

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 546**

51 Int. Cl.:
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 5/48 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07803154 .9**
96 Fecha de presentación: **03.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2066636**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE 5-FENIL-NICOTINAMIDA.**

30 Prioridad:
14.09.2006 EP 06120672

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.01.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**HEBEISEN, Paul y
ROEVER, Stephan**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 372 546 T3

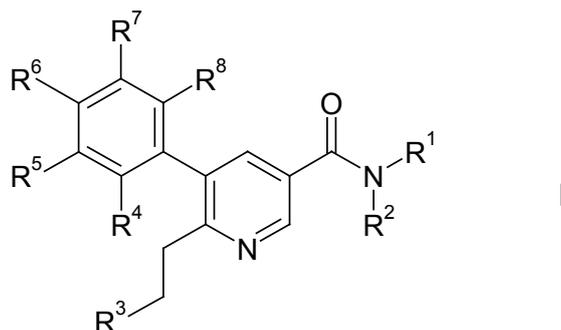
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-fenil-nicotinamida

La presente invención, se refiere a nuevos derivados de la 5-fenil-nicotinamida, a su fabricación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención, son de utilidad en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de CB1.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general de conformidad con la reivindicación 1



10 en donde,

R^1 , se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilo, el cual se encuentra no sustituido o sustituido por hidroxilo o alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, hidroxihalógenoalquilo inferior, $-CH_2-CR^9R^{10}$ -cicloalquilo, y $CR^{11}R^{12}-COOR^{13}$;

R^9 , es hidrógeno o alquilo inferior

15 R^{10} , es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi inferior;

R^{11} y R^{12} , independientemente uno de otro, son hidrógeno o alquilo inferior;

R^{13} , es alquilo inferior;

R^2 , es hidrógeno;

R^3 , se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilo, cicloalquilo inferior, alcoxi inferior,

20 alcoxilquilo inferior, halógeno, halógenoalquilo inferior, fenilo, el cual se encuentra no sustituido o mono- ó di-sustituido, independientemente, por alquilo inferior o halógeno, fenilalquilo inferior, en donde, el fenilo, se encuentra no sustituido ó mono- ó disustituido, independientemente, por alquilo inferior o halógeno, heteroalquilo, el cual se encuentra no sustituido o mono- ó di-sustituido independientemente por alquilo inferior o halógeno, y heteroalquilo inferior, en donde, el grupo heteroalquilo, se encuentra

25 no sustituido o mono- ó di-sustituido independientemente por alquilo inferior o halógeno;

R^4 y R^8 son, de una forma independiente entre sí, hidrógeno o halógeno;

R^5 y R^7 , de una forma independiente entre sí, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, halógenoalquilo inferior, halógenoalcoxi inferior y ciano;

R^6 , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, halógenoalquilo inferior,

30 halógenoalcoxi inferior y ciano;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Los compuestos de la fórmula 1 de la presente invención, son moduladores del receptor de CB1.

Se han aislado dos diferentes tipos de receptores de cannabinoides (CB₁ y CB₂) y, ambos, pertenecen a la subfamilia del receptor acoplado a la proteína G. Se han descrito también formas empalmadas alternativas de CB₁, CB_{1A} y CB_{1B}, pero se expresan únicamente a reducidos niveles, en los tejidos sometidos a tests de ensayo. (D. Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra; M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Biol. Chem. 270 (8) (1995) 3726 – 31; E. Ryberg, H.K. Vu, N. Larsson, T. Groblewski, S. Hjorth, T. Elebring, S. Sjörgren, P. J. Greasley, FEBS Lett. 579 (2005) 259 – 264). El receptor de CB₁, se encuentra principalmente localizado en el cerebro, y en una extensión inferior, en algunos órganos periféricos, mientras que el receptor CB₂, se encuentra predominantemente distribuido en la periferia, principalmente localizado en el bazo y células de sistema inmune (S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, Nature 365 (1993) 61 – 61). Así, por lo tanto, con objeto de evitar efectos laterales, se desea un compuesto CB₁-selectivo.

El Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), es el principal compuesto psicoactivo en el cáñamo indio (hachich) (Y. Gaoni, R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc., 86 (1964), cannabis sativa (marihuana), y tiene usos medicinales (R. Mechoulam (Ed.) en "Cannabinoids as therapeutic Agents", - Cannabinoides como agentes terapéuticos", 1986, páginas 1 – 20, CRC Press). El Δ^9 -THC, es un agonista del receptor de CB_{1/2}, no selectivo, y es obtenible, en los Estados Unidos de América, como dronabinol (Marinol®), para el alivio de la emesis inducida por la quimioterapia para el cáncer (CIE), y la inversión de la pérdida de peso experimentada por los pacientes aquejados de SIDA, mediante la estimulación del apetito. En el Reino Unido, se utiliza la Nabolinona (LY- 109514, Cesamet®), un análogo sintético de la Δ^9 -THC, para la CIE (R. G. Pertwee, Pharmaceut. Sci. 3 (11) (1997) 539 – 545, E. M. Williamson, F. J. Evans, Drugs 60 (6) (2000) 1303 – 1314).

La anandamida (araquidoniletanolamida), se identificó como un ligando endógeno (agonista) para los CB₁ (R.G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6 (8) (1999) 635 – 664; W.A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R.G. Pertwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, Science 258 (1992) 1946-9). La anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), modulan en el nervio presináptico terminal, negativamente, canales de adenilato ciclasas y canales de Ca²⁺ sensibles al voltaje, y activan el canal interno de rectificación de K⁺ (V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, L. De Petrocellis, Trends in Neuroscience, - Tendencias en Neurociencia -, 21 (12) (1998) 521-8), afectando con ello a la liberación y / o la acción de los neurotransmisores, la cual reduce la liberación de los neurotransmisores (A. C. Porter, C.C. Felder, Pharmacol. Ther., 90 (1) (2001) 45 – 60).

La anandamida, como Δ^9 -THC, incrementa también la alimentación, mediante un mecanismo mediatizado por receptores de CB₁. Los antagonistas selectivos de CB₁, bloquean el incremento en la alimentación, asociado con la administración de anandamida (C. M. Williams, T. C. Kirkham, Psychopharmacology 143 (3) (1999), 315 – 317; C. C. Felder, E. M. Briley, J. Axelrod, J.T. Simpson, K. Mackie, W. A. Devane, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90 (16) 1993) 7656 – 60) y provoca la supresión del apetito y la pérdida de peso (G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Reali, G. L. Gessa, Life Sci. 63 (8) (1998) L113 – PL 117).

La leptina, es la principal señal a través de la cual, el hipotálamo, percibe un estado nutricional y modula la ingesta de alimentos y el equilibrio de energía. A continuación de una restricción temporal de alimentos, los ratones con supresión de receptores de CB₁, comen menos que sus compañeros de camada del tipo salvaje, y el antagonista de CB₁, SR141716A, reduce la ingesta de comida en los ratones del tipo salvaje, pero no en los ratones de la supresión. Además, la señalización defectiva de leptina, se encuentra asociada con unos niveles hipotalámicos elevados, pero no cerebelosos, de endocannabinoides, en ratones obesos db/db y ob/ob, y ratas del tipo Zucker. El tratamiento agudo con leptina de las ratas normales y de los ratones ob/ob, reduce la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol, en el hipotálamo. Estos descubrimientos, indican el hecho de que, los endocannabinoides, en el hipotálamo, pueden activar, tónicamente, los receptores de CB₁, para mantener la ingesta de alimentos, y forman parte de los circuitos neurales regulados mediante leptina (V. Di Marzo, S.K. Goparaju, L. Wang, J. Liu, S. Bitkai, Z. Jarai, F. Fezza, G. I. Miura, R. D. Palmiter, T. Sugiura, G. Kunmos, Nature 410 (6830) 822 – 825).

Por lo menos dos antagonistas selectivos / agonistas inversos, de CB₁ (SR-141716 y SLV-319), se encuentran actualmente experimentando ensayos clínicos, para el tratamiento de la obesidad y / o para dejar de fumar. En un estudio controlado mediante placebo doble ciego, a unas dosis de 10 y 20 mg por día, el SR-141716, reducía de una forma significativa la pérdida de peso, cuando se comparaba con el placebo (F. Barth. M. Rinaldi – Carmona, M. Arnone, H. Heshmati, G. Le Fur "Cannabinoid antagonists: From research tools to potencial new drugs" Abstracts of Papers, 222nd ACS National Meeting, Chicago, IL, United States, - "Antagonistas de cannabinoides: Desde las herramientas de trabajo hasta los nuevos fármacos potenciales". Resumen de documentos, 222º Encuentro Nacional, Chicago IL, Estados Unidos de América, celebrado en los días 26 – 30 de agosto del 2001). El SR-141716, redujo el peso corporal, redujo el perímetro y mejoró los parámetros metabólicos (HDL, triglicéridos y sensibilidad a la insulina, en el plasma), en varios estudios en fase III (RIO-lipis, RIO-Europe y RIO-North America). Además, el SR-141716, ha mostrado su eficacia en ensayos de fase III para dejar de fumar (STRATUS-US).

Los pirazoles sustituidos que tienen actividad contra los receptores de cannabinoides, se dan a conocer en las patentes estadounidenses US 5624941, US 6028084 y US 6509367, en los documentos PCT de solicitud de patente internacional WO 98/031227, WO 98/041519, WO 98/043636, WO 98 /043635, WO 04/0099157, en la solicitud de patente estadounidense US 2004192667 A1, y en la solicitud de patente europea EP 658546.

Las piridinas, pirimidinas y pirazinas, sustituidas, que tienen actividad contra los receptores de cannabinoides, se dan a conocer en los documentos de patente estadounidense US 04/0259887 y en las patentes PCT WO 03/051850, WO 03/051 851, WO 03/082191, WO 03/084930, WO 04/110453, WO 04/111033, WO 04/111034, WO 04/111 038, WO 04/111039, WO 05/016286, WO 05/074939, WO 05/075440, WO 05/075464, WO 05/080342, WO 05/ 080349, 5 WO 05/80350, WO 05/115987, WO 06 046778, WO 06/042 955, y en las solicitudes de patente francesas FR 2856684 y FR 2876691.

Otros compuestos que se han propuesto como antagonistas de receptores de CB₁, respectivamente, agonistas inversos, son los aminoalquilindoles (AAI; M. Pacheco, S. R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S. J. Ward, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257 (1)(1991) 170 - 183). Los ejemplos de éstos, son la 6-bromo-pravadolina (WIN54661; F. 10 M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster, S. J. Ward, NIDA Res. Monogr. 105 (1991) 295 - 6) ó la 6-yodo-pravadolina (AM630, K. Hosohata, R. M. Quock, R. M.; Hosohata, T.H. Burkey, A. Makriyannis, P. Consroe, W. R. Roeske, H. I. Yamamura, Life Sci. (1997) 115 - 118; R. Pertwee, G. Griffin, S. Fernando, X. Li, Al. Hill, A. Makriyannis, Life Sci. 56 (23 - 24)(1995), 1949 - 55). Además, es conocido el hecho de que, los derivados de arilbenzo[b]tiofeno y de benzo[b]furano (LY320135, C. C. Felder, K.E. Joyce, E. M. Briley, M. Glass, K. P. Mackie, K. 15 J. Fahey, G. J. Cullinan, D. C. Hunden, D. W. Johnson, M. O. Chaney, G. A. Koppel, M. Brownstein, J. Pharmacol. Exp. Ther. 284 (1)(1998) 291 - 7), tal y como se da a conocer en el documento de patente internacional WO 96/02248, ó en la patente estadounidense US 5596106, las 3-alquil-(5,5-difenil)imidazolidinodionas (M. Kanyonyo, S. J. Govaerts, E. Hermans, J. H. Poupaert, D. M. Lambert, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (15) (1999) 2233 - 2236.), así como las 3-alquil-5-arilimidazolidinodionas (F. Ooms, J. Wouters, O. Oscaro, T. Happaerts, G. Bouchard, P. - A. 20 Carrupt, B. Testa, D. M. Lambert, J. Med. Chem. 45 (9) (2002) 1748-1756), antagonizan el receptor de CB₁ y, respectivamente, actúan como un agonista inverso, en el receptor de hCB₁. En los documentos de patente internacional WO 00/15 609 (patente francesa FR 2 783246 - A1), WO 01/64634 (FR 2805817 - A1), WO 02/28346 , WO 01/ 64632 / FR 2805818 - A1), y WO 01/64 633 (FR 2805810 - A1), se dan a conocer derivados de 1-bis(aril)metil-azetidinas, como antagonistas de CB₁. En el documento de patente internacional WO 01 / 70 700, se describen derivados del 4,5-dihidro-1H-pirazol, como antagonistas de CB₁. En varios documentos de patente, se dan a conocer derivados de la 1,5-difenil-3-pirazolcarboxamida, puenteados y no puenteados, como 25 antagonistas/agonistas inversos, de CB₁ (documentos de patente WO 01 / 32663, WO 00/46209, WO 97/19 063, EP 658546, EP 656354, US 5624941, EP 576357 y US 3940 418). No obstante, existe todavía una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de potentes moduladores de CB₁ de bajo peso molecular, los cuales tengan unas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas mejoradas, apropiadas para su uso como productos 30 farmacéuticos humanos.

Es por lo tanto un objetivo de la presente invención, el proporcionar antagonistas de receptores/agonistas inversos, de CB₁, selectivos, que actúen directamente. Tales tipos de antagonistas/antagonistas inversos, son de utilidad en 35 terapia médica, particularmente, en el tratamiento y / o la prevención de enfermedades que se encuentren asociadas con la modulación de receptores de CB₁.

A menos que se indique de otro modo, las definiciones que se facilitan a continuación, se exponen para ilustrar y definir los significados y el alcance de los varios términos utilizados para describir la invención que se da aquí a conocer.

En esta especificación, el término "inferior", se utiliza para significar un grupo consistente en uno a siete átomos de 40 carbono, de una forma preferible, de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alquilo", solo, o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático monovalente, saturado, ramificado o de cadena lineal, de uno a veinte átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a diez y seis átomos de carbono y, de una forma más preferible, de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" ó alquilo C₁₋₇, solo, o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo, 45 monovalente, ramificado o de cadena lineal, de uno a siete átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a cuatro átomos de carbono. Este término, se ejemplifica adicionalmente mediante radicales tales como los consistentes en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares.

El término "alcoxi", se refiere al grupo R'-O-, en donde, R', es alquilo. El término "alcoxi inferior" ó "alcoxi C₁₋₇", se 50 refiere al grupo R'-O-, en donde, R', es alquilo inferior. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi, prefiriéndose el metoxi.

El término "alcoxialquilo inferior" ó "alcoxi C₁₋₇ - alquilo C₁₋₇", se refiere a un grupo alquilo, tal y como se define anteriormente, el cual se encuentra mono- ó multi-sustituido, con un grupo alcoxi inferior, tal y como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo inferior, son, por ejemplo, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, 55 -CH₂-O-CH₂-CH₃, y los grupos específicamente ejemplificados aquí, en este documento. De una forma mayormente preferible, alcoxialquilo inferior, es metoxietilo.

- 5 El término “hidroxialquilo inferior” ó “hidroxi-alquilo C₁₋₇”, se refiere a grupos alquilo, tal y como se definen anteriormente, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo hidroxilo. Se prefieren los grupos hidroxialquilo C₃₋₇. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo inferior, son el 2-hidroxibutilo, el 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, y los grupos específicamente ejemplificados aquí, en este documento.
- El término “halógeno”, se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo. Se prefieren, como grupos “halógeno”, el flúor y el cloro.
- 10 El término “halogenoalquilo inferior” ó “halógeno-alquilo C₁₋₇”, se refiere a grupos alquilo inferior, los cuales se encuentran mono- ó multi-sustituídos con halógeno, de una forma preferible, con fluoro o cloro, de una forma más preferible, con fluoro. Son ejemplos de grupos halogenoalquilo inferior, por ejemplo, los -CF₃, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -CF₂-CF₃, y los grupos específicamente ejemplificados aquí, en este documento.
- 15 El término “halogenoalcoxi inferior” ó “halógeno-alcoxi C₁₋₇”, se refiere a grupos alcoxi inferior, tal y como se definen anteriormente, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del alcoxi inferior, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, de una forma preferible, fluoro o cloro, de una forma más preferible, fluoro. Entre los grupos preferidos alquilo inferior halogenados, se encuentran el trifluorometoxi, el difluorometoxi, el fluorometoxi y el clorometoxi, siendo, el trifluorometoxi, especialmente preferido.
- 20 El término “hidroxihalogenoalquilo inferior” ó “hidroxi-halógeno-alquilo C₁₋₇”, se refiere a grupos halogenoalquilo inferior, tal y como se definen anteriormente, los cuales se encuentran adicionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupos hidroxihalogenoalquilo inferior, son, por ejemplo, el 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo y los grupos específicamente ejemplificados aquí, en este documento.
- El término “cicloalquilo” ó “cicloalquilo C₃₋₇”, se refiere a un radical carbocíclico, monovalente, de tres a siete átomos de carbono, de una forma preferible, de tres a cinco átomos de carbono. Este término, se ejemplifica adicionalmente, mediante radicales tales como los consistentes en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, siendo, el ciclopropilo, especialmente preferido.
- 25 El término “cicloalquilalquilo inferior” ó “ciclo-alquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇”, se refiere a un grupo alquilo inferior, tal y como se define anteriormente, el cual se encuentra mono- ó multi-sustituído con un grupo cicloalquilo, tal y como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo inferior, son, por ejemplo, ciclopropil-CH₂-, ciclobutil-CH₂-CH₂-, ciclopentil-CH₂ y los grupos específicamente ejemplificados aquí, en este documento.
- 30 El término “heteroarilo”, se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, el cual puede comprender uno, dos o tres átomos, seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y / o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo, son, por ejemplo, furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, ioxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tetrazolilo, pentazolilo, o pirrolilo. El grupo heteroarilo, puede encontrarse opcionalmente mono-sustituído o di-sustituído, de una forma independiente, mediante alquilo inferior o halógeno. El término “heteroarilo”, incluye también a las porciones bicíclicas aromáticas, que tienen de 9 a 10
- 35 átomos de anillo, con 1 a 3 heteroátomos, tales como benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, y benzotienilo. Los grupos heteroarilo preferidos, son los isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, y triazonilo, grupos éstos, los cuales pueden encontrarse opcionalmente mono- ó di-sustituídos, de una forma independiente, mediante alquilo inferior o halógeno. Los grupos heteroarilo más preferidos, son el piridilo, pirimidinilo y tiazolilo, grupos éstos, los cuales pueden encontrarse
- 40 opcionalmente mono- ó di-sustituídos, de una forma independiente, mediante alquilo inferior o halógeno. Se prefieren, especialmente, los pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-4-ilo y tiazol-2-ilo.
- El término “heteroarilalquilo inferior” ó “heteroaril-alquilo C₁₋₇”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se definen anteriormente, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo heteroarilo, tal y como se define anteriormente.
- 45 El término “sales farmacéuticamente aceptables”, abarca a las sales de los compuestos de la fórmula I, con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido salicílico, el ácido p-toluenosulfónico, y similares, los cuales no son tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferidas con ácidos, son los formiatos, maleatos,
- 50 citratos, hidroccloruros, hidrobromuros, y sales del ácido metanosulfónico, siendo, los hidroccloruros, los especialmente preferidos.

En detalle, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general

Los compuestos preferidos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, son adicionalmente aquéllos, en donde, R³, se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxialquilo inferior, heteroarilo que se encuentra no sustituido o mono- ó di-sustituido, de una forma independiente, por alquilo inferior o halógeno, y heteroarilalquilo inferior, en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra no sustituido o mono- ó di-sustituido, de una forma independiente, por alquilo inferior o halógeno.

Los mayormente preferidos, son los compuestos de la fórmula I, tal y como se define anteriormente, en donde, R³, se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilo, alcoxialquilo inferior y heteroarilo, el cual se encuentra no sustituido o mono- ó di-sustituido, de una forma independiente, por alquilo inferior o halógeno.

Son especialmente preferidos, los compuestos de la fórmula I, tal y como se define anteriormente, en donde, R³, es cicloalquilo.

Son también especialmente preferidos, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R³, es alcoxialquilo inferior.

Adicionalmente, además, se prefieren especialmente, los compuestos de la fórmula I, en donde, R³, es heteroarilo, el cual se encuentra no sustituido o mono- ó di-sustituido, de una forma independiente, por alquilo inferior ó halógeno. De una forma más preferible, R³, es heteroarilo, seleccionado de entre piridilo, pirimidinilo y tiazolilo, encontrándose, el citado heteroarilo, no sustituido o mono o di-sustituido, de una forma independiente, por alquilo inferior ó halógeno. De la forma mayormente preferible, R³, se selecciona de entre el grupo consistente pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-4-ilo y tiazol-2-ilo.

Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde, R⁴ y R⁸, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno ó halógeno. R⁵ y R⁷, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo inferior, halogenoalcoxi inferior, y ciano, R⁶, se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo inferior, halogenoalcoxi inferior, y ciano, y no todas las R⁴ a R⁸, son hidrógeno.

De una forma más preferible, los compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, son aquéllos, en donde, R⁶, es halógeno, o halogenoalquilo inferior y, R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸, son hidrógeno.

Son especialmente preferidos, los compuestos de la fórmula I, en donde, R⁶, se selecciona de entre el grupo consistente en fluoro, cloro y trifluorometilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, son los siguientes compuestos:

- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(3-metoxi-propil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-(2-ciclopropil-etil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil-6-(2-piridin-3-il-etil)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-6-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-4-il-etil)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-tiazol-2-il-etil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-pirimidin-5-il-etil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida,
- 6-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(2-piridin-4-il-etil)-nicotinamida,

N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(2-tiazol-2-il-etil)-nicotinamida,
 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-piridin-4-il-etil)-nicotinamida,
 N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-piridin-2-il-etil)-5-(4-trifluorometil)-fenil)-nicotinamida,

y todas las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

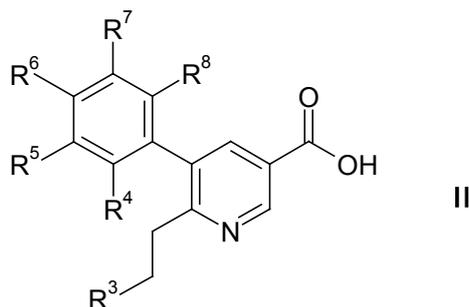
5 Se prefieren, especialmente, los compuestos seleccionados de entre el grupo consistente en :

5-(4-cloro-fenil)-6-(2-ciclopropil-etil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida,
 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-nicotinamida,
 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-nicotinamida,
 N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,

10 N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-tiazol-2-il-etil)-nicotinamida,
 5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas.

15 La presente invención, se refiere también a un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I, tal y como se define anteriormente, procedimiento éste el cual comprende

acoplar un compuesto de la fórmula II



en donde, R³ a R⁸, son tal y como ha definido anteriormente, con una amina de la fórmula

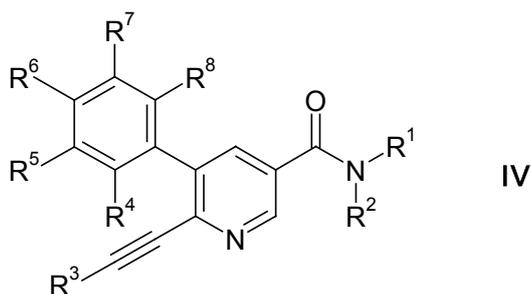


20 en donde, R¹ y R², son tal y como se han definido anteriormente, con la ayuda de un agente de acoplamiento, bajo condiciones básicas, y, en caso deseado, procediendo a convertir el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

25 Los agentes de acoplamiento, para la reacción de los compuestos de la fórmula II, con aminas de la fórmula III, son, por ejemplo, el N,N'-carbonildiimidazol (CDI), la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), el 3-óxido-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), el 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), ó el tetrafluoroborato de O-benzotriazol-il-N,N,N',N'-tetrametilamonio (TBTU). El agente de acoplamiento preferido, es el TBTU. Las bases apropiadas, incluyen a la trietilamina, la diisopropiletilamina y, de preferencia, la base de Hünig.

30 De una forma alternativa, la presente invención, se refiere a un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I, tal y como se define anteriormente, cuyo procedimiento comprende

la hidrogenación de un compuesto de la fórmula



en donde, R¹, R² y R³ a R⁸, son tal y como se definen anteriormente,

en presencia de un catalizador, y, en caso deseado, procediendo a convertir el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

- 5 De una forma preferible, el catalizador, es paladio sobre carbón vegetal.

Así, de este modo, los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante procedimientos que se facilitan posteriormente, mediante los ejemplos facilitados en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas individuales de reacción, son conocidas por parte de aquellas personas especializadas en el arte especializado de la técnica. Los materiales de partida son, o bien ya sea comercialmente obtenibles en el mercado, o pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los procedimientos proporcionados posteriormente, o en los ejemplos, o mediante procedimientos que son conocidos en el arte.

10

Los compuestos de la fórmula I, pueden prepararse en concordancia con el esquema 1, partiendo del compuesto A, mediante arilación regio-selectiva, utilizando especies arilo-metálicas y sistemas de catalizadores, en un disolvente inerte, para proporcionar un intermediario AB. De una forma ventajosa, tal tipo de especies arilo-metálicas, pueden ser un ácido aril-borónico, el cual reaccione con A, en un disolvente inerte, por ejemplo, en tolueno, en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, tetrakis-(trifenilfosfin)paladio (0), ó (difenilfosfinoferroceno)-dicloropaladio (II), y una base, como carbonato sódico, a unas temperaturas comprendidas dentro de unos márgenes que oscilan entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

15

La saponificación de compuestos de la fórmula AA para dar compuestos de la fórmula AB puede llevarse a cabo en presencia de una base apropiada tal como hidróxido metálico, de preferencia hidróxido de litio, en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano y sus mezclas con agua o metanol a temperaturas comprendidas entre 0°C y 100°C, de preferencia 20°C.

20

El acoplamiento de compuestos de la fórmula general AB, con aminas, para proporcionar compuestos de la fórmula general AC, puede llevarse a cabo mediante procedimientos utilizados para la formación de uniones péptidas. En un aspecto particular de la presente invención, los compuestos de la fórmula general AC, se activan con un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, TBTU (tetrafluoroborato de O-benzotriazol—1-iloxi)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, se acoplan con aminas, en un disolvente inerte, tal como la DMF, en presencia de bases apropiadas, tales como la trietilamina o la base de Huenig.

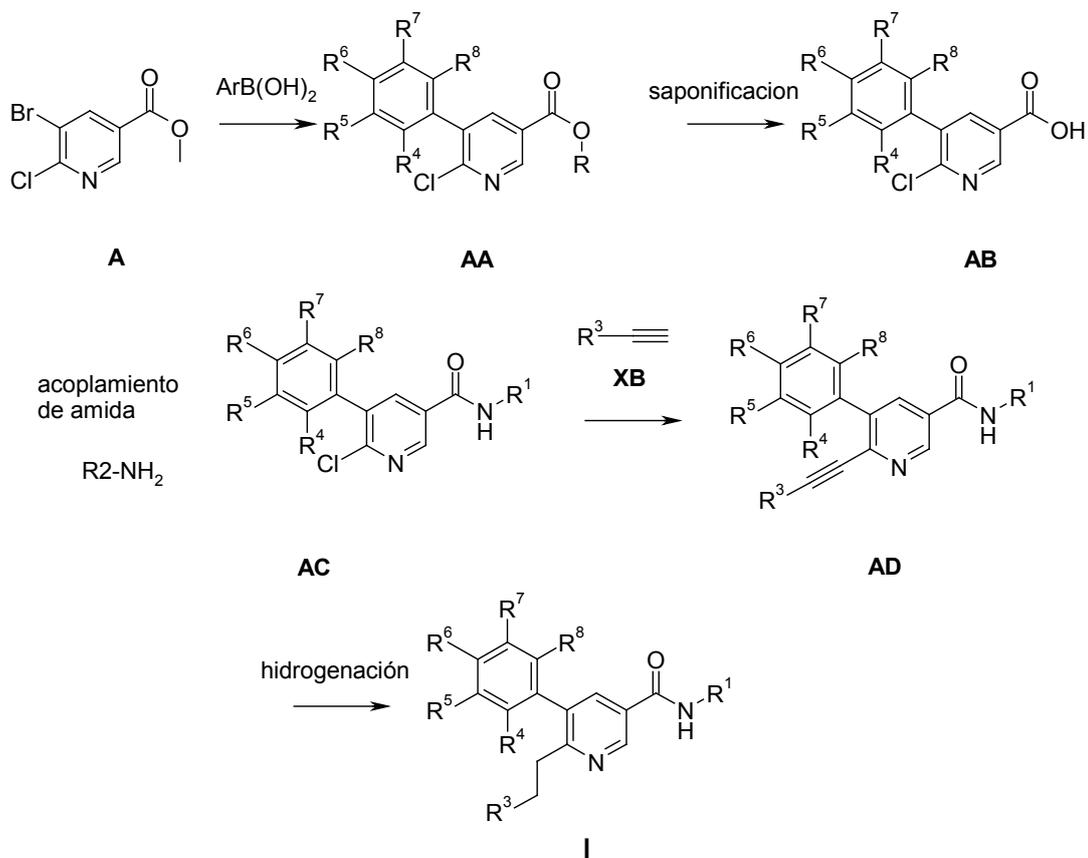
25

Los compuestos de la fórmula general AC, pueden transformarse en productos de la fórmula general AD, mediante la reacción con alquínidos de la fórmula general XB. De una forma ventajosa, esta reacción, se lleva a cabo en presencia de un sistema de catalizadores apropiado, por ejemplo, bis(difenilfosfinoferroceno)dicloropaladio (II), yoduro cuproso (I) y trifenilfosfina sobre poliestireno, en presencia de una base apropiada, por ejemplo, diisopropiletilamina ó dietilamina, en un disolvente inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano ó dimetilformamida, en un horno de micro-ondas, a una temperatura de 120°C.

30

35

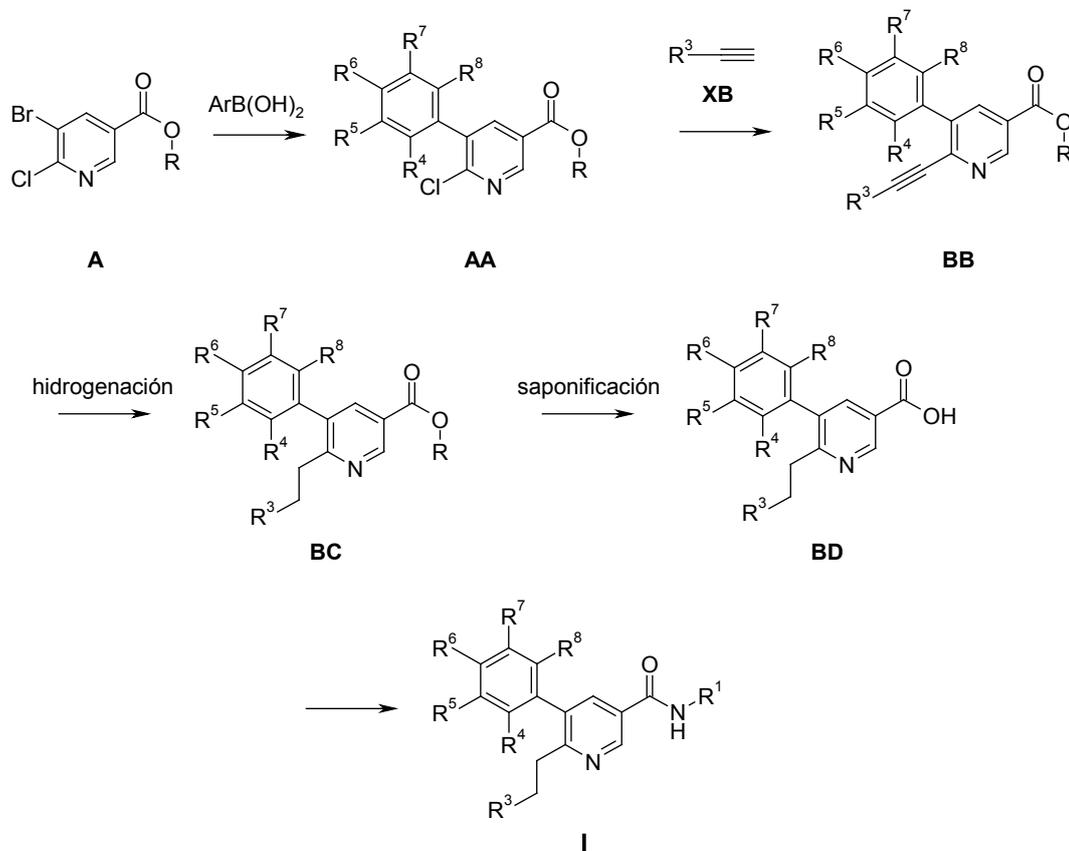
Esquema 1



Los compuestos de la fórmula general AD, pueden hidrogenarse, para proporcionar compuestos de la fórmula I. De una forma ventajosa, esta reacción, se lleva a cabo en presencia de un sistema de catalizador apropiado, por ejemplo, paladio sobre carbón, en un disolvente inerte, por ejemplo, acetato de etilo o etanol, a temperaturas y presiones apropiadas, por ejemplo, a la temperatura ambiente, y a presiones de hidrógeno de 1 bar.

De una forma alternativa, los compuestos de la fórmula general AA, pueden transformarse en compuestos de la fórmula general BB, mediante la reacción con alquinos de la fórmula general XB. De una forma ventajosa, esta reacción, se lleva a cabo en presencia de un sistema de catalizador apropiado, por ejemplo, bis(difenilfosfinoferroceno)dicloropaladio (II), yoduro cuproso (I) y trifenilfosfina sobre poliestireno, en presencia de una base apropiada, por ejemplo, diisopropiletilamina ó dietilamina, en un disolvente inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano ó dimetilformamida, en un horno de micro-ondas, a una temperatura de 120°C.

Esquema 2



Los compuestos de la fórmula general BB, pueden hidrogenarse, para proporcionar compuestos de la fórmula BC. De una forma ventajosa, esta reacción, se lleva a cabo en presencia de un sistema de catalizador apropiado, por ejemplo, paladio sobre carbón, en un disolvente inerte, por ejemplo, acetato de etilo o etanol, a temperaturas y presiones apropiadas, por ejemplo, a la temperatura ambiente, y a presiones de hidrógeno de 1 bar.

5

La saponificación de compuestos de la fórmula BC, para proporcionar compuestos de la fórmula BD, puede llevarse a cabo en presencia de bases apropiadas, tales como un hidróxido de metal, de una forma preferible, hidróxido de litio, en un disolvente apropiado, tal como el tetrahidrofurano, y mezclas de éste con agua o metanol, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que de 0°C a 100°C , de una forma preferible, a una temperatura de 20°C .

10

El acoplamiento de compuestos de la fórmula general BD, con aminas, para proporcionar compuestos de la fórmula general I, puede llevarse a cabo mediante procedimientos utilizados para la formación de uniones péptidas. En un aspecto particular de la presente invención, los compuestos de la fórmula general BD, se activan con un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, TBTU (tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-iloxi)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, se acoplan con aminas, en un disolvente inerte, tal como la DMF, en presencia de bases apropiadas, tales como la trietilamina o la base de Huenig.

15

Los compuestos de la fórmula general XB, pueden prepararse, si R^3 representa un grupo arilo o heteroarilo, en concordancia con el esquema 3.

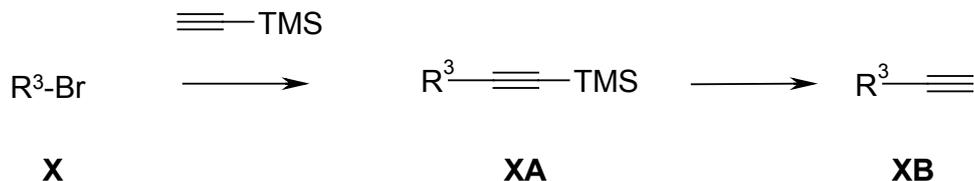
20

Se procede a acoplar un bromuro de arilo o de heteroarilo de la fórmula X, en una reacción del tipo de Sonogashira, con (trimetilsilil)acetileno, utilizando un sistema de catalizador apropiado, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (I) y yoduro cuproso (I), en un disolvente inerte, por ejemplo, tolueno, en presencia de una base, por ejemplo, diisopropilamina, a elevadas temperaturas, por ejemplo, a una temperatura de 60°C , para proporcionar un compuesto de la fórmula XA.

25

La detección de compuestos de la fórmula XA, para obtener un compuesto de la fórmula XB, puede obtenerse con una base, por ejemplo, con carbonato potásico, en un disolvente apropiado, por ejemplo, metanol, a la temperatura ambiente.

Esquema 3



La invención, se refiere adicionalmente a compuestos de la fórmula I, tal y como se definen anteriormente, cuando se fabrican según un procedimiento según de define anteriormente.

- 5 Algunos compuestos de la fórmula I, pueden poseer centros asimétricos, y son por lo tanto capaces de existir en más de una forma estereoisómera. La invención, se refiere también a compuestos en la forma isomérica substancialmente pura, en uno o más centros asimétricos, así como también a mezclas, incluyendo mezclas racémicas, de éstos. Tales tipos de isómeros, pueden prepararse mediante síntesis asimétrica, por ejemplo, utilizando intermediarios quirales, o pueden resolverse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía (cromatografía con absorbentes o eluyentes quirales), o mediante el uso de un disolvente apropiado.

Se apreciará el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I de la presente invención, pueden derivarse, en grupos funcionales, para proporcionar grupos derivativos, los cuales son capaces de convertirse, de nuevo, en el compuesto progenitor, in vivo.

- 15 Tal y como se describe anteriormente, los compuestos de la fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y / profilaxis de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de los receptores de CB1.

La invención, se refiere así también, por lo tanto, a composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprenden un compuesto tal y como se define anteriormente, y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 20 Adicionalmente, además, la invención, se refiere a compuestos tal y como se definen anteriormente, para su uso como sustancias activas terapéuticas, particularmente, como sustancias terapéuticas activas, para el tratamiento y / o profilaxis de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de CB1.

- 25 En otra modalidad, la invención, se refiere a un procedimiento para el tratamiento y / o profilaxis de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de CB1, procedimiento éste, el cual comprende la administración de un compuesto, tal y como se define anteriormente, a un ser humano o a un animal.

La invención, se refiere adicionalmente al uso de compuestos, tal y como se han definido anteriormente, para el tratamiento para el tratamiento y / o profilaxis de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de CB1.

- 30 Además, la invención, se refiere al uso de compuestos, tal y como se han definido anteriormente, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y / o profilaxis de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de CB1. Estos medicamentos comprenden un compuesto tal y como se define anteriormente.

- 35 En este contexto, la expresión "enfermedades asociadas con la modulación de receptores de CB1", significa enfermedades que pueden tratarse y / o prevenirse, mediante la modulación de receptores de CB1. Tales tipos de enfermedades, abarcan, pero no de una forma limitativa, a los trastornos psíquicos, especialmente, la ansiedad, la psicosis, la esquizofrenia, la depresión, el abuso de psicotrópicos, por ejemplo, por el abuso y / o dependencia de sustancias, incluyendo a la dependencia del alcohol y la dependencia de la nicotina, las neuropatías, la esclerosis múltiple, la migraña, el estrés, la epilepsia, la las disquinesias, la enfermedad de Parkinson, la amnesia, los desórdenes cognitivos, los déficits de memoria, la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, los desórdenes de la nutrición, la obesidad, la diabetes del tipo II ó no insulino dependiente, (NIDD), las enfermedades gastrointestinales, los vómitos, la diarrea, los trastornos urinarios, los trastornos cardiovasculares, los trastornos de la infertilidad, las inflamaciones, las infecciones, el cáncer, la neuroinflamación, de una forma particular, la aterosclerosis, o el síndrome de Guillain – Barré, la encefalitis vírica, los incidentes vasculares cerebrales y el trauma craneal.

- 45 En un aspecto preferido de la invención, la expresión "enfermedades asociadas con la modulación de receptores de CB1", se refiere a los trastornos de la nutrición, la obesidad, la diabetes del tipo II ó diabetes no insulino dependiente (NIDD), la neuroinflamación, la diarrea, el abuso y / o dependencia de sustancias, incluyendo la dependencia del alcohol y la dependencia de la nicotina. En un aspecto más preferible, el citado término, se refiere a los trastornos de la nutrición, la obesidad la diabetes del tipo II ó no insulino dependiente (NIDD), el abuso y / o dependencia de

substancias, incluyendo la dependencia del alcohol y la dependencia de la nicotina, siendo, la obesidad, la referencia especialmente preferida.

5 Es un objeto adicional preferido, el proporcionar un procedimiento para el tratamiento y o prevención de la obesidad y de los trastornos relacionados con la obesidad, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o en asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otros fármacos, para el tratamiento de la obesidad o de los trastornos de la nutrición, de tal forma que, conjuntamente, éstos proporcionen un alivio efectivo. Otros fármacos apropiados, incluyen, pero no de una forma limitativa los agentes anorécticos, los inhibidores de lipasa, y los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRI). Las combinaciones o asociaciones de los agentes anteriormente
10 mencionados, pueden abarcar una administración por separado, secuencial o simultánea.

El inhibidor de lipasa preferido, es la tetrahidrolipstatina.

Los agentes anorécticos apropiados, para su uso en combinación con la presente invención, incluyen, pero no de una forma limitativa aminorex, anfecloral, anfetamina, benzofetamina, clorofentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clorotermina, ciclohexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietil-propion, difemetoxidina, N-etilamfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfepramona, metanfetamina, norpseudofedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, y sibutramina, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.
15

Los agentes anorécticos mas preferidos, son la sibutramina y la fentermina.

20 Los inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina, apropiados para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen a: fluvaxomina, la paraxetina y la sertralina, y a las sales farmacéuticamente aceptables de éstas.

Es un objeto adicionalmente preferido el proporcionar un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la diabetes del tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente – [NIDDM] -) en un humano, el cual comprende la
25 administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa, particularmente, en donde, el inhibidor de lipasa, es orlistat. Es también un objeto del invento el procedimiento, tal y como se ha descrito anteriormente, para la administración simultánea, por separado o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, y un inhibidor de lipasa, de una forma particular, tetrahidrolipstatina.

30 Es un objeto adicionalmente preferido el proporcionar un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la diabetes del tipo II (diabetes millitus no insulino-dependiente [NIDDM]) en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-diabético, seleccionado de
35 entre el grupo consistente en 1) agonistas de PPAR γ , tales como la pioglitazona o la rosiglitazona, y similares; 2) biguadinas, tales como la metformina, y similares; 3) sulfonilureas, tales como la glibenclamida, y similares; 4) agonistas de PPAR α/γ , tal como el GB2331, y similares; 5) inhibidores de DPP-IV, tales como el LAF-237 (Vildagliptina) ó el MK-0431, ó similares; 6) activadores de glucocinasa, tales como los compuestos dados a conocer en, por ejemplo, el documento de patente internacional WO 00/58293 A1, y similares. Es también un objeto de la presente invención, el procedimiento, tal y como de describe anteriormente, para la administración simultánea, por
40 separado o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, y una cantidad terapéuticamente efectiva, de un agente anti-diabético, tal como 1) agonistas de PPAR γ , tal como la pioglitazona o la rosiglitazona, y similares; 2) biguadinas, tales como la metformina, y similares; 3) sulfonilureas, tales como la glibenclamida, y similares; 4) agonistas de PPAR α/γ , tal como el GW2331, GW2331, y similares; 5) inhibidores de DPP-IV, tales como el LAF-237 (Vildagliptina) ó MK-0431, y similares; 6) activadores de glucocinasa, tales como los compuestos
45 dados a conocer en, por ejemplo, el documento de patente internacional WO 00/58293 A1, y similares.

Es un objeto adicionalmente preferido el proporcionar un procedimiento para el tratamiento o la prevención de las dislipemias, en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente reductor de lípidos, tal como 1) secuestrantes de ácidos biliares, tales como la colestiramina, y
50 similares; 2) inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como el atorvastatin, y similares; 3) inhibidores de la absorción de colesterol, tales como el ezetimibe, y similares; 4) inhibidores de CETP, tales como el torcetrapib, el JTT 705, y similares; 5) agonistas de PPAR α , tales como el beclofibrato, fenofibrato, y similares; 6) inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, tales como la niacina, y similares; y 7) agonistas de receptores de niacina. Es también un objeto de la presente invención, el procedimiento, tal y como se ha descrito anteriormente, para la administración simultánea, por separado o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, y una cantidad
55 terapéuticamente efectiva de un agente reductor de lípidos, tal como 1) secuestrantes de ácidos biliares, tales como la colestiramina, y similares; 2) inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como el atorvastatin, y similares; 3) inhibidores de la absorción de colesterol, tales como el ezetimibe, y similares; 4) inhibidores de CETP, tales como el

torcetrapib, JTT 705, y similares; 5) agonistas de PPAR α , tales como el beclofibrato, fenofibrato, y similares; 6) inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, tales como la niocina, y similares; y 7) agonistas de receptores de niacina:

La demostración de actividades biológicas adicionales de los compuestos de la presente invención, puede realizarse mediante ensayos in vitro, ex vivo e in vivo, los cuales son bien conocidos en el arte. Así, por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico, para el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad, tales como diabetes, síndrome X, o enfermedad aterosclerótica y trastornos relacionados tales como la hipertrigliceridemia y la hipercolesteremia, pueden utilizarse los ensayos que se facilitan a continuación.

5

Procedimiento para medir los niveles de glucosa en la sangre

Se procede a sangrar ratones db/db (obtenidos de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME), (por la vena ocular o la vena de la cola), y éstos se agrupan en concordancia con los equivalentes de los niveles medios de glucosa en la sangre. Éstos se dosifican oralmente (mediante alimentación por sonda, en un vehículo farmacéuticamente aceptable), con el compuesto de ensayo, una vez por día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días. En este punto, los animales, se sangran otra vez, por la vena ocular o la vena de la cola y se determinan los niveles de glucosa en la sangre.

10

15 Procedimiento para medir los niveles de triglicéridos

Se procede a sangrar ratones hApoA1 (obtenidos de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME), (por la vena ocular o la vena de la cola), y éstos se agrupan en concordancia con los equivalentes de los niveles medios de triglicéridos en el suero. Éstos se dosifican oralmente (mediante alimentación por sonda, en un vehículo farmacéuticamente aceptable), con el compuesto de ensayo, una vez por día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días. Los animales, se sangran otra vez, por la vena ocular o la vena de la cola y se determinan los niveles de triglicéridos en el suero.

20

Procedimiento para medir los niveles de HDL - colesterol

Para determinar los niveles de HDL – colesterol (colesterol de alta densidad), se procede a sangrar ratones hApoA1, y éstos se agrupan en concordancia con los equivalentes de los niveles medios de HDL-colesterol, en el plasma. Los ratones se dosifican oralmente, con el vehículo o el compuesto de ensayo, una vez por día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días y, luego éstos se sangran al día siguiente. Se procede a analizar el plasma, para el HDL-colesterol.

25

Adicionalmente, además, para demostrar las actividades de CNS de los compuestos de la presente invención, se utilizan los siguientes ensayos in vivo.

30 Procedimiento para someter a test de ensayo el aprendizaje de tareas y la memoria espacial

Con objeto valorar el aprendizaje de tareas y la memoria espacial, se utiliza, de una forma rutinaria, el laberinto de agua de Morris (Jaspers et al., Neurosci. Lett. 117: 149 – 153, 1990; Morris, J. Neurosci. Methods 11 : 47 – 60, 1984). En este ensayo, los animales, se emplazan en una piscina de agua, la cual se divide en cuadrantes. Se procede a esconder una plataforma, en uno de los cuadrantes. El animal, se emplaza en la piscina de agua, y se espera que éste se encuentre ubicado en la plataforma escondida, en un transcurso de tiempo predeterminado. Durante un determinado número de ensayos de entrenamiento de preparación, el animal, aprende la localización de la plataforma, y se escapa de la piscina. El animal, recibe múltiples ensayos de ejercicio, en esta tarea. Se registra, para cada animal, la distancia total recorrida, el número de ensayos de entrenamiento para localizar la plataforma, la latencia para localizar la plataforma, y la trayectoria correspondiente al camino por el que éste ha nadado. Se procede a medir la capacidad de aprendizaje, midiendo el transcurso de tiempo o el número de ensayos para encontrar la plataforma escondida. La mejora o el déficit de memoria, se determina mediante el número de ensayos de entrenamiento, o la latencia, para encontrar la plataforma, en un tiempo de demora predeterminado, después del aprendizaje. El aprendizaje y la memoria, pueden medirse procediendo a medir el número de veces que el animal cruza el cuadrante en donde se encontraba localizada la plataforma, durante la fase de aprendizaje.

35

40

45 Procedimiento para someter a test de ensayo, la dependencia a los fármacos

La auto-administración, en los animales, es un predictor de un potencial de abuso de compuestos, en los humanos. Las modificaciones en este procedimiento, pueden también ser de utilidad para identificar compuestos que previenen o bloquean las propiedades de refuerzo de fármacos que tienen un potencial de abuso. Un compuesto que extingue la auto-administración de un fármaco, puede prevenir este abuso de fármacos o su dependencia. (Ranaldi et al., Psychopharmacol. 161 : 442 – 448, 2002; Campbell et al., Exp. Clin. Psychopharmacol. 8 : 312 – 25, 2000). En un test de ensayo de auto-administración, los animales, se emplazan en las cámaras operativas que contienen tanto una palanca activa como una palanca inactiva. Cada respuesta, en la palanca activa, produce una infusión de bien ya sea el compuesto de test de ensayo, o bien ya sea un fármaco que se conoce que se auto-administra. La presiones, en la palanca inactiva, no tienen efecto, pero también se registran. Los animales se entrenan, luego en la auto-administración de un compuesto /fármaco, durante un determinado período de tiempo,

50

55

5 teniendo acceso al fármaco, durante cada sesión diaria. La iluminación de la luz de la sala de cámaras, señala el inicio de la sesión y de la disponibilidad del compuesto/fármaco. Cuando termina la sesión, la luz de la sala, se cierra. Inicialmente se produce una infusión de fármaco con cada presión de la palanca activa. Se ha establecido un comportamiento de presión sobre la palanca, y se incrementa el número de presiones, para producir una infusión de fármaco. Después de que se haya obtenido una auto-administración estable de compuesto/fármaco, puede evaluarse el efecto de un segundo compuesto, en el comportamiento reforzado por el fármaco. La administración de este segundo compuesto, previamente a la sesión, puede tanto potenciar el comportamiento de auto-administración, como extinguirlo, como no producir cambios en éste.

10 Se procedió a llevar a cabo los tests de ensayo que se facilitan a continuación, con objeto de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I.

15 Se determinó la afinidad de los compuestos de la invención, para receptores de cannabinoides CB1, utilizando preparaciones de membranas de células embrionarias de riñones humanos (HEK), en las cuales, el receptor de cannabis CB1, se transfecta, transitoriamente, utilizando el sistema de Virus de Semliki Forest, conjuntamente con [3H]-CP-55-940, como radioligando. Después de la incubación de una membrana de células, recientemente preparada, con el ligando [3H], con la adición de compuestos de la invención, o sin dicha adición, se procedió a realizar la separación de enlace y ligando libre, mediante la filtración sobre filtros de fibra de vidrio. Se procedió a medir la radiactividad, sobre el filtro, mediante recuento de centelleo del líquido.

20 Se procedió a determinar la afinidad de los compuestos de la invención, para receptores de cannabinoides CB2, utilizando preparaciones de membranas de células embrionarias de riñones humanos (HEK), en las cuales, el receptor de cannabis CB2, se transfecta, transitoriamente, utilizando el sistema de Virus de Semliki Forest, conjuntamente con [3H]-CP-55-940, como radioligando. Después de la incubación de una membrana de células, recientemente preparada, con el ligando [3H], con la adición de compuestos de la invención, o sin dicha adición, se procedió a realizar la separación de enlace y ligando libre, mediante la filtración sobre filtros de fibra de vidrio. Se procedió a medir la radiactividad, sobre el filtro, mediante recuento de centelleo del líquido.

25 Se procedió a medir la actividad antagonística de cannabinoides CB1 de los compuestos de la presente invención, mediante estudios funcionales, utilizando células de CHO, en los cuales, los receptores de cannabinoides CB1, se expresan de una forma estable (véase M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 278 (1996) 871). La expresión estable, del receptor humano de cannabinoides, en sistemas celulares, de definió, por primera vez, en Nature 1990, 346, 561 – 564 (CB1) y Nature 1993, 365, 61 – 65 (CB2), respectivamente. La adenilil-ciclasa, se estimuló, utilizando forskolin y se midió procediendo a cuantificar la cantidad de AMP cíclico acumulado. La activación concomitante de receptores de CB1, mediante agonistas de receptores de CB1 (por ejemplo, CP – 55.940, ó (R)-WIN-55212-2) puede atenuar la acumulación forskolin-inducida en cAMP, en una forma dependiente de la concentración. Esta respuesta mediatizada por receptores de CB1, puede antagonizarse mediante antagonistas de receptores de CB1, tales como los compuestos de la presente invención.

35 Los compuestos de la fórmula (I), muestran una excelente afinidad del receptor de CB1, determinada con las condiciones experimentales descritas en Devane et. al. Mol. Pharmacol. 34 (1998) 605 – 613. Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, son antagonistas y selectivos para el receptor de CB1, con afinidades por debajo de $K_i = 0,5 \mu\text{M}$, de una forma preferible, por debajo de 200 nM y, de una forma más preferible, de 1 nM a 100 nM. Éstos exhiben una selectividad por lo menos 10 veces mayor, contra el receptor de CB2.

Compuesto del ejemplo	$K_i[\mu\text{M}]$
2	0,026
3	0,060
7	0,011

Efecto del antagonista / agonista inverso, de receptor de CB1, en la hipotermia inducida CP 55.940, en ratones NMRI.

Animales

45 Se utilizaron, en este estudio, ratones NMRI, machos, y éstos, se obtuvieron de procedencia de la compañía Consulting Company Ltd (RCC) de Füllinsdorf (Suiza). Para este estudio, se utilizaron ratones que pesaban 30 – 31 g. La temperatura ambiente, es de aproximadamente 20 – 21°C y, la humedad relativa, de 55 – 65%. En estas

habitaciones, se mantiene un ciclo de luz / oscuridad, de 12 horas, realizándose, todos los tests de ensayo, durante la fase de luz. El acceso a agua corriente y a la alimentación, son “ad libitum” .

Procedimiento

5 Todas las mediciones, se realizaron a las 12:00 am y las 5:00 pm. Se procedió a traer a los ratones, a este entorno medioambiental, y éstos se habituaron durante un transcurso de tiempo de por lo menos dos horas, antes de proceder al inicio del experimento. Éstos, tuvieron siempre un libre acceso a los alimentos y al agua. Para cada dosis, se utilizaron 8 ratones. Se procedió a medir la temperatura corporal, rectal, y las mediciones, se registraron mediante una sonda rectal (RET2 de Physitemp), y un termómetro digital (Digi-sense nº 8528 – 20 de Cole Palmer, Chicago USA). La sonda, se insertó aproximadamente 3,5 cm, en cada ratón.

10 La temperatura corporal, se tomó 15 minutos antes de la administración de, bien ya sea el vehículo, o bien ya sea el antagonista / agonista inverso, del receptor de CB1. 30 minutos ó 90 minutos después de la administración i.p. ó p.o, de este compuesto, respectivamente, se procedió a registrar la temperatura corporal rectal, con objeto de evaluar cualquier influencia del compuesto, en sí mismo. Se procedió a administrar inmediatamente el agonista de receptor de CB, CP 55.940 (0,3 mg/kg) y, a continuación, 20 minutos después de la administración i.v. de CP 55940, se procedió a medir, otra vez, la temperatura corporal.

15 Se procedió a valorar la actividad in vivo de los compuestos de la fórmula (1), en cuanto a su capacidad para regular el comportamiento con respecto a la alimentación, registrando el consumo de alimentos en animales privados de alimentos.

20 Las ratas, se entrenaron para tener acceso a los alimentos, durante 2 horas por día, y se privaron de alimentos, durante 22 horas. Cuando éstos se entrenaron según esta pauta de horario, la cantidad de alimentos tomada cada día, durante esta sesión de ingesta de alimentos durante 2 horas, fue consistente, día tras día.

25 Con objeto de someter a test de ensayo la capacidad de los compuestos de la fórmula I, para hacer disminuir la ingesta de alimentos, se utilizaron 8 animales, en un estudio cruzado. Se procedió a ubicar las ratas, individualmente, en cajas de Plexiglas, con una reja sobre el suelo, y se emplazó un papel, por debajo del suelo de la jaula, para recolectar cualquier derrame. Cada dos horas, se procedió a presentar, a éstas, un dispensador de alimentos (“becher”) llenado con una cantidad pre-pesada de alimentos. Al final de la sesión de ingesta de alimentos, las ratas, volvían a su jaula de alojamiento. Cada rata, se pesó antes del inicio del experimento y se registró la cantidad de alimentos consumidos durante las dos horas de la sesión de ingesta de alimentos. Se procedió a administrar oralmente, bien ya sea varias dosis del compuesto de test de ensayo, o bien ya sea del vehículo, 60 minutos antes de las sesión de ingesta de alimentos de dos horas. En el experimento, se incluyó un control positivo de Rimonabant (SR 141716). Se utilizó un análisis de Anova, con medidas repetidas, seguido de un test de ensayo “posthoc” del tipo Student Neumann – Keuls. * P < 0,05, comparado a las ratas tratadas con Saline (aguas salinas).

35 Adicionalmente, además, la utilidad de los compuestos de la fórmula I, en enfermedades o trastornos, puede demostrarse, en modelos de enfermedades de animales, las cuales se han reportado en la literatura. Los ejemplos que se facilitan a continuación, son ejemplos de tales tipos de modelos de enfermedades de animales: a) reducción de la ingesta de alimentos dulces en títis (Behavioural Pharm. 1998, 9179 – 181); b) reducción de la ingesta de sacarosa y etanol, en ratones (Psychopharm. 1997, 132, 104 – 106); c) actividad motora incrementada y acondicionamiento en el sitio, en ratas (Psychopharm. 1998, 135, 324 – 332; Psychopharmacol 2000, 151 : 25 – 30); d) actividad locomotora espontánea, en ratones (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 227, 586 – 594); e) reducción de la auto-administración de opiáceos en ratones (Sci. 1999, 283, 401 – 404).

45 Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas, para la administración enteral, parenteral o tópica. Éstos pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina, blandas y duras, soluciones, emulsiones, o suspensiones, rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección o de infusión, o tópicamente, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.

50 La producción de preparaciones farmacéuticas, puede efectuarse de una forma que será familiar para cualquier persona experta en el arte especializado de la técnica, procediendo a llevar los compuestos descritos en la fórmula I y / o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente, en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiables, a una forma galénica de administración, conjuntamente con materiales portadores o vehículos apropiados, sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, en caso deseado, adyuvantes farmacéuticos.

55 Los materiales portadores o vehículos apropiados, no son únicamente materiales portadores o vehículos inorgánicos, sin también, materiales portadores o vehículos orgánicos. Así, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o los derivados de éste, el talco, el ácido esteárico o sus sales, pueden utilizarse como materiales portadores o soportes para las tabletas, las tabletas recubiertas, las grageas, y las cápsulas duras de gelatina. Los materiales

portadores o vehículos para las cápsulas blandas de gelatina, son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semi-sólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, puede no obstante no requerirse portadores o vehículos, en el caso de cápsulas blandas de gelatina). Los materiales portadores o vehículos apropiados, para la producción de soluciones y jarabes, son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, y similares. Los materiales portadores o vehículos para las soluciones para inyecciones son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales portadores o vehículos apropiados, para supositorios, son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales portadores o vehículos para preparaciones tópicas, son los glicéridos, los glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilén-glicoles, y los derivados de la celulosa.

Los usuales estabilizadores, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejoradores de la consistencia, agentes mejoradores del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes, entran en consideración, como adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I, puede variar, dentro de unos amplios límites, en dependencia de la enfermedad a ser controlada, la edad, y la condición individual del paciente y el modo de administración, y ésta se adaptará, por supuesto, a los requerimientos individuales en cada caso particular. Para los pacientes adultos, entran en consideración unas dosificaciones diarias de aproximadamente 1 a 1000 mg, especialmente, de 1 a 100 mg. En dependencia de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso, el compuesto, podría administrarse con una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo, en 1 a 3 unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas, contienen, de una forma conveniente, aproximadamente 1 – 500 mg, de una forma preferible, 1 – 100 mg, de un compuesto de la fórmula I.

Los ejemplos que se facilitan a continuación, sirven para ilustrar la presente invención, en mayor detalle. Éstos no pretenden, no obstante, en modo alguno, el limitar su alcance.

25 **Ejemplos**

LC = cromatografía HPLC en una columna de fase inversa Altantis C18, utilizando una fase móvil de agua / acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico) unida a un espectrómetro de masa Waters Micromass® ZQTM (Fase móvil : A = ácido fórmico (aq) 0,1%; B = ácido fórmico (acetonitrilo) = 0,1%, Caudal de flujo 1 ml / minuto; Volumen de inyección 3 ml; Detector 215 nm (nominal); Tiempo del gradiente / fase orgánica : 0 minutos / 5%, 2,5 minutos / 100%, 2,7 minutos / 100%, 2,71 minutos / 5%, 3,0 minutos / 5%); Rt = tiempo de retención.

MS = espectrometría de masa; EI = impacto de electrones; ISP = spray iónico, corresponde a ES = electro-spray.

Los datos de NMR, se reportan en partes por millón (δ), relativas al tetrametilsilano interno, y se refieren a la señal de bloqueo del deuterio, del disolvente de la muestra (d_6 = DMSO, a menos que se indique de otro modo); las constantes de acoplamiento (J), son en Herz.

mp = punto de fusión; bp = punto de ebullición;

TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio; DMF = dimetilformamida, dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio.

Ejemplo 1

5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(3-metoxi-propil)-nicotinamida,

40 a) Ester metílico del ácido 6-cloro-5-(4-clorofenil)nicotínico

A una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico (10 g, 40 mmol) en tolueno (200 ml), se le añadió ácido 4-clorofenil-borónico (6,4 g, 40 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano (1,6 g, 2 mmol) y solución de carbonato sódico 2 M (60 ml). La mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 90°C. Después de enfriarse, las fases, se separaron; la fase acuosa, se extrajo una vez con acetato de etilo (200 ml), las fases orgánicas, se lavaron una vez con agua y salmuera (150 ml, de cada uno), se combinaron, y se secaron sobre MgSO₄. Después de la evaporación del disolvente, el producto crudo, se purificó mediante cromatografía de columna, flash (de evaporación instantánea) (diclorometano / heptano 2:1 a 9:1), para proporcionar éster metílico del ácido 6-cloro-5-(4-cloro-fenil)-nicotínico, como un sólido incoloro, 8,12 g (72% de rendimiento productivo). m/z (ES⁺): 281,1 (M+H).

50 b) ácido 6-cloro-5-(4-cloro-fenil)-nicotínico

Se procedió a añadir hidróxido de litio monohidratado (2,41 g, 57 mmol), a una solución de éster metílico del ácido 6-cloro-5-(4-cloro-fenil)-nicotínico, (8,1 g, 29 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y agua (34 ml), bajo atmósfera de

nitrógeno, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 20 horas, a la temperatura ambiente, se vertió sobre hielo / agua (200 g), se acidificó con HCl 1 N (120 ml) y, el conjunto, en su totalidad, se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La fase de agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 200 ml), las fases orgánicas, se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron in vacuo. Se aisló ácido 6-cloro-5-(4-cloro-fenil)-nicotínico, como un sólido incoloro, y se utilizó sin ninguna purificación adicional; 7,30 g (94% de rendimiento productivo). m/z (ISP) : 266,1 (M – H).

c) 6-cloro-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida,

Se procedió a disolver ácido 6-cloro-5-(4-cloro-fenil)-nicotínico (1,4 g, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml). A esta solución, se le añadió, de una forma secuencial, hidrocloreuro de (1R,2R)-2-aminociclohexanol (0,87 g, 6 mmol), TBTU (1,84 g, 6 mmol), y N-etildisopropilamina (4,47 mol, 26 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo 72 horas, y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo, se disolvió, a continuación, en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 0,5 N (100 ml), con bicarbonato sódico saturado, y con agua (100 ml). Las fases acuosas, se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml), y las fases orgánicas, se combinaron y, el conjunto, en su totalidad, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo sólido, se purificó, procediendo a agitar con acetato de etilo / heptano 1 : 2 (50 ml), para proporcionar 6-cloro-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida, como un sólido incoloro, 1,4 g (73% de rendimiento productivo). m/z (ISP⁺): 364,9, 366,9 (M + H).

d) 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(3-metoxi-prop-1-inil)-nicotinamida

Se procedió a añadir dicloruro de bis(trifenil-fosfino)paladio (II) (52 mg, 0,074 mmol), yoduro cuproso (I) (14 mg, 0,074 mmol), resina de trifenilfosfino-poliestireno (146 mg, 1,48 mmol/g) y éster metílico de propargilo (104 mg, 1,48 mmol), bajo atmósfera de argón y a la temperatura ambiente, a una solución de 6-cloro-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida (450 mg, 1,23 mmol), en N,N-dimetilformamida. La mezcla, se irradió, durante un transcurso de tiempo de 70 minutos, en un horno micro-ondas, a una temperatura de 120°C. La resina de poliestireno, se filtró, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado, se trató con HCl 1 N (80 ml); las fases, se separaron y, la fase de agua, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas, se lavaron con agua (100 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Las fases orgánicas, a continuación, se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. Se procedió, a continuación, a purificar el residuo, mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea) (heptano / acetato de etilo 1 : 2 a 1 : 9), para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(3-metoxi-prop-1-inil)-nicotinamida, como un sólido de color amarillo claro; 0,13 g (26% de rendimiento productivo). m/z (ISP⁺): 399,1 (M+H).

e) 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(3-metoxi-propil)-nicotinamida

Se procedió a añadir paladio sobre carbón vegetal (18 mg, 10%), a una solución de 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(3-metoxi-prop-1-inil)-nicotinamida (100 mg, 0,25 mmol) en acetato de etilo (12 ml). La mezcla, se hidrogenó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente, y a una presión positiva de hidrógeno de 0,4 bar, después de lo cual, se había consumido la cantidad teórica de hidrógeno. Se procedió, a continuación, a separar el hidrógeno mediante filtración y, el disolvente, se evaporó, para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(3-metoxi-propil)-nicotinamida, sin una purificación adicional, como un sólido de color naranja, 93 mg (92% de rendimiento productivo), m/z (ISP⁺): 403,2, 405,2 (M+H).

Ejemplo 2

5-(4-cloro-fenil)-6-(2-ciclopropil-etil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida

El compuesto el epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la de los ejemplos 1d a 1e, utilizando 6-cloro-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida y etilciclopropano, como materiales de partida: rendimiento productivo 189 mg, 46% sobre en dos etapas; m/z (ISP⁺): 399,2, 401,3 (M+H).

Ejemplo 3

N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

a) 5-trimetilsilaniletinil-pirimidina

Se procedió a añadir tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (727 mg, 0,6 mmol), a una suspensión agitada y desgasificada de 5-bromopirimidina (5,0 g, 31,4 mmol) y yoduro de cobre (I) (120 mg, 0,6 mmol) en tolueno y diisopropilamina (1 : 1, 200 ml), bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción, se calentó a una temperatura de 60°C, se añadió trimetilsililacetileno (4,89 ml, 34,6 mmol) y, la mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 60°C. La mezcla de reacción, se dejó enfriar a la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución saturada, acuosa, de cloruro amónico (3 x 100 ml). La capa orgánica, se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo, se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea) (5% acetato de etilo / heptano), para

proporcionar 5-trimetilsilaniiletinil-pirimidina, como un sólido de color marrón pálido, 4,71 g (85% de rendimiento productivo). LC a 215 nm; Rt 2,07 : 88%, m/z (ES⁺) : 177 (M + H).

b) 5-etinil-pirimidina

5 Se procedió a añadir carbonato potásico (7,38 g, 53,4 mmol), en una porción, a una solución agitada de 5-trimetilsilaniiletinil-pirimidina (4,71 g, 26,7 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente y, a continuación, se concentró "in vacuo". El residuo, se suspendió en diclorometano y, los sólidos inorgánicos, se eliminaron mediante filtración. El filtrado, se concentró al vacío, para eliminar aproximadamente un 95% del disolvente, para proporcionar 5-etinil-pirimidina, como un aceite marrón, en forma cruda. El material, se utilizó en la subsiguiente reacción de Sonogashira, sin ninguna purificación adicional.

c) Éster etílico del ácido 6-cloro-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico y éster metílico del ácido 6-cloro-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico

15 Se procedió a añadir tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (104 mg, 0,9 mmol) a una suspensión desgasificada de éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico (4,50 g, 18,0 mmol), ácido 4-(trifluorometil)-fenilborónico (3,76 g, 19,8 mmol) y carbonato potásico (4,98 g, 36 mmol) en tolueno y etanol (2 : 1, 50 ml). La mezcla de reacción, se agitó a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas y, a continuación, se enfrió a la temperatura ambiente, (agua) (50 ml) y, el conjunto en su totalidad, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los orgánicos, se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash de columna (20% de acetato de etilo / heptano), para proporcionar una mezcla de éster etílico del ácido 6-cloro-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico y éster metílico del ácido 6-cloro-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico, en un factor de relación de 45 : 55, de 3 2,46 g (42% de rendimiento productivo). LC a 215 nm; Rt 2,31: 53%, m/z (ES⁺): 316 (M + H) y Rt 2,43 : 44% (ES⁺): 330 (M + H).

d) Éster etílico del ácido 6-pirimidin-5-il-etinil-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico y éster metílico del ácido 6-pirimidin-5-il-etinil-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico

25 Se procedió a añadir una solución desgasificada de 5-etinil-pirimidina (2,0 mmol) en tetrahidrofurano y N-etildiisopropilamina (1 : 1, 10 ml), a una suspensión desgasificada de éster etílico del ácido 2-cloro-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico y éster metílico del ácido 2-cloro-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico (45 : 55, 296 mg, 1,0 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano (1:1)(49 mg, 0,06 mmol), trifenilfosfina soportada en polímero (135 mg, 1,48 mmol/g, 0,2 mmol) y yoduro de cobre (I)(11 mg, 0,06 mmol) en tetrahidrofurano y N-etildiisopropilamina (1:1, 5 ml). La mezcla de reacción, se calentó a una temperatura de 120°, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y, los sólidos, se retiraron mediante filtración. Los sólidos, se lavaron con acetato de etilo (100 ml), los licores orgánicos, se combinaron y se lavaron con solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (3 x 50 ml). La fase orgánica, se lavó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea)(20% acetato de etilo / heptano), proporcionó una mezcla de éster etílico del ácido 6-pirimidin-5-il-etinil-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico y éster metílico del ácido 6-pirimidin-5-il-etinil-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico, como un aceite de color marrón, en un factor de relación de 1 : 1, 330 mg (83% de rendimiento productivo): LC a 215 nm; Rt 2,21: 43% m/z (ES⁺). 384 (m + H) y Rt 2,33 : 43% m/z (ES⁺) : 398 (M + H).

40 e) Éster etílico del ácido 6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico y éster metílico del ácido 6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico

45 Se procedió a añadir paladio sobre carbono (10 % volumen / volumen, 30 mg), a una solución de éster etílico del ácido 6-pirimidin-5-il-etinil-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico y éster metílico del ácido 6-pirimidin-5-il-etinil-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico (1 : 1, 330 mg, 0,83 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. El recipiente de reacción, se purgó con nitrógeno y, el catalizador, se retiró mediante filtración. La mezcla de reacción, se concentró al vacío, para proporcionar una mezcla de éster etílico del ácido 6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico y éster metílico del ácido 6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico, en un factor de relación de 46 : 54, 196 mg (59% de rendimiento productivo). LC a 215 nm; Rt 2,05: 47%, m/z (ES⁺): 388 (M+H) y Rt 2,18:40%, m/z (ES⁺) : 402 (M + H).

50 f) Ácido 6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluoro-metil-fenil)-nicotínico

55 Se procedió a añadir una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (2,25 ml, 2,25 mmol), a una solución de éster etílico del ácido 6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico y éster metílico del ácido 6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico (46 : 54, 1,96 mg, 0,49 mmol), en tetrahidrofurano y metanol (6 : 1, 7 ml). La mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 20 horas, a la temperatura ambiente y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo, se trató con HCl 4M en dioxano (0,56 ml, 2,25 mmol), y se concentró, al vacío, para proporcionar el ácido 6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluoro-metil-fenil)-nicotínico, crudo. Este

material, se utilizó en la etapa de amida subsiguiente, sin purificación adicional. LC a 215 nm; Rt 1,72: 89% m/z (ES⁺): 374 (M + H).

g) N-((1R,2R)-2-hidroxi-diclohexil)-6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

- 5 Se procedió añadir una solución de hidrocloreuro de (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol (41 mg, 0,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,2 ml), a una suspensión de TBTU (234 mg, 0,73 mmol), ácido 6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluoro-metil-fenil)-nicotínico (0,24 mmol) y N-etildisopropilamina (0,21 ml, 1,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,7 ml). La mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, y se concentró al vacío. Se procedió, a continuación, a disolver el residuo en diclorometano (2 ml), y se lavó con agua (2 ml). La capa acuosa, se separó y se extrajo con diclorometano (2 ml), los orgánicos, se combinaron, y el conjunto,
- 10 en su totalidad, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo, se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar N-((1R,2R)-2-hidroxi-diclohexil)-6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida, 49 mg (44% de rendimiento productivo, en dos etapas). LC a 215 nm; Rt 3,92: 92% m/z (ES⁺); 471 (M + H).

Ejemplo 4

5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil-6-(2-piridin-3-il-etil)-nicotinamida

- 15 El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 3-bromopiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-cloro-fenilborónico y (R)-1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 5,9 mg, 5% en dos etapas. LC a 215 nm; Rt 3,17: 93%, m/z (ES⁺): 436 (M + H).

Ejemplo 5

- 20 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-nicotinamida

El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 3-bromopiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-cloro-fenilborónico y (1R,2R)-2-amino-2-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 11,0 mg, 7%. LC a 215 nm; Rt 2,95: 98%, m/z (ES⁺): 420 (M + H).

- 25 **Ejemplo 6**

5-(4-fluoro-fenil)-6-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida,

- El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 2-bromo-5-fluoropiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-cloro-fenilborónico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 31,7 mg, 27%. LC a 215 nm; Rt 3,88: 100%, m/z (ES⁺): 438 (M + H).
- 30

Ejemplo 7

5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-nicotinamida,

- El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 3-bromopiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-cloro-fenilborónico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 24,7 mg, 19%. LC a 215 nm; Rt 3,12: 99%, m/z (ES⁺): 436 (M + H).
- 35

Ejemplo 8

5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-nicotinamida

- El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 2-bromopiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-cloro-fenilborónico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 28,0 mg, 21%. LC a 215 nm; Rt 3,10: 98%, m/z (ES⁺): 436 (M + H).
- 40

Ejemplo 9

N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

- 45 El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 3-bromopiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-cloro-trifluorometilfenilborónico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 7,2 mg, 19%. LC a 215 nm; Rt 3,28: 94%, m/z (ES⁺): 470 (M + H).

Ejemplo 10

N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-5(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

- 5 El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 2-bromopiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-cloro-trifenilmetilfenilborónico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 35,2 mg, 22%. LC a 215 nm; Rt 3,25: 93%, m/z (ES⁺): 470 (M + H).

Ejemplo 11

5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-nicotinamida

- 10 El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 2-bromopiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-fluoro-fenilborónico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 10,0 mg, 10%. LC a 215 nm; Rt 2,95: 94%, m/z (ES⁺): 420 (M + H).

Ejemplo 12

5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-4-il-etil)-nicotinamida

- 15 El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 4-bromopiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-fluoro-fenilborónico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 9,0 mg, 24%. LC a 215 nm; Rt 2,93: 86%, m/z (ES⁺): 420 (M + H).

Ejemplo 13

- 20 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-tiazol-2-il-etil)-nicotinamida

El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 2-bromotiazol, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-fluoro-fenilborónico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 14,7 mg, 11%. LC a 215 nm; Rt 3,85: 93%, m/z (ES⁺): 426 (M + H).

- 25 **Ejemplo 14**

5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-pirimidin-5-il-etil)-nicotinamida

- 30 El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 5-bromopirimidina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-cloro-fenilborónico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 44,4 mg, 34%. LC a 215 nm; Rt 3,78: 94%, m/z (ES⁺): 437 (M + H).

Ejemplo 15

5-(4-fluoro-fenil)-6-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-nicotinamida

- 35 El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 2-bromo-5-fluoropiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-cloro-fenilborónico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 21,4 mg, 43%. LC a 215 nm; Rt 4,12: 99%, m/z (ES⁺): 454 (M + H).

Ejemplo 16

6-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

- 40 El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 2-bromo-5-fluoro-piridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-trifluorometilfenilborónico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 14,5 mg, 33%. LC a 215 nm; Rt 4,26: 95%, m/z (ES⁺): 488 (M + H).

Ejemplo 17

N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(2-piridin-4-il-etil)-nicotinamida

- 45 El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 4-bromopiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-trifluorometil-fenilborónico y (R)-1-amino-2-ciclopropil-propan-2-

ol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 14,2 mg, 38%. LC a 215 nm; Rt 2,93: 95%, m/z (ES⁺): 420 (M + H).

Ejemplo 18

N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(2-tiazol-2-il-etil)-nicotinamida

- 5 El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 3-bromotiazol, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-fluoro-fenilborónico y (R)-1-amino-ciclopropil-propan-2-ol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 14,2 mg, 11%. LC a 215 nm; Rt 3,91: 97%, m/z (ES⁺): 426 (M + H).

Ejemplo 19

- 10 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-piridin-4-il-etil)-nicotinamida

El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 2-bromopiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-cloro-fenilborónico y (R)-1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 17,0 mg, 13%. LC a 215 nm; Rt 3,16: 88%, m/z (ES⁺): 436 (M + H).

- 15 **Ejemplo 20**

N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-piridin-2-il-etil)-5-(4-trifluorometil)-fenil)-nicotinamida

- 20 El producto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 3, utilizando 2-bromopiridina, éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ácido 4-trifluorometil-fenilborónico y (R)-1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol, como materiales de partida; rendimiento productivo en las dos últimas etapas, 22,4 mg, 14%. LC a 215 nm; Rt 3,31: 98%, m/z (ES⁺): 470 (M + H).

Ejemplos galénicos

Ejemplo A

Pueden fabricarse tabletas recubiertas de película, las cuales contienen los siguientes ingredientes, de una forma convencional:

25	<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta</u>	
	<u>Núcleo:</u>		
	Compuesto de la fórmula I	10,0 mg	200,0 mg
	Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
	Lactosa hídrica	60,0 mg	70,0 mg
30	Providona K30	12,5 mg	15,0 mg
	Glicolato de almidón, sódico	12,5 mg	17,0 mg
	Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
	(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
	<u>Recubrimiento de película:</u>		
35	Hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
	Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
	Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
	Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

- 40 El ingrediente activo, se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y, la mezcla, se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado, se mezcla con glicolato de almidón, sódico, y estearato magnésico, y se

comprime, para obtener núcleos de 120 mg ó de 350 mg, respectivamente. Los núcleos, se lacan con una solución / suspensión acuosa de la capa de película anteriormente mencionada.

Ejemplo B

Pueden fabricarse cápsulas, que contienen los siguientes ingredientes, de una forma convencional:

5	<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
	Compuesto de la fórmula I	25,0 mg
	Lactosa	150,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
	Talco	5,0 mg

10 Los compuestos, se tamizan y se mezclan, y se llenan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

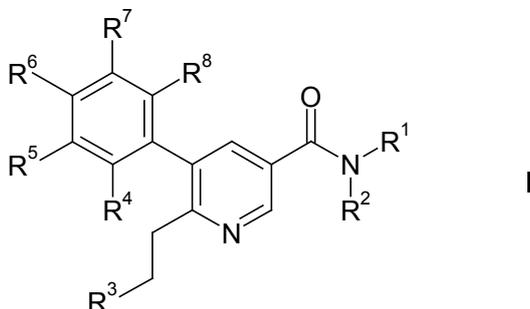
Las soluciones de inyección, pueden tener la siguiente composición:

	Compuesto de la fórmula I	3,0 mg
15	Polietilenglicol 400	150,0 mg
	Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
	Agua para soluciones de inyección	hata 1,0 ml

20 El ingrediente activo, se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH, se ajusta a un valor de 5,0, mediante la adición de ácido acético. El volumen, se ajusta a 1,0 ml, mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución, se filtra, se llena en viales, utilizando un "overage" (maduración) apropiado, y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula general



en donde,

- 5 R^1 , se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilo C_3-C_7 , el cual se encuentra no sustituido o sustituido por hidroxilo o alcoxi C_1-C_7 , hidroxialquilo C_1-C_7 , hidroxihalógenoalquilo C_1-C_7 , $-CH_2-CR^9R^{10}$ -cicloalquilo C_3-C_7 , y $CR^{11}R^{12}-COOR^{13}$;
 R^9 , es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;
 R^{10} , se elige entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_7 ;
- 10 R^{11} y R^{12} , independientemente uno de otro, son hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;
 R^{13} , es alquilo C_1-C_7 ;
 R^2 , es hidrógeno;
- R^3 , se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 -alquilo C_1-C_7 ,
alcoxi C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 -alquilo C_1-C_7 , heteroarilo elegido entre furilo, piridilo, piracinilo, pirimidinilo,
15 piridacinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo,
oxatriazolilo, tetrazolilo, pentazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, benzoxazolilo, quinolinilo,
isoquinolinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo y benzotienilo que está no sustituido o mono- o di-sustituido
independientemente por alquilo C_1-C_7 o halógeno y heteroaril-alquilo C_1-C_7 , en donde el grupo heteroarilo se
elige entre furilo, piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo,
20 imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tetrazolilo, pentazolilo, pirrolilo, benzofuranilo,
benzotiazolilo, indolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo y benzotienilo y
no sustituido o mono- o di-sustituido independientemente por alquilo C_1-C_7 o halógeno;
- R^4 y R^8 son, de forma independiente entre sí, hidrógeno o halógeno;
 R^5 y R^7 , de forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno,
25 halogenoalquilo C_1-C_7 , halogenoalcoxi C_1-C_7 y ciano;
- R^6 , se selecciona entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo C_1-C_7 , halogenoalcoxi
 C_1-C_7 y ciano;
- y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

- 30 2.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R^1 , es cicloalquilo C_3-C_7 , el cual se encuentra no sustituido o sustituido por hidroxilo o alcoxi C_1-C_7 , ó $-CH_2-CR^9R^{10}$ -cicloalquilo C_3-C_7 , en donde, R^9 , es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 y, R^{10} , se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_7 .

- 3.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, R¹, es cicloalquilo C₃-C₇ sustituido por hidroxilo.
- 4.- Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, R¹, es -CH₂-CR⁹R¹⁰-cicloalquilo C₃-C₇, y en donde, R⁹, es hidrógeno o alquilo
- 5 C₁-C₇ y, R¹⁰, se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, y alcoxi C₁-C₇.
- 5.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en donde, R¹, es -CH₂-CR⁹R¹⁰-cicloalquilo C₃-C₇ y en donde, R⁹, es metilo y R¹⁰, es hidroxilo.
- 6.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, R³, se selecciona de entre el grupo consistente en cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇ y heteroarilo elegido entre furilo, piridilo, piracínilo, pirimidinilo, piridacínilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tetrazolilo, pentazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzisoxazolilo y benzotienilo que está no sustituido o mono- o disustituido independientemente por alquilo C₁-C₇ o halógeno.
- 10 7.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, R³, es cicloalquilo C₃-C₇.
- 15 8.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, R³, es alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇.
- 9.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, R³, es heteroarilo elegido entre furilo, piridilo, piracínilo, pirimidinilo, piridacínilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tetrazolilo, pentazolilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzisoxazolilo y benzotienilo que está no sustituido o mono- o di-sustituido independientemente por alquilo C₁-C₇ o halógeno.
- 20 10.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 ó 9, en donde, R³ es heteroarilo, seleccionado de entre piridilo, pirimidinilo y tiazolilo, encontrándose, el citado heteroarilo, no sustituido o mono o di-sustituido, de una forma independiente, por alquilo C₁-C₇ ó halógeno.
- 25 11.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde, R⁴ y R⁸, de una forma independiente entre sí, son hidrógeno ó halógeno, R⁵ y R⁷, de una forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₇, halogenoalcoxi C₁-C₇, y ciano, R⁶, se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₇, halogenoalcoxi C₁-C₇, y ciano, y no todos los R⁴ a R⁸, son hidrógeno.
- 30 12.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde, R⁶, es halógeno, o halogenoalquilo C₁-C₇ y, R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸, son hidrógeno.
- 13.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde, R⁶, se selecciona de entre el grupo consistente en fluoro, cloro y trifluorometilo.
- 35 14.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente en:
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(3-metoxi-propil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-(2-ciclopropil-etil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-pirimidin-5-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil-6-(2-piridin-3-il-etil)-nicotinamida,
- 40 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-6-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 45 N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-5(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,

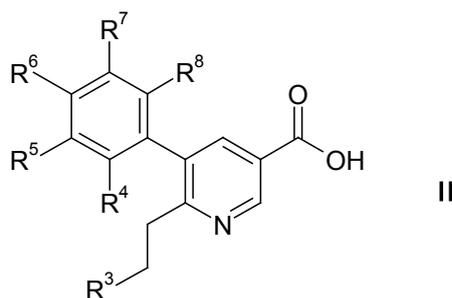
- 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-nicotinamida,
 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-4-il-etil)-nicotinamida,
 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-tiazol-2-il-etil)-nicotinamida,
 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-pirimidin-5-il-etil)-nicotinamida,
 5 5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-nicotinamida,
 6-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
 N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(2-piridin-4-il-etil)-nicotinamida,
 N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(2-tiazol-2-il-etil)-nicotinamida,
 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-piridin-4-il-etil)-nicotinamida,
 10 N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-piridin-2-il-etil)-5-(4-trifluorometil)-fenil)-nicotinamida,
 y todas las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

15.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente en:

- 5-(4-cloro-fenil)-6-(2-ciclopropil-etil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida,
 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-nicotinamida,
 15 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-nicotinamida,
 N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-3-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
 N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-piridin-2-il-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-6-(2-tiazol-2-il-etil)-nicotinamida,
 5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-etil]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-nicotinamida,
 20 y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas.

16.- Un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I, tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, cuyo procedimiento comprende

acoplar un compuesto de la fórmula



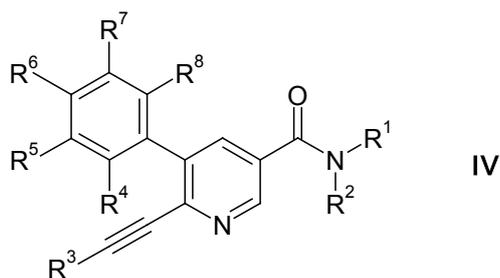
- 25 en donde, R³ a R⁸, son tal y como ha definido en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula



en donde, R¹ y R², son tal y como se han definido en la reivindicación 1, con la ayuda de un agente de acoplamiento, bajo condiciones básicas, y, si se desea, procediendo a convertir el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

- 30 17.- Un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I, tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, cuyo procedimiento comprende

la hidrogenación de un compuesto de la fórmula



en donde, R^1 , R^2 y R^3 a R^8 , son tal y como se define en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador,

y, si se desea, procediendo a convertir el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

5 18.- Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un portador y/o adyuvante, farmacéuticamente aceptable.

19.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso como sustancias terapéuticas activas.

10 20.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso como sustancias terapéuticas activas, para el tratamiento y / o profilaxis de

trastornos de la nutrición, la obesidad la diabetes tipo II ó diabetes no insulino-dependiente, el abuso y/o dependencia de una sustancia, incluyendo a la dependencia del alcohol y a la dependencia de la nicotina.

15 21.- El uso de compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de la nutrición, la obesidad la diabetes tipo II ó diabetes no insulino-dependiente, el abuso y/o dependencia de una sustancia, incluyendo la dependencia del alcohol y la dependencia de la nicotina.