprótico anhidro o no, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre 0ºC y 40ºC, más preferiblemente entre 0ºC y 25ºC; donde el medio adecuado de la reacción en el paso b) es en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente hidruro sódico, *terc*-butóxido potásico o diisopropilamiduro de litio, a una temperatura preferiblemente entre -78ºC y 60ºC, más preferiblemente entre -78ºC y 25ºC;

donde el disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

10. Un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

y las sales y estereoisómeros del mismo, en los que

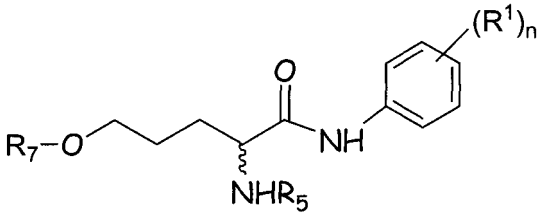
R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi, arilo o Het;

R^5 es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco.

11. Uso de un compuesto de fórmula (IV), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, como intermediario en la preparación de las bibliotecas de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (I).

12. Un compuesto de fórmula (V)



(V)

y las sales y estereoisómeros del mismo, en los que

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi, arilo, Het;

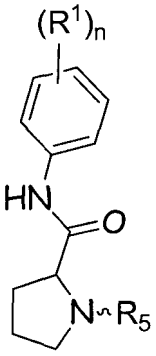
R_5 es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo;

R_7 es un grupo activante de hidroxilo, preferiblemente en forma de ester sulfonato, más preferiblemente paratoluensulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco.

13. Uso de un compuesto de fórmula (V), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, como intermediario en la preparación de las bibliotecas de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (I).

14. Un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

y las sales y estereoisómeros del mismo, en los que

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi, arilo, Het;

R_5 es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco.

15. Uso de un compuesto de fórmula (VI), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, como intermediario en la preparación de las bibliotecas de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (I).

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 200901524

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **26.06.2009**

(32) Fecha de prioridad: **00-00-0000**
00-00-0000
00-00-0000

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	Ambinter Stock Screening Collection (Chemical Library). RN: 1048661-24-0. N-fenil-N-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-pirrolidincarboxamida. Accesible el 18.09.2008. Base de datos: REGISTRY [en línea] & CHEMCATS [en línea] [recuperado el 22.09.2010]. Recuperado de STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.), Nº de acceso: 2093632887.	1-9
X	Akos Screening Library (Chemical Library). RN: 1036728-14-9. 1-[(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)sulfonil]-N-etil-N-fenil-2-pirrolidincarboxamida. Accesible el 28.07.2008. Base de datos: REGISTRY [en línea] & CHEMCATS [en línea] [recuperado el 22.09.2010]. Recuperado de STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.), Nº de acceso: 2093347253.	1-9
X	Aurora Fine Chemicals (Chemical Library). RN: 1101745-61-2. 1-[(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)sulfonil]-N-etil-N-4-metoxifenil-2-pirrolidincarboxamida. Accesible el 06.02.2009. Base de datos: REGISTRY [en línea] & CHEMCATS [en línea] [recuperado el 22.09.2010]. Recuperado de STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.), Nº de acceso: 2080483399.	1-9
X	Ryan Scientific Screening Library (Chemical Library). RN: 1008473-63-9. N-fenil-N-metil-1-(2-naftalenilsulfonil]-2-pirrolidincarboxamida. Accesible el 17.03.2008. Base de datos: REGISTRY [en línea] & CHEMCATS [en línea] [recuperado el 22.09.2010]. Recuperado de STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.), Nº de acceso: 0022691370.	1-9
X	Z. PRAVDA et al., "Amino acids and peptides. XIII. Synthesis of L-proline from L-glutamic acid", Collect. Czechoslovak Chem. Comm., 1955, vol. 20, páginas 1-8.	10,12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
05.10.2010	E. Dávila Muro	1/6

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 200901524

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **26.06.2009**

(32) Fecha de prioridad: **00-00-0000**
00-00-0000
00-00-0000

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	DE 1098514 A1 (FARBWERKE HOECHST) 02.02.1961, ejemplo 2; reivindicaciones.	14
A	WO 0202554 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 10.01.2002, reivindicaciones 1,15.	1-15
A	JP 9227512 A (BASF) 02.09.1997 (resumen), World Patent Index [en línea]. Londres (Reino Unido): Derwent Publications Ltd. [recuperado el 22.09.2010]. Recuperado de: EPODOC, EPO, DW 199748, Nº de acceso: 1997-516216.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
05.10.2010	E. Dávila Muro	2/6

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 207/48 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C07C, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI,REGISTRY,CAPLUS,CHEMCATS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 05.10.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	5-8,11,13,15	**SÍ**
	Reivindicaciones	1-4,9,10,12,14	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	11,13,15	**SÍ**
	Reivindicaciones	1-10,12,14	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial.** Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

Consideraciones:

Los documentos de la solicitud de patente sobre los que se basa esta Opinión Escrita son el resultado de las modificaciones efectuadas durante el proceso de examen formal y técnico de la solicitud de patente.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Ambinter Stock Screening Collection, RN: 1048661-24-0, REGISTRY (STN)	18.09.2008
D02	Akos Screening Library, RN: 1036728-14-9, REGISTRY (STN)	28.07.2008
D03	Aurora Fine Chemicals, RN: 1101745-61-2, REGISTRY (STN)	06.02.2009
D04	Ryan Scientific Screening Library, RN: 1008473-63-9, REGISTRY (STN)	17.03.2008
D05	Collect. Czechoslovak Chem. Comm., 1955, vol. 20, páginas 1-8	1955
D06	DE 1098514 A	1961

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención tiene por objeto una biblioteca de compuestos donde cada miembro de la familia es una N-fenil-1-sulfonil-2-pirrolidincarboxamida de fórmula general I, el proceso de obtención de los mismos, un preparado farmacéutico que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I y el uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento. La invención también se refiere a los compuestos de fórmulas IV, V y V y su uso como intermedios en la preparación de bibliotecas de compuestos donde cada miembro es un compuesto de fórmula I.

El documento D01 divulga el compuesto N-fenil-N-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-pirrolidin carboxamida, que se encuentra incluido en la fórmula general I de la invención siendo R1=H, R3=metilo, R2=4-metilfenilo.

El documento D02 divulga el compuesto 1-[(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)sulfonil]- N-etil-N-fenil-2-pirrolidincarboxamida, que se encuentra incluido en la fórmula general I de la invención siendo R1=H, R3=etilo, R2=2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo.

El documento D03 divulga el compuesto1-[(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)sulfonil]-N-etil-N-4-metoxifenil-2-pirrolidincarboxamida, que se encuentra incluido en la fórmula general I de la invención siendo R1=4-metoxilo, R3=etilo, R2=2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo.

El documento D04 divulga el compuesto N-fenil-N-metil-1-(2-naftalenilsulfonil]-2-pirrolidin carboxamida, que se encuentra incluido en la fórmula general I de la invención siendo R1=H, R3=metilo, R2=2-naftalenilo.

Por lo tanto, se considera que el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1-4,10 no es nuevo con respecto a lo divulgado en los documentos D01-D04 (Artículo 6.1 LP 11/1986).

El documento D05 divulga un procedimiento de síntesis de L-prolina a partir de ácido L-glutámico. Entre otros compuestos, en D05 se divulga el compuesto V, 5-hidroxi-2-[[(4-metilfenil)sulfonil] amino]-N-fenil-pentanamida (ver página 2) que se corresponde con el intermedio de fórmula general IV de la invención siendo R1=H y R5=4-metilfenilsulfonilo. También en D05 se divulga el compuesto VII, p-toluensulfoniloxi-2-[p-toluensulfonilamino]-N-fenil-pentanamida (ver página 2) que se corresponde con el intermedio de fórmula general V de la invención siendo R1=H y R5,R7=p-toluensulfonilo.

Por lo tanto, se considera que el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 10 y 12 no es nuevo con respecto a lo divulgado en el documento D05 (Artículo 6.1 LP 11/1986).

El documento D06 divulga la preparación de amidas del ácido pirrolidin-2-carboxílico N-sustituídas, entre las que se incluye la 1-fenil-2-pirrolidincarboxanilida (ver ejemplo 2 y reivindicaciones) que se corresponde con el intermedio de fórmula general VI de la invención siendo R1=H y R5=fenilo.

En consecuencia, se considera que el objeto de la reivindicación 14 no es nuevo a la vista de lo divulgado en el documento D06 (Artículo 6.1 LP 11/1986).

Por otro lado, las reivindicaciones 5-8 se refieren al uso de una biblioteca de compuestos de fórmula I para la fabricación de nuevos fármacos. Esta aplicación no aparece divulgada de manera explícita en ninguno de los documentos citados D01-D04. Estos documentos D01-D04 divulgan compuestos concretos que aparecen en catálogos como pertenecientes a librerías químicas, y por tanto, no hacen mención alguna a su aplicación. Sin embargo, es de sobra conocido por el experto en la materia que la búsqueda y descubrimiento de nuevos fármacos es un proceso en serie que consiste en la evaluación y optimización de compuestos partiendo de una biblioteca de compuestos químicos mediante la realización de diversos ensayos biológicos.

Hoja adicional

En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones 5-8 se considera que no tiene actividad inventiva con respecto a lo divulgado en D01-D04 (Artículo 8.1 LP 11/1986).

Por último, las reivindicaciones 11,13,15 se refieren al uso de los compuestos de fórmulas IV, V y VI como intermedios en la preparación de bibliotecas de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula I.

A la vista de lo divulgado en los documentos D05-D06, no resultaría evidente para un experto en la materia la formación específica de una biblioteca de compuestos con la estructura recogida en fórmula I a partir de los intermedios IV, V y V. En consecuencia, el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 11,13,15 se considera nuevo, con actividad inventiva y aplicación industrial (Arts. 33 (2), (3) y (4) del PCT.