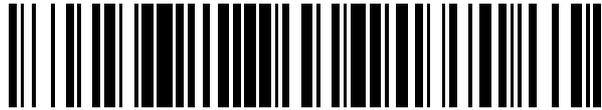


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 354 551**

21 Número de solicitud: 200901555

51 Int. Cl.:

C07D 211/76 (2006.01)

C07C 237/04 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **01.07.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2011**

Fecha de la concesión: **02.11.2011**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **15.11.2011**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
15.11.2011

73 Titular/es:
**INSTITUT UNIV. DE CIENCIA I TECNOLOGIA S.A.
ALVAREZ DE CASTRO 63
08100 MOLLET DEL VALLES, BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:
**CASTELLS BOLIART, JOSEP;
MIGUEL CENTENO, DAVID y
PASCUAL GILABERT, MARTA**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **BIBLIOTECAS DE N-(1-FENIL-2-OXO-3-PIPERIDIL)SULFONAMIDAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA.**

57 Resumen:

Continuamente se están buscando nuevos compuestos para el tratamiento y prevención de trastornos. La invención está relacionada con bibliotecas de N-(1-Fenil-2-oxo-3-piperidil)sulfonamidas que son útiles para ser rastreadas biológica y farmacológicamente, para contribuir en la búsqueda e identificación de nuevos compuestos cabeza de serie capaces de modular la actividad funcional de una diana biológica.

ES 2 354 551 B1

DESCRIPCIÓN

Bibliotecas de *N*-(1-Fenil-2-oxo-3-piperidil)sulfonamidas para la identificación de actividad biológica y farmacológica.

5

El campo de la invención es la química médica. La invención hace referencia a bibliotecas de *N*-(1-Fenil-2-oxo-3-piperidil)sulfonamidas para la identificación de actividad biológica y farmacológica.

10 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.

20

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.

30

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.

35

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.

40

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.

45

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

50

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

Smallheer *et al.* (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(7), 2428-2433) describen una serie de sulfonamidolactamas útiles como inhibidores del Factor de coagulación Xa.

55

WO2004041776 (Bristol-Myers Squibb Company) describe ciertas sulfonilamino-valerolactamas que pueden ser utilizadas como inhibidoras de serina proteasas tipo tripsina, específicamente factor Xa.

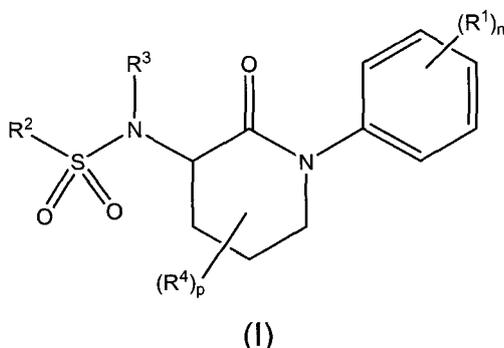
60

WO2002102380 (Bristol-Myers Squibb Pharma. Co.) revela carbociclos y heterociclos monocíclicos y bicíclicos activos como inhibidores del Factor Xa.

65

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):



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

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{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, arilo o Het; C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido con C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het; 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 forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

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

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo o arilo; arilo; Het; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por $-NR^{4a}R^{4b}$, donde 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 forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

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

p es uno, dos, tres o cuatro, independientemente de n;

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} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, y polihalo C_{1-6} alcoxi;

cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco o seis 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, 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} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{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 ser explora-

das biológica y farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos.

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 “polihaloC₁₋₆alquilo” como grupo o parte de un grupo, por ejemplo en polihaloC₁₋₆alcoxi, se define como C₁₋₆alquilo mono- o polihalo sustituido, en particular C₁₋₆alquilo 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 perfluoroC₁₋₆alquilo, que son grupos C₁₋₆alquilo 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 polihaloC₁₋₆alquilo, los átomos de halógeno pueden ser el mismo o diferente.

El término “C₁₋₄alquilo” 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; “C₁₋₆alquilo” abarca radicales C₁₋₄alquilo 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 C₁₋₆alquilo es de interés el C₁₋₄alquilo.

El término “C₂₋₆alqueno” 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 C₂₋₆alqueno el C₂₋₄alqueno.

C₃₋₇cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

C₁₋₆alcoxi significa C₁₋₆alquiloxi donde C₁₋₆alquilo 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) de esta invención, 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 esta 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 estereoquímicamente 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 mencionados anteriormente 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 estereoquímicamente 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 ésteres, 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 C₁₋₆alcoximetilo por ejemplo metoximetilo, ésteres de C₁₋₆alcanoiloximetilo por ejemplo ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C₃₋₈cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C₁₋₆alcoxycarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo 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 alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxycarbonilo (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 vía el grupo metileno de las posiciones 3- o 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.

5 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, etano-
10 dioico), 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.

15 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.

20 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.

25 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.

35 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.

40 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.

45 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:

50 R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alcoxi, arilo, Het;

55 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, arilo o Het; C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido con C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het; 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;

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

R^4 es hidrógeno;

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

65 p es uno;

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} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, y polihalo C_{1-6} alcoxi;

5 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} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alcoxi, y C_{3-7} cicloalquilo.

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:

- 15 R^1 es hidrógeno y C_{1-6} alquilo;
- 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, arilo o *Het*; arilo y *Het*;
- 20 R^3 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo y carboxilo;
- R^4 es hidrógeno;
- 25 n es uno o dos;
- p es uno;

30 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} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, y polihalo C_{1-6} alcoxi;

35 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} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alcoxi, y C_{3-7} cicloalquilo.

Otra 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:

- 45 R^1 es hidrógeno;
- R^2 es C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido con arilo o *Het*; arilo; o *Het*;
- 50 R^3 es hidrógeno;
- R^4 es hidrógeno;
- n es uno o dos;
- 55 p es uno;

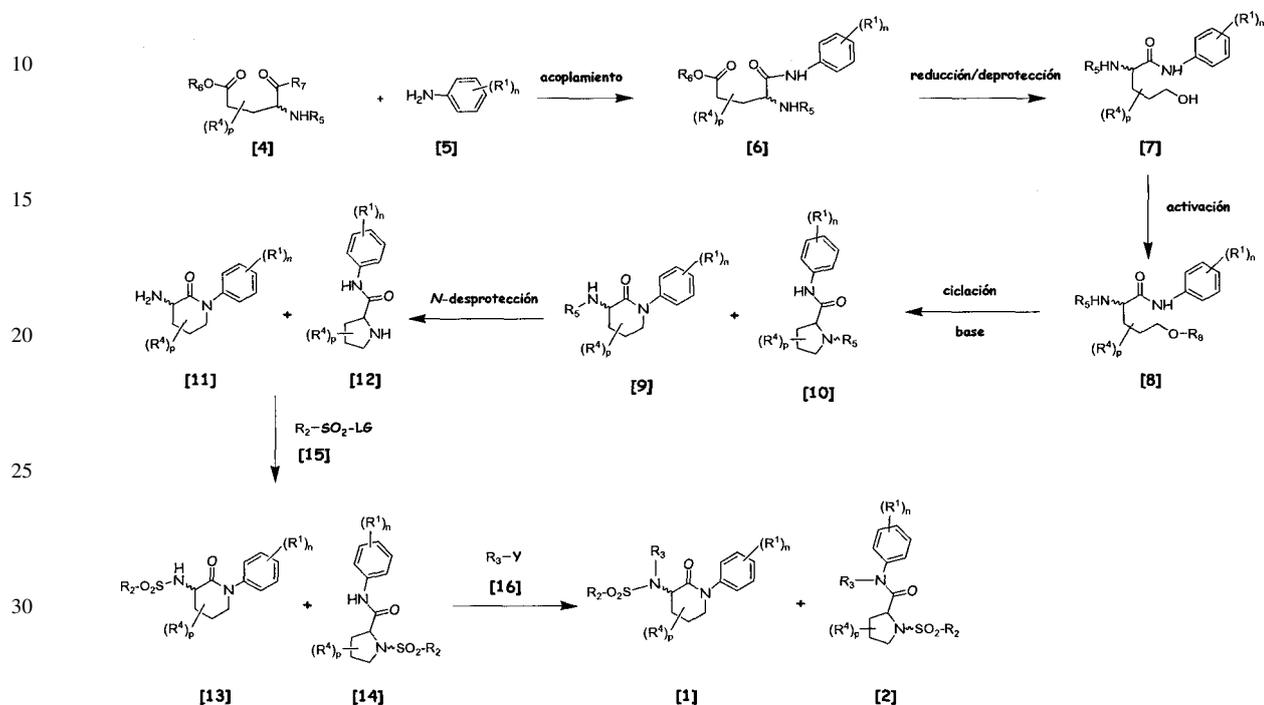
60 cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, y polihalo C_{1-6} alquilo;

65 cada *Het* como un grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico de 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 o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo y polihalo C_{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 pu-

ros 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, 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 $-10^{\circ}C$ y $40^{\circ}C$, más preferiblemente entre $0^{\circ}C$ y $25^{\circ}C$. El compuesto de fórmula [4] comprende un grupo $-CO-R_7$ en la forma de un derivado carboxílico activado, como por ejemplo, cloruros de ácido, anhídridos o ésteres 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 dicitclohexilcarbodiimida (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 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 $-10^{\circ}C$ y $25^{\circ}C$, más preferiblemente entre $0^{\circ}C$ y $10^{\circ}C$.

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 trifluorometanosulfonilos, en presencia de una base orgánica alifática o aromática, como por ejemplo piridina, imidazol o trietilamina. En un caso particular, el grupo R_8 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 $-10^{\circ}C$ y $40^{\circ}C$ y más preferiblemente entre $0^{\circ}C$ y $25^{\circ}C$.

El tratamiento del compuesto [8] bajo condiciones de ciclación 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, *tert*-butóxido de potasio o diisopropilamido de litio, a una temperatura preferiblemente entre $-78^{\circ}C$ y $60^{\circ}C$, más preferiblemente entre $-40^{\circ}C$ y $0^{\circ}C$. 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 *tert*-butoxicarbonilo y el agente desprotector es ácido trifluoroacético en un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo,

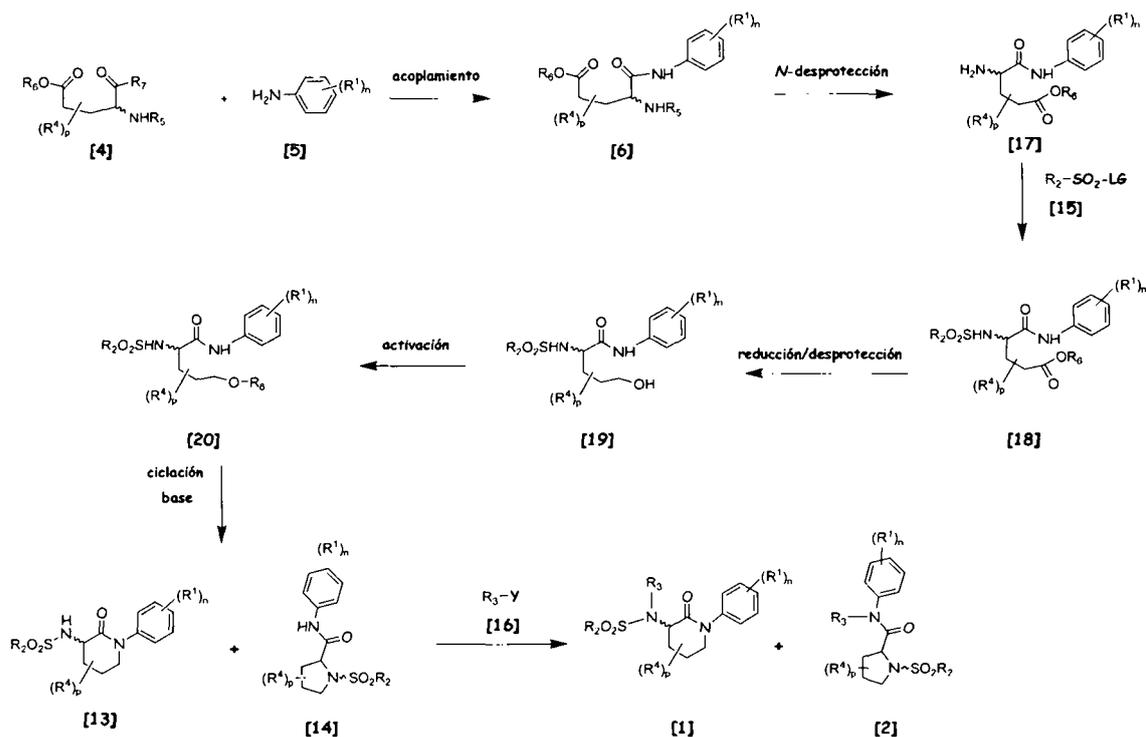
a una concentración de ácido trifluoroacético preferiblemente entre 5% y 90%, más preferiblemente entre 15% y 70%, a una temperatura preferiblemente entre 0°C y 45°C, más preferiblemente entre 10°C y 30°C.

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 0°C y 40°C, más preferiblemente entre 10°C y 25°C.

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 -78°C y 60°C, más preferiblemente -78°C y 25°C.

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 -10°C y 40°C, más preferiblemente entre 0°C y 25°C. El compuesto de fórmula [4] comprende un grupo $-CO-R_7$ en la forma de un derivado carboxílico activado, como por ejemplo, cloruros de ácido, anhídridos o ésteres 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 dicitohexilcarbodiimida (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 *tert*-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 0°C y 45°C, más preferiblemente entre 10°C y 30°C.

La reacción de acoplamiento de [17] con compuestos de fórmula R₂-SO₂-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 0°C y 40°C, más preferiblemente entre 10°C y 25°C.

La correspondiente reacción de reducción o desprotección del compuesto [18] rinde el alcohol de fórmula [17]. 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 NaBH₄ o Ca(BH₄)₂ en un disolvente polar prótico, como por ejemplo etanol o 2-propanol a una temperatura preferiblemente entre -10°C y 25°C, más preferiblemente entre 0°C y 10°C.

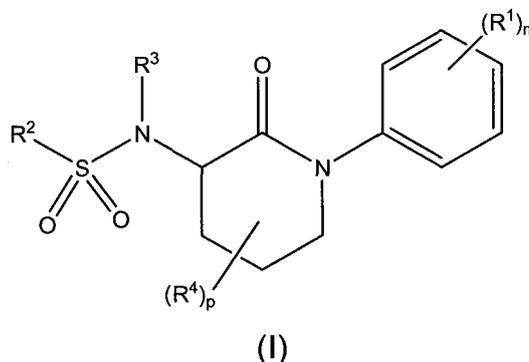
La activación del compuesto [19] para formar el compuesto [20] tiene lugar mediante haluros de sulfonilo, preferiblemente haluros de *p*-toluensulfonilo, haluros de metanosulfonilo o haluros de trifluorometanosulfonilo, en presencia de una base orgánica alifática o aromática, como por ejemplo piridina, 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 -10°C y 40°C y más preferiblemente entre 0°C y 25°C.

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, *tert*-butóxido de potasio o diisopropilamido de litio, a una temperatura preferiblemente entre -78°C y 60°C, más preferiblemente entre -40°C y 0°C. 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 R₃-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 -78°C y 60°C, más preferiblemente -78°C y 25°C.

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.

Las bibliotecas de compuestos de la presente invención pueden por consiguiente ser utilizada para ser exploradas biológica y farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos. Dicho uso comprende las bibliotecas de compuestos de fórmula (I),



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

R¹ es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, arilo, Het;

R² es C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het; C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het; arilo; Het; o -NR^{4a}R^{4b}, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por Het, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo o arilo; arilo; Het; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por -NR^{4a}R^{4b}, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

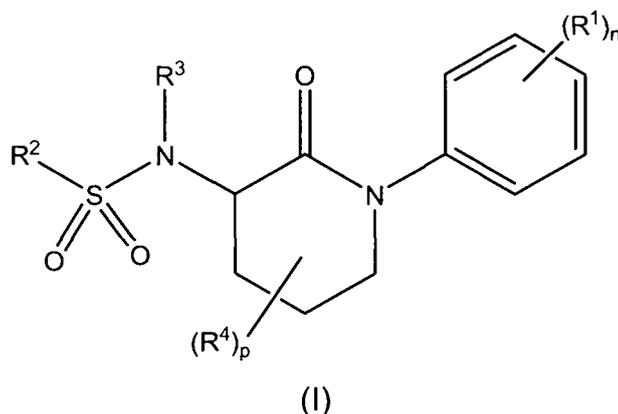
n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

p es uno, dos, tres o cuatro, independientemente de n;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, y C₃₋₇cicloalquilo.

La presente invención comprende el uso de las bibliotecas de los compuestos de fórmula (I) y de sus sales y de sus estereoisómeros para ser exploradas biológica o farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos



donde

R¹ es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, arilo, Het;

R² es C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het; C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het; arilo; Het; o -NR^{4a}R^{4b}, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het;

R⁴ es hidrógeno,

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

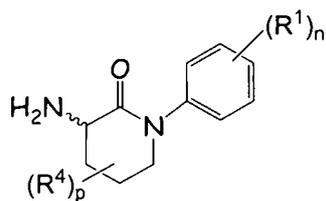
p es uno;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihalo C₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, y C₃₋₇cicloalquilo.

Del mismo modo, una parte de la presente invención hace referencia al proceso de preparación de las bibliotecas de compuesto de fórmula (I) tal y como se indica aquí, dicho proceso incluye:

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



(II)



(III),

y

b) opcionalmente, en un medio adecuado continuar la reacción del producto del paso a) con R₃-Y; donde

R₁, R₂, R₃, R₄, m y p 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, tetrahydrofurano o dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre 0°C y 40°C, más preferiblemente entre 0°C y 25°C.

El medio adecuado de la reacción en el paso b) es en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico o diisopropilamido de litio, a una temperatura preferiblemente entre -78°C y 60°C, más preferiblemente entre -78°C y 25°C. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahydrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

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

El término "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.

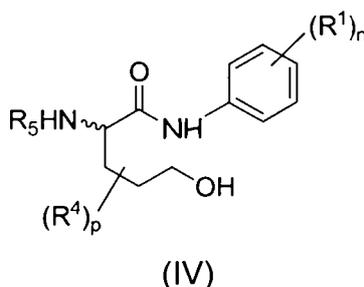
Los compuestos de fórmula (I) que conforman las bibliotecas se pueden interconvertir entre ellos siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidos. Por ejemplo, grupos amino pueden ser *N*-alquilados, grupos nitro reducidos a grupos amino, átomos de halógeno pueden ser intercambiados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

5 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,
10 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. *tert*-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
15 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
20 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.

35 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:



donde

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

60 R^4 es hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo o arilo; Het; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por $-NR^{4a}R^{4b}$, donde 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 forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

65

R₅ es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo.

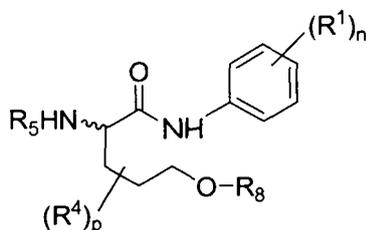
n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

p es uno, dos, tres o cuatro, independientemente de n.

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 fórmula (I).

La presente invención hace referencia además al uso de una biblioteca de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (IV), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para ser explorada biológica o farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos.

Una 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

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi, arilo, Het;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por Het, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo o arilo; arilo; Het; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por -NR^{4a}R^{4b}, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R₅ es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo;

R₇ es un grupo activante de hidroxilo, preferiblemente en forma de éster sulfonato, más preferiblemente *para*-toluensulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo.

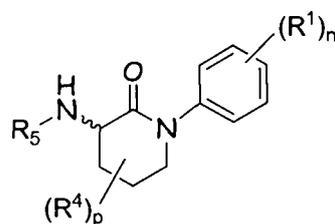
n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

p es uno, dos, tres o cuatro, independientemente de n.

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 fórmula (I).

La presente invención hace referencia además al uso de una biblioteca de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (V), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para ser explorada biológica o farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos.

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, para su uso como intermediarios en la preparación de las bibliotecas de compuestos de fórmula (I), donde se cumplen una o más de las siguientes condiciones:



(VI)

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquil-carbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, y polihalo C_{1-6} alcoxi, arilo, Het;

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het, C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo o arilo; arilo; Het; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por $-NR^{4a}R^{4b}$, donde 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 forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

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;

p es uno, dos, tres o cuatro, independientemente de n.

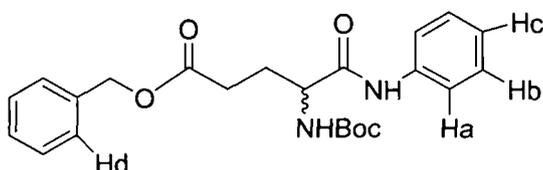
La invención además hace referencia a los compuestos de fórmula (VI) *per se*, los N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para su uso como intermediarios en la preparación de las bibliotecas de compuestos de fórmula (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 disolución de Boc-*L*-glutamato de 5-bencilo [4a] (41 g, 122 mmol) en 45 ml de DCM anhidro (Diclorometano anhidro) a 0°C, se adicionó gota a gota durante 15 minutos una disolución de DCC (30.1 g, 146 mmol) en DCM anhidro (45 ml). 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 0°C. 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.

$^1\text{H-NMR}$ (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, $5\times\text{H}_d$), 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, $\text{CH}_2\text{CHNHBoc}$), 2.60-2.52 (mc, 1H, $1\times\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$), 2.46-2.38 (mc, 1H, $1\times\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$), 2.21-2.12 (mc, 1H, $1\times\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$), 1.99-1.90 (mc, 1H, $1\times\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$), 1.40 (s, 9H, $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

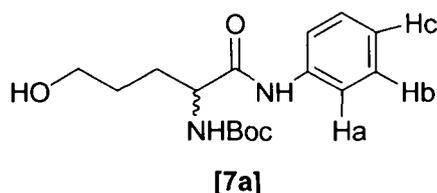
MS: Modo positivo $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 435$.

MS: Modo negativo $[\text{M} + 2 \text{H}_2\text{O} - \text{H}]^- = 447$.

CAS nr: [126349-57-3]

Ejemplo 2

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



Sobre una suspensión de de NaBH_4 (12.5 g, 342 mmol) en 200 ml de etanol (EtOH) a 0°C se añadió CaCl_2 molido (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 0°C 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%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ : 8.85 (br, 1H, CONHPh), 7.50 (dd, 2H, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, $2\times\text{H}_a$), 7.27 (dd, 2H, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=7.8$ Hz, $2\times\text{H}_b$), 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, $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

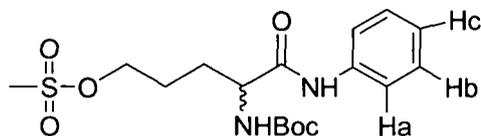
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ : 170.6 (CONHPh), 156.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 137.7 (NHCO_2), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}_b$), 124.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}_c$), 119.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}_a$), 62.4 (CH_2OH), 54.6 (CHNHBoc), 30.1 (CH_2CH_2), 28.3 ($\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.0 (CH_2CH_2) ppm.

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

MS: Modo negativo $[\text{M} - \text{H}]^- = 307$.

Ejemplo 3

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



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 0°C . Posteriormente a 0°C 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 0°C , rindiendo 1.12 g (91%) de producto esperado.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

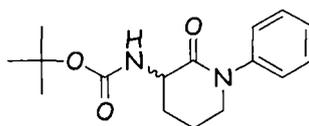
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.03, 156.15, 137.63, 128.93, 124.41, 119.83, 69.18, 53.67, 37.46, 28.84, 28.28, 25.34 ppm.

MS: Modo positivo $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 409$.

MS: Modo negativo $[\text{M} + 2\text{H}_2\text{O} - \text{H}]^- = 421$.

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 tetrahydrofurano (THF) anhidro (5 ml) se adicionó a 0°C una disolución de diisopropilamido de litio (LDA) en THF anhidro (1.04 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 2.5h, 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 a 50/50 como eluyente. Se obtuvieron 0.09 g (60%) del producto esperado [9a] y 0.06 g (40%) del subproducto [10a].

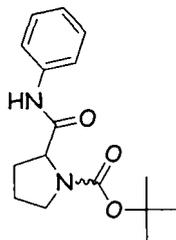
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 2H_{Ar}), 7.25 (m, 3H_{Ar}), 5.5 (br, 1H, NHBoc), 4.26 (m, 1H, CHNHBoc), 3.71 (m, 2H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.61 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.04 (m, 2H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.71 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.46 (s, 9H, ^tBu) 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 , ^tBu), 51.90 ($-\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 50.14 ($-\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 28.36 (CH_3 , ^tBu), 27.39 ($-\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 21.14 ppm ($-\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

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

Ejemplo 5

Preparación del intermedio [10a]: 2-(Fenilcarbamoyl)-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 ml) se adicionó una disolución de *terc*-butoxido de potasio ($^t\text{BuOK}$) (0.070 g, 0.65 mmol) en THF anhidro. La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C , y se mantuvo en agitación durante 1h, 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].

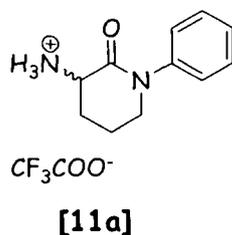
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.5 (br, NHPhe), 7.51 (dd, $J_1=8.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 2H_{Ar}), 7.31 (t, $J=7.8$ Hz, 2H_{Ar}), 7.08 (t, $J=7.2$ Hz, 1H_{Ar}), 4.4 (br, 1H, CH), 3.4 (br, 2H, CH_2), 1.93 (m, 2H, CH_2), 1.49 (s, 9H, ^tBu), 1.49 (s, 2H, CH_2) ppm.

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

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

Ejemplo 6

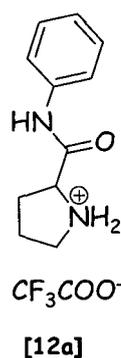
5 Preparación del intermedio [11a]



20 A una disolución 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 eter (iPr_2O). El sólido resultante se utilizó sin ningún otro tratamiento de purificación.

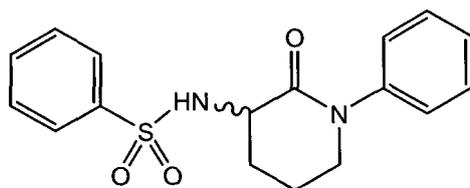
Ejemplo 7

25 Preparación del intermedio [12a]



45 A una disolución 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 la sal orgánica [12a], que se precipitó usando iPr_2O . El sólido resultante se utilizó sin ningún otro tratamiento de purificación.

Ejemplo 8

Preparación de *N*-(1-Fenil-2-oxo-3-piperidil)bencenosulfonamida

65 Bajo condiciones de atmósfera inerte, sobre una disolución a $0^\circ C$ del compuesto [11a] (0.093 g, 0.29 mmol) en 1 ml de DMF anhidra se adicionó NEt_3 anhidra (0.15 ml, 1.04 mmol). Después de agitar la mezcla durante 5 minutos, se añadió a $0^\circ C$ $PhSO_2Cl$ (0.06 ml, 0.44 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. Posteriormente, el disolvente se evaporó a sequedad y el crudo se purificó cromatográficamente sobre SiO_2 usando Hexano/ $AcOEt$ 50/50 como eluyente. Se obtuvieron 0.057 g (63%) del producto deseado.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 2H_{Ar}), 7.6-7.48 (m, 3H_{Ar}), 7.37 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 2H_{Ar}), 7.26 (tt, $J_1=8.1$ Hz, $J_2= \sim 1$ Hz, 1H_{Ar}), 7.16 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H_{Ar}), ~ 6 (s, 1H, NHSO₂), 3.8-3.54 (mc, 3H, 1 x CHCH₂CH₂CH₂-N + 2 x CHCH₂CH₂CH₂-N), 2.61 (m, 1H, -CHCH₂CH₂CH₂-N), 2.1-1.8 (mc, 3H, 1 x CHCH₂CH₂CH₂-N + 2 x -CHCH₂CH₂CH₂-N) ppm.

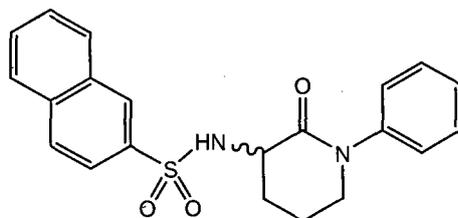
5

MS: Modo positivo [M+H]⁺ = 331, [M+Na]⁺ = 353.

Ejemplo 9

10 Preparación de *N*-(1-Fenil-2-oxo-3-piperidil)-2-naftalenosulfonamida

15



20

Si siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 8, el correspondiente compuesto se obtuvo como un sólido blanco, con un 62% de rendimiento.

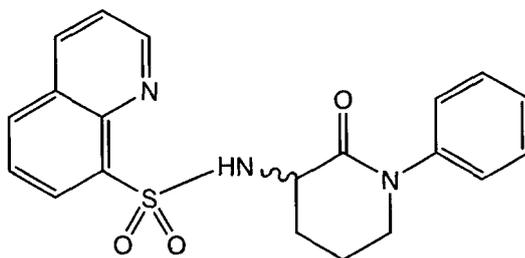
25

MS: Modo positivo [M+H]⁺ = 380, [M+Na]⁺ = 403.

Ejemplo 10

30 Preparación de *N*-(1-Fenil-2-oxo-3-piperidil)-8-quinolinasulfonamida

35



40

Si siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 8, el correspondiente compuesto se obtuvo como un sólido blanco, con un 63% de rendimiento.

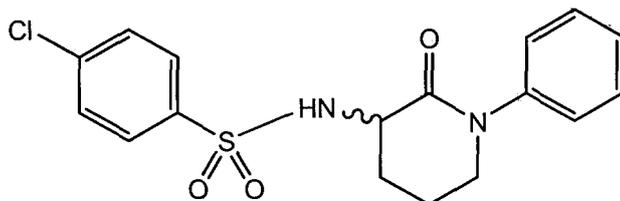
45

MS: Modo positivo [M+H]⁺ = 382, [M+Na]⁺ = 404.

Ejemplo 11

50 Preparación de 4-Cloro-*N*-(1-fenil-2-oxo-3-piperidil)bencenosulfonamida

55



60

Si siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 8, el correspondiente compuesto se obtuvo como un aceite grisáceo, con un 90% de rendimiento.

65

MS: Modo positivo [M+H]⁺ = 365, [M+Na]⁺ = 387.

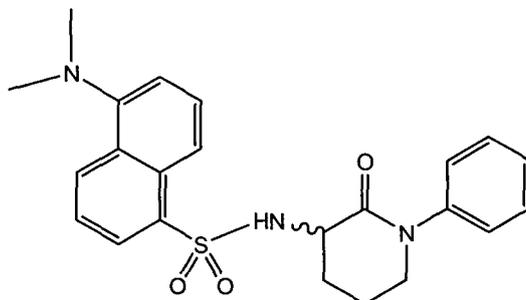
Ejemplo 12

Preparación de 5-(Dimetilamino)-*N*-(1-fenil-2-oxo-3-piperidil)-1-naftalenosulfonamida

5

10

15



20

Siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 8, el correspondiente compuesto se obtuvo como un aceite amarillento, con un 80% de rendimiento.

25

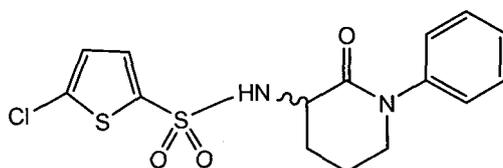
MS: Modo positivo $[M+H]^+ = 424$, $[M+Na]^+ = 446$.

Ejemplo 13

Preparación de 5-Cloro-*N*-(1-fenil-2-oxo-3-piperidil)-2-tiofenosulfonamida

30

35



40

Siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 8, el correspondiente compuesto se obtuvo como un aceite blanquecino, con un 80% de rendimiento.

45

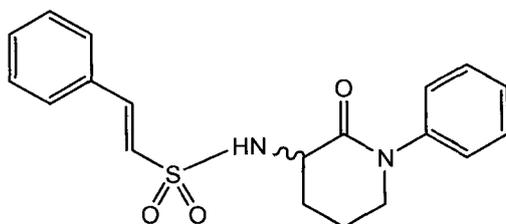
MS: Modo positivo $[M+H]^+ = 371$, $[M+Na]^+ = 393$.

Ejemplo 14

Preparación de (*E*)-2-Fenil-*N*-(1-fenil-2-oxo-3-piperidil)etenosulfonamida

50

55



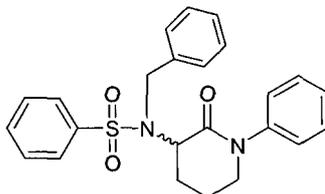
60

Siguiendo un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 8, el correspondiente compuesto se obtuvo como un sólido blanco, con un 71% de rendimiento.

65

MS: Modo positivo $[M+H]^+ = 357$, $[M+Na]^+ = 379$.

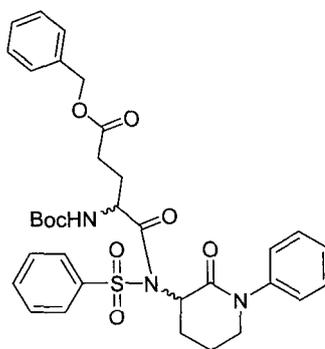
Ejemplo 15

Preparación de *N*-Bencil-*N'*-(1-fenil-2-oxo-3-piperidil)bencenosulfonamida

Bajo atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de NaH (2.5 mg, 0.05 mmol) en 0.10 ml de DMF anhidra a 0°C se adicionó una disolución del Ejemplo 8 (0.02 g, 0.05 mmol) en 0.20 ml de DMF anhidra. Pasadas 1.5 h a 0°C, se adicionó bromuro de bencilo (7 μ l, 0.05 mmol) a la mezcla de reacción. Pasadas 2 h en agitación, el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo se purificó cromatográficamente sobre SiO₂ usando Hexano/AcOEt 50/50 como eluyente. Se obtuvieron 0.016 g (71%, pureza 92%) del producto esperado.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 2H_{Ar}), 7.6-7.48 (m, 3H_{Ar}), 7.37 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 4H_{Ar}), 7.26 (tt, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=\sim 1$ Hz, 2H_{Ar}), 7.16 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 4H_{Ar}), 4.42 (sa, 2H, CH₂Ph), 3.8-3.54 (mc, 3H, 1 x CHCH₂CH₂CH₂-N + 2 x CHCH₂CH₂CH₂-N), 2.61 (m, 1H, -CHCH₂CH₂CH₂-N), 2.1-1.8 (mc, 3H, 1 x CHCH₂CH₂CH₂-N + 2 x -CHCH₂CH₂CH₂-N) ppm.

Ejemplo 16

Preparación de 4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-5-[*N'*-(1-fenil-2-oxo-3-piperidil)fenilsulfonilamido]-5-oxopentanoato de bencilo

Etapas 1: Bajo atmósfera inerte, a una suspensión a 0°C de NaH (3 mg, 0.07 mmol) en 0.10 ml de DMF anhidra se adicionó una disolución del Ejemplo 8 (0.022 g, 0.06 mmol) en 0.20 ml de DMF anhidra. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1.5 h.

Etapas 2: Paralelamente, bajo condiciones de atmósfera inerte, se adicionó *N,N'*-Diisopropilcarbodiimida (12 μ l, 0.08 mmol) a una disolución del éster 5-bencílico del ácido Boc-*L*-Glutámico (0.022 g, 0.065 mmol) en 0.20 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. La temperatura se mantuvo durante 1.5 h.

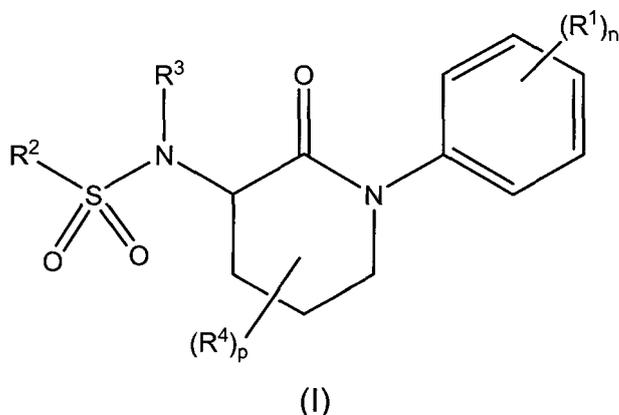
Etapas 3: Pasadas 1.5 h, la mezcla obtenida en la etapa 1 se adicionó a temperatura ambiente a la mezcla obtenida en la etapa 2, y se mantuvo la agitación durante 6 h, a partir de las cuales el disolvente se evaporó a sequedad.

El crudo obtenido se purificó cromatográficamente sobre Al₂O₃ usando Hexano/AcOEt 25/75 como eluyente, y rindiendo 0.025 g (60%, pureza 93%) del producto esperado.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 2H_{Ar}), 7.6-7.48 (m, 3H_{Ar}), 7.37 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 2H_{Ar}), 7.26 (tt, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=\sim 1$ Hz, 1H_{Ar}), ~ 7.20 (mc, 7H, 7 x H_{Ar}), 5.35 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, CHNHBoc), 5.04 (d, 2H, $J=2.6$ Hz, BnOCH₂), 4.26 (sa, 1H, CH₂CHNHBoc), 3.8-3.54 (mc, 3H, 1 x CHCH₂CH₂CH₂-N + 2 x CHCH₂CH₂CH₂-N), 2.2-1.8 (mc, 8H), 1.40 (s, 9H, NHCO₂C(CH₃)₃) ppm.

REIVINDICACIONES

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



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

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{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, arilo o Het; C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido con C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het; 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 hidrógeno, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con arilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con Het;

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo o arilo; arilo; Het; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por $-NR^{4a}R^{4b}$, donde 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 forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

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

p es uno, dos, tres o cuatro, independientemente de n ;

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} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, y polihalo C_{1-6} alcoxi;

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} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alcoxi, y C_{3-7} cicloalquilo.

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

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

R² es C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het; C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het; arilo; Het; o -NR^{4a}R^{4b}, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het;

R⁴ es hidrógeno;

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

p es uno;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihalo C₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, y C₃₋₇cicloalquilo.

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

R¹ es hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

R² es C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het; C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het; arilo y Het;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo y carboxilo;

R⁴ es hidrógeno;

n es uno o dos;

p es uno;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihalo C₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, y C₃₋₇cicloalquilo.

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

R¹ es hidrógeno;

R² es C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con arilo o Het; arilo; o Het;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

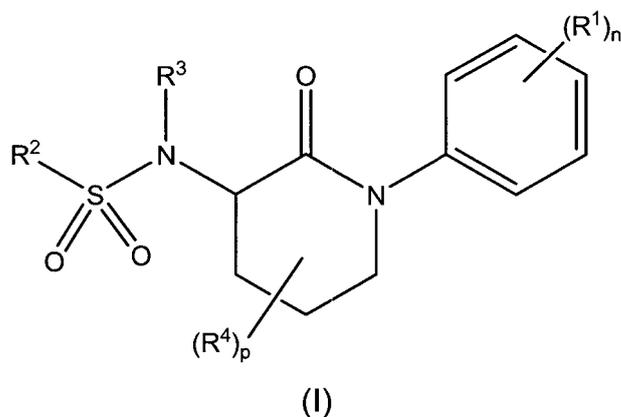
n es uno o dos;

p es uno;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, y polihaloC₁₋₆alquilo;

cada *Het* como un grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico de 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 o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo y polihaloC₁₋₆alquilo.

5. Uso de una biblioteca de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (I) y de sus sales y de sus estereoisómeros, para ser explorada biológica o farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos



donde

R¹ es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, arilo, Het;

R² es C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het; C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het; arilo; Het; o -NR^{4a}R^{4b}, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con Het;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por Het, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo o arilo; arilo; Het; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por -NR^{4a}R^{4b}, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

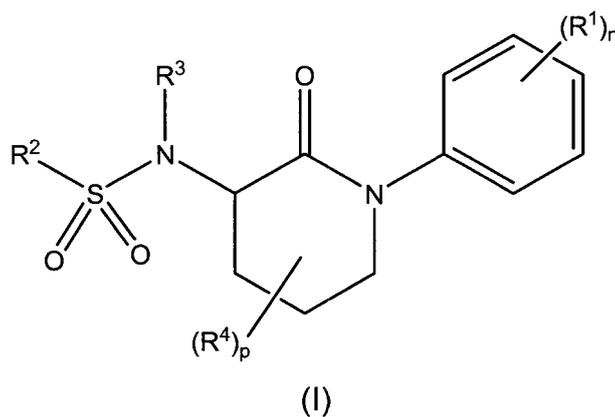
n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

p es uno, dos, tres o cuatro, independientemente de n;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, y C₃₋₇cicloalquilo.

6. Uso de una biblioteca de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (I) y de sus sales y de sus estereoisómeros, para ser explorada biológica o farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos



donde

R¹ es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, arilo, *Het*;

R² es C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o *Het*; C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con C₃₋₇cicloalquilo, arilo o *Het*; arilo; *Het*; o -NR^{4a}R^{4b}, en los que R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R³ es hidrógeno, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con arilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con *Het*;

R⁴ es hidrógeno,

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

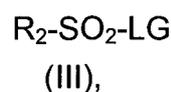
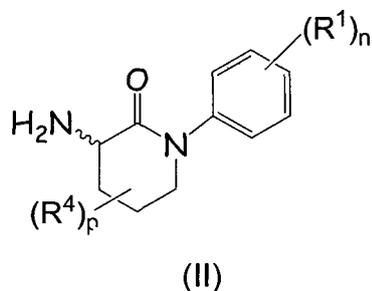
p es uno;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi;

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, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, y C₃₋₇cicloalquilo.

7. 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 1-6, dicho proceso comprende

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



20 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 0°C y 40°C, más preferiblemente entre 0°C y 25°C;

y

30 b) opcionalmente, en un medio adecuado, siendo dicho medio adecuado en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico o diisopropilamido de litio, a una temperatura preferiblemente entre -78°C y 60°C, más preferiblemente entre -78°C y 25°C, continuar la reacción del producto del paso a) con R_3-Y ; donde

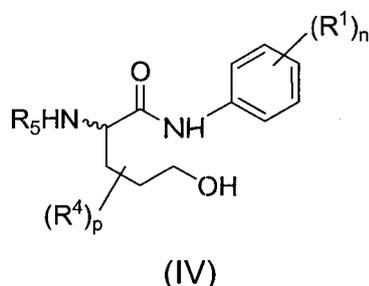
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n y p tienen la misma definición de lo dispuesto en cualquiera de las reivindicaciones 1-6;

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

40 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;

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

8. Un compuesto de fórmula (IV)



y las sales y estereoisómeros del mismo, en los que

65 R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquil-carbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, y polihalo C_{1-6} alcoxi, arilo o Het;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por Het, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo o arilo; arilo; Het; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por -NR^{4a}R^{4b}, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R₅ es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo.

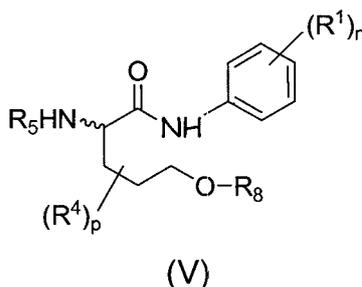
n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

p es uno, dos, tres o cuatro, independientemente de n.

9. 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).

10. Uso de una biblioteca de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (IV), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para ser explorada biológica o farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos.

11. Un compuesto de fórmula (V)



y las sales y estereoisómeros del mismo, en los que

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, y polihaloC₁₋₆alcoxi, arilo, Het;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo o C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, amino, mono- o diC₁₋₆alquilamino, azido, mercapto, polihaloC₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por Het, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido por C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo, arilo o Het, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido por C₃₋₇cicloalquilo o arilo; arilo; Het; C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por -NR^{4a}R^{4b}, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

R₅ es un grupo protector de aminas, preferiblemente carbamato, derivado de urea, amida, imida cíclica, alquilo, arilo, imina, enamina o heteroátomo;

R₈ es un grupo activante de hidroxilo, preferiblemente en forma de éster sulfonato, más preferiblemente *para*-toluensulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo.

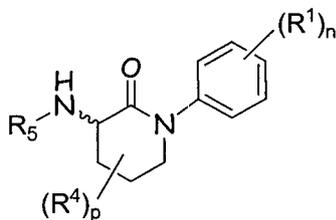
n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

p es uno, dos, tres o cuatro, independientemente de n.

12. 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).

13. Uso de una biblioteca de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (V), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para ser explorada biológica o farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos.

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} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, y polihalo C_{1-6} alcoxi, arilo, Het;

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o di C_{1-6} alquilamino, azido, mercapto, polihalo C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo, arilo o Het, C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo o arilo; arilo; Het; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por $-NR^{4a}R^{4b}$, donde 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 forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

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;

p es uno, dos, tres o cuatro, independientemente de n .

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).

16. Uso de una biblioteca de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es un compuesto de fórmula (VI), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para ser explorada biológica o farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200901555

②② Fecha de presentación de la solicitud: 01.07.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 20040006062 A1 (SMALLHEER, J.M. et al.) 08.01.2004, párrafos [0002],[0238],[0187]-[0188],[0352], esquema 1, compuestos 1e y 1f.	1-7
X	ES 2315932 T3 (BAYER HEALTHCARE AG.) 01.04.2009, página 2, líneas 5-7; página 16, ejemplo 5A.	14,16
X	WO 2004/022536 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED) 18.03.2004, página 1, líneas 8-12; página 7, fórmula I; páginas 88-91, compuestos 48-51.	14,16
X	PRADVA, Z. & RUDINGER, J. "Amino-acids and peptides. XIII. A synthesis of L-proline from L-glutamic acid". Collection Czechoslov Chemical Communications 1955, Volumen 20, páginas 1-8. Ver página 2, esquema, compuestos V y VII.	8,10,11,13

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
28.02.2011

Examinador
G. Esteban García

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D211/76 (01.01.2006)

C07C237/04 (01.01.2006)

A61K31/451 (01.01.2006)

A61K31/167 (01.01.2006)

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,HCAPLUS,MEDLINE,BIOSIS,XPESP,NPL,EMBASE,CHEMSPIDER

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.02.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 3-6,9,10,12,13,15	SI
	Reivindicaciones 1,2,7,8,11,14,16	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 9,12,15	SI
	Reivindicaciones 1-8,10,11,13,14,16	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 se publica.

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	US 20040006062 A1	08.01.2004
D02	ES 2315932 T3	01.04.2009
D03	WO 2004/022536 A1	18.03.2004
D04	PRADVA, Z. & RUDINGER, J. Collection Czechoslov Chemical Communications 1955, Vol. 20, pp. 1-8	1955

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

El objeto de la invención es una biblioteca de compuestos donde cada miembro de la biblioteca es una sulfonamida de fórmula (I), el uso de dicho compuesto (I) en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos y un procedimiento para la preparación del compuesto (I); los compuestos de fórmulas (IV), (V) y (VI), su uso como intermedios en la preparación de las bibliotecas de compuestos de fórmula (I) y el uso de una biblioteca de dichos compuestos de fórmulas (IV), (V) y (VI) para la identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos.

Novedad (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes):

El documento D01 divulga una serie de sulfonilaminovalerolactamas y diversos derivados de las mismas, que son inhibidores de proteasas, así como las composiciones farmacéuticas que las comprenden y su uso como agentes anticoagulantes para el tratamiento de trastornos tromboembólicos (ver párrafo [0002]). Entre estos derivados se encuentran los compuestos N-fenil, N-piridil y N-ciclohexil sustituidos (ver párrafo [0238]), en el que G es un grupo aromático (arilo o heterocíclico) y G₁ es H ó alquilo C₁-C₆ (ver párrafos [0187]-[0188]), que solapan con la fórmula general (I) de la invención (ver también los compuestos concretos [0246]-[0300]).

Estos compuestos se sintetizan por reacción de la correspondiente amina **1d** (equivalente al compuesto **II** de la invención) con el cloruro de sulfonilo apropiado GSO₂Cl (compuesto III de la invención), que da lugar a la sulfonamida **1e** (compuesto I de la invención en el que R₃ es H), que puede ser posteriormente derivatizado por alquilación del N de la sulfonamida, vía tratamiento con un bromuro de alquilo en medio básico, obteniéndose así las sulfonamidas **1f** (compuesto II de la invención, siendo R₃ un grupo alquilo) (ver párrafo [0352], esquema 1).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1**, **2** y **7** no son nuevos respecto a lo divulgado en el documento D01.

El documento D02 divulga una serie de amidas del ácido pirazindicarboxílico y su uso para impedir la coagulación de la sangre y para la preparación de medicamentos para el tratamiento y profilaxis de enfermedades tromboembólicas (ver página 2, líneas 5-7). Entre los compuestos utilizados como intermedios se encuentra el [1-(4-aminofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo, que se engloba dentro de la fórmula general (VI) de la invención (donde R₁ es NH₂, n es 1, R₄ es H y R₅ es *t*-butoxicarbonilo; ver página 16, ejemplo 5A).

En consecuencia, se considera que el objeto de la reivindicación **14** no es nuevo con respecto a lo divulgado en el documento D02.

El documento D03 divulga compuestos heterocíclicos de fórmula general (I) con actividad como inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4 (PDE4) y las composiciones farmacéuticas que los contienen (ver página 1, líneas 8-12; página 7, fórmula I). En concreto, en el documento se encuentran los compuestos **48-51**, que se engloban dentro de la fórmula general (VI) de la invención, siendo R₁ y R₄ hidrógeno y R₅ un grupo protector de aminas derivado de bencilcarbonilo (R₅ es 3-ciclopentiloxi-4-metoxifenilcarboxilo en **48**; 3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenilcarboxilo en **49**; 3-ciclopropilmetiloxi-4-difluorometoxifenilcarboxilo en **50**; 3,4-di(difluorometoxifenilcarboxilo en **51**; ver páginas 88-91). El documento divulga además el compuesto **27**, como intermedio para la preparación de **I**, que es exactamente el compuesto **9a** de la solicitud, también responde a la fórmula VI de la invención, siendo R₅ en este caso *t*-butoxicarbonilo (ver página 30, esquema 6).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicación **14** no presenta novedad según lo divulgado en el documento D03.

El documento D04 divulga la N-*p*-toluensulfonil- δ -hidroxi-L- α -aminovaleránilida (**V**), que se corresponde con la fórmula general (**IV**) de la invención (R_1 y R_4 son H; R_5 es *p*-toluensulfonilo), y el correspondiente *p*-toluensulfoniloxiderivado de ésta (**VII**), que se engloba en la fórmula general (**V**) de la invención (R_1 y R_4 son H; R_5 y R_8 son *p*-toluensulfonilo), como intermedios en la síntesis de L-prolina (ver página 2, esquema).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **8** y **11** no es nuevo según lo divulgado en el documento D04.

Por otro lado, las reivindicaciones **5** y **6** se refieren al uso de una biblioteca de compuestos de fórmula (**I**) para la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos.

Esta aplicación no aparece explícitamente divulgada en ninguno de los documentos citados D01-D04. Sin embargo, el documento D01 divulga la actividad farmacológica de determinados compuestos que se incluyen en la fórmula general de la invención. Además, es de sobra conocido por el experto en la materia que el 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, y a través de ensayos biológicos.

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **5** y **6** no presenta novedad según lo divulgado en el documento D01.

Del mismo modo, las reivindicaciones **10**, **13** y **16** se refieren al uso de una biblioteca de compuestos de fórmula (**VI**), (**V**) y (**VI**), respectivamente, para la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos.

Siguiendo el razonamiento anterior, se considera que el objeto de las reivindicaciones **10** y **13** no es nuevo según lo divulgado en el documento D04, que recoge los compuestos **IV** y **V**.

Igualmente, el objeto de la reivindicación **16** no presenta novedad a la luz de lo divulgado en cualquiera de los documentos D02 y D03, tomados por separado, que recogen el compuesto **VI**.

Actividad inventiva (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes):

Las reivindicaciones dependientes **3** y **4** se refieren a una biblioteca de compuestos de fórmula general (**I**) en los que el sustituyente R_1 del anillo bencénico es hidrógeno y C_{1-6} alquilo. Aunque el documento D01 no divulga explícitamente ningún compuesto de fórmula (**I**) con dichos sustituyentes, se considera que la elección de los mismos no implica actividad inventiva, al tratarse de una selección arbitraria que el experto en la materia realizaría entre todas las posibles, más aún teniendo en cuenta que se trata de un radical que no afecta a los grupos funcionales de la estructura.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **3** y **4** no tiene actividad inventiva con respecto a lo divulgado en el documento D01.

Sin embargo, no se ha encontrado en el estado de la técnica divulgación ni evidencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia el objeto de las reivindicaciones **9**, **12** y **15**, que se refieren al uso de un compuesto de fórmula (**IV**), (**V**) y (**VI**), respectivamente, como intermedio en la preparación de una biblioteca de compuestos de fórmula (**I**).

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **9**, **12** y **15** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.