

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 205**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 491/107</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4355</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)	<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/08</b>	(2006.01)
<b>A61P 5/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/14</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/02</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/20</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06832790 .7**
- 96 Fecha de presentación: **10.11.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1953165**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54 Título: **Derivado espiro aza-sustituido**

30 Prioridad:  
**10.11.2005 JP 2005325808**  
**07.03.2006 JP 2006060814**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.05.2012**

73 Titular/es:  
**MSD K.K.**  
**Kitanomaru Square 1-13-12 Kudankita Chiyoda-**  
**ku**  
**Tokyo 102-8667 , JP**

72 Inventor/es:  
**JITSUOKA, Makoto;**  
**TSUKAHARA, Daisuke y**  
**SATO, Nagaaki**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 381 205 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**

Derivado espiro aza-sustituido

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados espiro aza-sustituidos.

**5 Técnica anterior**

Se ha sabido que, en organismos tales como por lo general los mamíferos, la histamina, que es un factor endógeno fisiológicamente activo funciona como neurotransmisor y tiene amplias actividades farmacológicas (por ejemplo, véase Life Science, vol. 17, pág. 503 (1975)).

10 Estudios de inmunohistoquímica han dejado claro que existe un cuerpo celular (que produce) histamina agonística en el núcleo papilar ganglionar en una región hipotalámica posterior y estas fibras nerviosas de histamina se proyectan en un intervalo extremadamente amplio en el cerebro, lo que corrobora varios efectos farmacológicos de la histamina (por ejemplo, véase Journal of Comparative Neurology, Vol. 273, pág. 283). La existencia de nervios de histamina agonística en el núcleo papilar ganglionar en una región hipotalámica posterior sugiere que la histamina puede tener una función importante en el control de funciones fisiológicas relativas a las funciones cerebrales, especialmente a las funciones hipotalámicas (sueño, ritmo de vigilia, secreción interna, acción de comer y beber, acción sexual, etc.) (por ejemplo, véase Progress in Neurobiology, Vol. 63, pág. 637 (2001)).

15 La existencia de proyección a la región del cerebro que se refiere al sustento de la vigilia, por ejemplo, para la corteza cerebral sugiere la función en el control de la vigilia o del ciclo de vigilia-sueño. La existencia de la proyección para muchas estructuras periféricas como el hipocampo y el complejo amigdaloides sugiere la función en el control de los nervios autonómicos, la emoción, el control de la acción motivada y proceso de aprendizaje y memoria.

20 Cuando se libera de las células productoras, la histamina actúa con un polímero específico que se denomina un receptor en la superficie de la membrana celular o dentro de una celda objetivo, por lo tanto, presentando sus efectos farmacológicos para el control de varias funciones corporales. Hasta ahora, se han encontrado cuatro tipos de receptores de histamina. En particular, la presencia de un receptor de histamina que participa en las funciones nerviosas centrales y periféricas, receptor H3 de histamina, ha sido demostrado por varios estudios farmacológicos y fisiológicos (por ejemplo, véase Trends in Pharmacological Science, Vol. 8, pág. 24 (1987)); y recientemente, se han identificado genes de receptores H3 de histamina humanos y de roedores y se ha aclarado su existencia (por ejemplo, véase Molecular Pharmacology, Vol. 55, pág. 1101 (1999)).

25 Se ha sugerido que receptor H3 de histamina existe en la membrana presináptica de neurocitos centrales o periféricos y funciona como un auto-receptor, por lo tanto, controlando la liberación de histamina y controlando la liberación de otros neurotransmisores. Específicamente, se publicó que un agonista del receptor H3 de histamina, o su antagonista o agonista inverso controla la liberación de histamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina o dopamina procedente de la terminación nerviosa. Por ejemplo, la liberación de estos neurotransmisores es inhibida por un agonista tal como (R)-( $\alpha$ )-metilhistamina y es estimulada por un antagonista o agonista inverso, tal como la tioperamida (por ejemplo, véase Trends in Pharmacological Science, Vol. 19, pág. 177 (1998)).

30 El documento WO 99/22735 da a conocer compuestos similares, pero no idénticos a los compuestos de la presente invención. Por otra parte la utilización descrita en la referencia es diferente a la de la presente invención, porque la invención de la referencia está relacionada con agonistas de somatostatina.

**40 Exposición de la invención**

Un objetivo de la invención consiste en proporcionar una nueva sustancia que tiene un efecto antagonista del receptor H3 de histamina (un efecto de inhibición de histamina para unirse a un receptor H3 de histamina) o efecto agonística inverso del receptor H3 de histamina (un efecto de inhibir la actividad homeostática que tiene un receptor de histamina H3), o es decir, una nueva sustancia que actúa como antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina en organismos vivos.

45 Los presentes inventores proporcionan compuestos o sales para alcanzar el objetivo anterior, concretamente un compuesto seleccionado de la lista siguiente o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:

50 Trans-5'-metoxi-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida,  
trans-5'-metoxi-3'-oxo-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida,  
trans-4'-metoxi-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida,  
trans-4'-metil-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-azaisobenzofuran]-4-

carboxamida,  
 trans-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-aza-  
 isobenzofuran]-4-carboxamida, y  
 trans-5'-pirazinil-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-  
 carboxamida;

5

en lo sucesivo denominado un compuesto de fórmula (I).

Dicho compuesto o su sal actúa como un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina en los organismos vivos. Por consiguiente, la invención proporciona un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina o que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se definió anteriormente.

10 Estudios recientes han demostrado que un receptor H3 de histamina tiene actividades hemostática sumamente altas (actividades observadas en ausencia de un factor agonista endógeno (por ejemplo, histamina)) en las células y tejidos que expresan el receptor o en una fracción de la membrana procedente de las células y tejidos que expresan e incluso en organismos vivos (por ejemplo, véase *Nature*, vol. 408, pág. 860). Se publicó que estas actividades hemostáticas son inhibidas por un agonista inverso. Por ejemplo, tioperamida o siproxifán inhibe la actividad homeostática auto-receptora de un receptor H3 de histamina y, como consecuencia, estimula la liberación de neurotransmisores (por ejemplo, histamina) de la terminación nerviosa.

15

En cuanto a las ratas, un inhibidor selectivo a alto nivel de histamina sintetasa (histidina descarboxilasa) inhibe la vigilia de las ratas, y por lo tanto de histamina participa en el control de la vigilia motriz. En cuanto a los gatos, la administración de (R)-( $\alpha$ )-metilhistamina a gatos aumenta su sueño profundo de onda lenta (por ejemplo, véase *Brain Research*, vol. 523, pág. 325 (1990)).

20

Contrariamente a esto, tioperamida dependiente de la dosis aumenta la vigilia y disminuye la onda lenta y el sueño REM (por ejemplo, véase *Life Science*, vol. 48, pág. 2397 (1991)). Un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina, la tioperamida o GT-2331 reduce la cataplexia emocional y el sueño de perros narcolépticos (por ejemplo, véase *Brain Research*, Vol. 793, pág. 279 (1998)).

25 Esta información sugiere que el receptor H3 podrá participar en el control de vigilia-sueño y en las enfermedades asociadas al trastorno del sueño, lo que sugiere además una posibilidad de que un agonista, antagonista o agonista inverso H3 selectivo de histamina, puede ser útil para el tratamiento de trastornos del sueño o de diversas enfermedades asociadas al trastorno del sueño (por ejemplo, hipersomnia idiopática, hipersomnia recurrente, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastorno acromoción periódica del sueño, síndrome de apnea del sueño, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de fatiga crónica, trastorno del sueño REM, insomnio senil, enajenación del sueño de los trabajadores nocturnos, insomnio idiopático, insomnio recurrente, insomnio primario, depresión, ansiedad, esquizofrenia). En consecuencia, se puede considerar que los compuestos o sus sales anteriores (1) que actúan como un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina pueden ser eficaces para la prevención y remedio de trastornos del sueño y varias enfermedades de asociadas al trastorno del sueño.

30

35 En ratas, la tioperamida o GT-2331 alivia la afección del trastorno de aprendizaje (LD) y el trastorno del déficit de atención por hiperactividad (ADD) (por ejemplo, véase *Life Science*, vol. 69, pág. 469 (2001)). Además en ratas, (R)-( $\alpha$ )-metilhistamina disminuye sus efectos objeto cognitivos y de aprendizaje en la prueba de cognición del objeto y en la prueba de participación pasiva con ellos.

35

Por otra parte, en una prueba de la amnesia inducida por escopolamina, la tioperamida en función de la dosis alivia la amnesia provocada por la sustancia química (por ejemplo, véase *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol. 68, pág. 735 (2001)).

40

Estas informaciones sugieren la posibilidad de que un antagonista o agonista inverso de los receptores H3 de histamina puede ser útil para la prevención o remedio de trastorno de la memoria y el aprendizaje y varias enfermedades, acompañadas por éste (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, déficit de atención por trastorno por hiperactividad). Por consiguiente, puede considerarse que el presente compuesto o su sal puede ser eficaz para la prevención o remedio de dicho trastorno de la memoria y el aprendizaje y varias enfermedades, acompañadas por éste.

45

Con respecto a las ratas, la administración de histamina a su ventrículo inhibe su acción de alimentación, lo que sugiere por consiguiente que la histamina puede participar en el control de la acción de alimentación (por ejemplo, véase *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 49, pág. 191 (1998)). De hecho, la tioperamida inhibe en función de la dosis la acción de alimentación y estimula la liberación intracerebral de histamina (por ejemplo, véase *Behavioral Brain Research*, vol. 104, pág. 147 (1999)).

50

Estas informaciones sugieren que un receptor H3 de histamina puede participar en el control de la acción de alimentación, lo que sugiere además que un antagonista o agonista inverso H3 de histamina puede servir para la prevención o el remedio de las enfermedades del sistema metabólico (síndromes metabólicos) tal como el trastorno de la alimentación, la obesidad, la diabetes, el demacrado o la hiperlipidemia. Por consiguiente, puede considerarse que el presente compuesto o su sal puede ser eficaz también para la prevención o el remedio de dichas

55

enfermedades del sistema metabólico.

En las ratas, (R)-( $\alpha$ )-metilhistamina reduce su presión diastólica basal en función de la dosis, y su acción está antagonizada por la tioperamida (por ejemplo, véase *European Journal of Pharmacology*, vol. 234, pág. 129, (1993)).

5 Estas informaciones sugieren que un receptor H3 de histamina puede participar en el control de la presión sanguínea, el ritmo cardíaco y el gasto cardíaco, lo que sugiere además que un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina puede servir para la prevención o el remedio de enfermedades del sistema circulatorio tales como la hipertensión y varios trastornos cardíacos. Por consiguiente, puede considerarse que el presente compuesto o su sal puede ser eficaz también para la prevención o el remedio de dichas enfermedades del sistema circulatorio.

10 En ratones, la tioperamida en función de la dosis inhibe el espasmo producido por el choque eléctrico o la convulsión epiléptica provocada por pentileno tetrazol (PTZ) (por ejemplo, véase *European Journal of Pharmacology*, vol. 234, pág. 129 (1993) y *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol. 68, pág. 735 (2001)).

15 Estas informaciones sugieren que un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina puede servir para la prevención o el remedio de la epilepsia o espasmo central. Por consiguiente, puede considerarse que el siguiente compuesto o su sal puede ser eficaz también para la prevención o remedio de dicha epilepsia o espasmo central.

Por consiguiente, la invención proporciona además una prevención o remedio para las enfermedades del sistema metabólico, las enfermedades del sistema circulatorio o las enfermedades del sistema nervioso, que contiene, como ingrediente activo del mismo, el presente compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable.

20 Las enfermedades del sistema metabólico son al menos una seleccionada entre obesidad, diabetes, trastorno de la secreción hormonal, hiperlipidemia, gota y esteatosis hepática.

Las enfermedades del sistema circulatorio son al menos una seleccionada entre la estenocardia, la insuficiencia cardíaca aguda/congestiva, infarto cardíaco, arterioesclerosis coronaria, hipertensión, nefropatía y trastorno hidroelectrolítico.

25 Las enfermedades del sistema nervioso son al menos una seleccionada entre el trastorno del sueño, enfermedades acompañadas por trastorno del sueño, bulimia, trastorno emocional, epilepsia, delirio, demencia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de la memoria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno cognitivo, trastorno del movimiento, parestesia, disosmia, resistencia a la morfina, dependencia de fármacos, alcoholismo y temblor.

30 Las enfermedades del sistema nervioso son al menos una seleccionada entre la hipersomnia idiopática, la hipersomnia recurrente, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastorno de acromoción periódica del sueño, trastorno de la apnea del sueño, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de la fatiga crónica, trastorno del sueño REM, insomnio senil, enajenación del sueño de trabajadores nocturnos, insomnio idiopático, insomnio recurrente, insomnio primario, depresión, ansiedad y esquizofrenia.

35 El presente compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable puede utilizarse combinado con un cofármaco. Por consiguiente, la invención proporciona además un agente preventivo o remedio para las enfermedades del sistema metabólico, las enfermedades del sistema circulatorio o las enfermedades del sistema nervioso, que contiene un presente compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable y un cofármaco, como ingredientes activos del mismo. El cofármaco incluye un remedio para la diabetes, un remedio para la hiperlipidemia, un remedio para la hipertensión o un fármaco contra la obesidad. Pueden utilizarse dos o más de dichos cofármacos en la presente memoria, combinados.

40 El agente preventivo o remedio para dichas enfermedades, que proporciona la invención en la presente memoria, puede comprender los apartados (i), (ii) y (iii) siguientes:

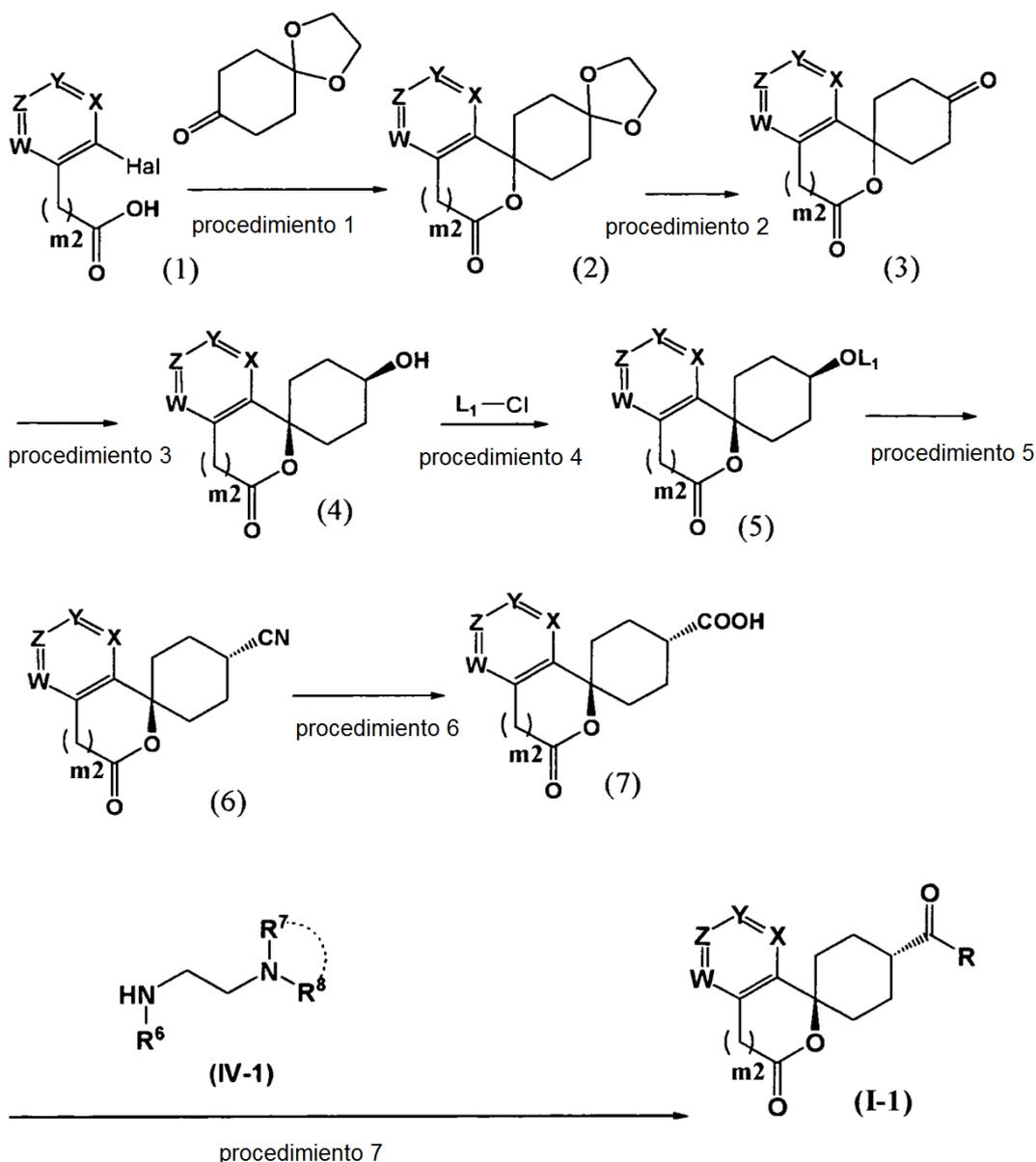
(i) un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores (1);

(ii) al menos uno seleccionado de entre el grupo de los apartados (a) a (g):

- 45 (a) un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina excepto (i);  
 (b) una biguanida,  
 (c) un PPAR (un proliferador-receptor activado de peroxisoma)-agonista;  
 (d) insulina,  
 (e) somatostatina,  
 50 (f) un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa,  
 (g) un activador de la secreción de insulina;

(iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención (y compuestos similares) pueden producirse, por ejemplo, según el procedimiento siguiente:



en las que Hal representa un átomo de halógeno; L<sub>1</sub> representa un grupo metansulfonilo, un grupo trifluorometansulfonilo o un grupo p-toluensulfonilo. Para proporcionar los compuestos de la invención en las fórmulas anteriores m<sub>2</sub> es cero, R<sup>6</sup> es metilo, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> completan un anillo de pirrolidina o de piperidina, X = Y = CH, y uno de W y Z es N mientras que el otro es un grupo metino sustituido.

(Etapa 1)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (2) haciendo reaccionar un compuesto (1) con cetal monoetilénico de 1,4-ciclohexanodiona en presencia de una base.

El compuesto (1) que va a utilizarse en esta reacción puede producirse según un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, documento WO 03/014083), o un método similar al mismo, o una combinación del método con un método ordinario. El compuesto (1) incluye, por ejemplo, ácido 3-bromo-4-piridincarboxílico, ácido 3-bromo-2-piridincarboxílico, ácido 2-fluoro-3-cloro-4-piridincarboxílico y otros.

La cantidad del cetal monoetilénico de 1,4-ciclohexanodiona que va a utilizarse en esta etapa puede oscilar generalmente entre 1 y 5 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 2 equivalentes.

La base utilizable incluye, por ejemplo, butil litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio y otros.

La cantidad de la base que va a utilizarse puede ser generalmente de 2 a 10 equivalentes en relación con un equivalente del compuesto (1), preferentemente de 2 a 4 equivalentes.

5 El disolvente de la reacción no específicamente definido puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción, e incluye, por ejemplo, tetrahidrofurano (en lo sucesivo abreviado como "THF"), éter dietílico, éter metil-terc-butílico y otros. De éstos, se prefiere el THF.

La temperatura de reacción puede oscilar generalmente desde -100°C a 100°C, preferentemente desde -78°C a 50°C.

El tiempo de reacción puede generalmente ser de 1 hora a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

10 El compuesto (2) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método ordinario de aislamiento y purificación, por ejemplo, de concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

(Etapa 2)

15 Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (3) eliminando el grupo acetal procedente del compuesto (2) obtenido en la etapa 1 anterior. El grupo acetal puede eliminarse según un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Green, 2ª ed., John Wiley & Sons, 1991), o un método similar a éste, o una combinación del método con un método ordinario.

Concretamente, para eliminar el grupo acetal, por ejemplo, puede utilizarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido paratoluensulfónico o ácido trifluoroacético.

20 La cantidad de ácido que ha de utilizarse puede ser generalmente de 0,1 a 100 equivalentes en relación con un equivalente del compuesto (2), preferentemente de 0,5 a 50 equivalentes.

El disolvente de la reacción no definido específicamente puede ser alguno que no interfiera con la reacción, e incluye, por ejemplo, agua, y metanol que contiene agua, etanol, acetona, THF, 1,4-dioxano y ácido acético y otros. De éstos, se prefieren metanol, etanol, acetona, THF y 1,4-dioxano.

25 La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0°C a 200°C, preferentemente de 20°C a 150°C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 hora a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 10 horas.

30 El compuesto (3) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

(Etapa 3)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (4) para reducir el grupo carbonilo del compuesto (3) obtenido en la etapa 2 anterior.

35 El agente reductor que debe utilizarse en esta etapa incluye, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y tri(terc-butoxi)aluminio y otros.

La cantidad de agente reductor que ha de utilizarse en esta etapa puede ser generalmente de 1 a 20 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (3), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

40 El disolvente de la reacción no definido específicamente puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción, e incluye, por ejemplo, THF, disolvente con mezcla de THF-agua, 1,4-dioxano, disolvente con mezcla de dioxano-agua, metanol, etanol, éter dietílico, diclorometano y otros. De éstos, se prefieren THF y disolvente con mezcla de THF-agua.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de -100°C a 100°C, preferentemente de -100°C a 50°C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 5 minutos a 24 horas, preferentemente de 5 minutos a 4 horas.

45 El compuesto (4) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

## ES 2 381 205 T3

### (Etapa 4)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (5) haciendo reaccionar el compuesto (4) con un compuesto L<sub>1</sub>-Cl, en presencia de una base.

5 Concretamente, la base que ha de utilizarse en esta etapa incluye, por ejemplo, trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, diisopropiletilamina, piridina y otros. De éstos, se prefieren trietilamina, diisopropiletilamina y otros.

La cantidad de base que debe utilizarse puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes en relación con un equivalente del compuesto (4), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

10 El compuesto L<sub>1</sub>-Cl que debe utilizarse incluye, por ejemplo, cloruro de metansulfonilo, cloruro de trifluorometansulfonilo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de bencensulfonilo y otros. De éstos, se prefieren el cloruro de metansulfonilo, el cloruro de p-toluensulfonilo y otros.

La cantidad del compuesto L<sub>1</sub>-Cl que debe utilizarse puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes en relación con un equivalente del compuesto (4), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

15 El disolvente de la reacción no definido específicamente puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción, e incluye, por ejemplo, THF, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo y otros. De éstos, se prefieren THF, cloruro de metileno y cloroformo.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 50°C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 5 minutos a 12 horas, preferentemente de 5 minutos a 4 horas.

20 El compuesto (5) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

### (Etapa 5)

25 Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (6) haciendo reaccionar el compuesto (5) con un compuesto ciano.

Concretamente, el compuesto ciano que debe utilizarse en esta etapa incluye, por ejemplo, cianuro de tetraetilamonio, cianuro de tetrabutilamonio, cianuro sódico, cianuro potásico y otros.

De éstos, se prefieren el cianuro de tetraetilamonio y el cianuro de tetrabutilamonio.

30 La cantidad de compuesto ciano puede ser generalmente de 1 a 20 equivalentes en relación con un equivalente del compuesto (5), preferentemente de 1 a 5 equivalentes.

El disolvente de la reacción no definido específicamente, puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción, e incluye, por ejemplo, N,N-dimetilformamida (en la presente memoria abreviado después como DMF), THF, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo y otros. De éstos, se prefiere DMF.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0°C a 150°C, preferentemente de 50°C a 100°C.

35 El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 hora a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

El compuesto (6) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

### 40 (Etapa 6)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (7) hidrolizando el compuesto (6), en presencia de un ácido.

El ácido utilizable incluye, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y otros.

45 La cantidad de ácido que debe utilizarse puede ser generalmente de 1 a 100 equivalentes en relación con un equivalente del compuesto (6), preferentemente de 1 a 50 equivalentes.

El disolvente de la reacción no definido específicamente puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, dioxano, agua y otros.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 20°C a 200°C, preferentemente de 50°C a 150°C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 hora a 72 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

5 El compuesto (7) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

El compuesto (7) puede producirse también según un procedimiento descrito en la bibliografía (por ejemplo, en el documento WO 03/014083).

(Etapa 7)

10 Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (I-1) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (7), con un compuesto (IV-1).

Esta reacción puede alcanzarse a través de reacción ordinaria formación de amida según un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, Bases and Experiments of Peptide Synthesis, Nobuo Izumiya, de Maruzen, 1983; Comprehensive Organic Synthesis, vol. 6, de Pergamon Press, 1991), o un método similar a éste, o una combinación del método con un método ordinario. Específicamente, puede alcanzarse utilizando un agente de condensación muy conocido por cualquier experto en la materia o según un método de activación de éster, un método mixto de anhídrido de ácido, un método de cloruro ácido o un método de carbodiimida disponible para cualquier experto en la materia. El reactivo formador de amidas incluye, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, N,N-diciclohexilcarbodiimida, yoduro de 1-metil-2-bromopiridinio, N,N'-carbonildiimidazol, cloruro de difenilfosforilo, difenilfosforil azida, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, oxalato de N,N'-disuccinimidilo, hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (en adelante denominado "HATU"), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio y otros. De éstos, por ejemplo, se prefieren cloruro de tionilo, hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, N,N-diciclohexilcarbodiimida, HATU o de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio y otros. En la reacción de formación de amidas, pueden utilizarse una base y un activador de condensación junto con el reactivo de formación de amidas anterior.

30 La base utilizable incluye, por ejemplo, aminas terciarias alifáticas tales como la trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-azabicyclo[4.3.0]no-5-eno (DBN) y otros; aminas aromáticas tales como piridina, 4-dimetilamino-piridina, picolina, lutidina, quinolina, isoquinolina y otros. De estos, por ejemplo, los preferidos son las aminas alifáticas terciarias; más preferidas son la trietilamina o la N,N-diisopropiletilamina y otras.

35 El activador de condensación utilizable incluye, por ejemplo, hidrato de N-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxiimida o 3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazol y otros. De estos, por ejemplo, el preferido es N-hidroxibenzotriazol y otros.

La cantidad de compuesto (IV-1) que va a utilizarse en la presente memoria puede ser generalmente de 0,1 a 10 equivalentes relativas a un equivalente de los derivados de ácido carboxílico (7) o su derivado reactivo, preferentemente de 0,5 a 3 equivalentes.

40 La cantidad del reactivo formador de amidas que va a utilizarse puede variar dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente utilizado y sobre las condiciones de reacción y pueden ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con relación a un equivalente del grupo carboxílico compuesto (7) o su derivado reactivo, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes.

45 La cantidad de activador de condensación que va a utilizarse puede variar dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente utilizado y de las condiciones de reacción y pueden ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto de ácido carboxílico (7) o su derivado reactivo, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes.

La cantidad de base que debe utilizarse puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes.

50 El disolvente de la reacción que debe utilizarse en esta etapa es, por ejemplo, un disolvente inerte. El disolvente no específicamente definido, puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción y concretamente incluye, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, DMF, acetato de etilo, acetato de metilo, acetonitrilo, benceno, xileno, tolueno, 1,4 dioxano, THF, DME y sus disolventes mixtos. Desde el punto de vista de garantizar la temperatura de reacción favorable, el disolvente es, por ejemplo, preferiblemente cloruro de metileno, cloroformo, 1, 2-dicloroetano, acetonitrilo o DMF y otros.

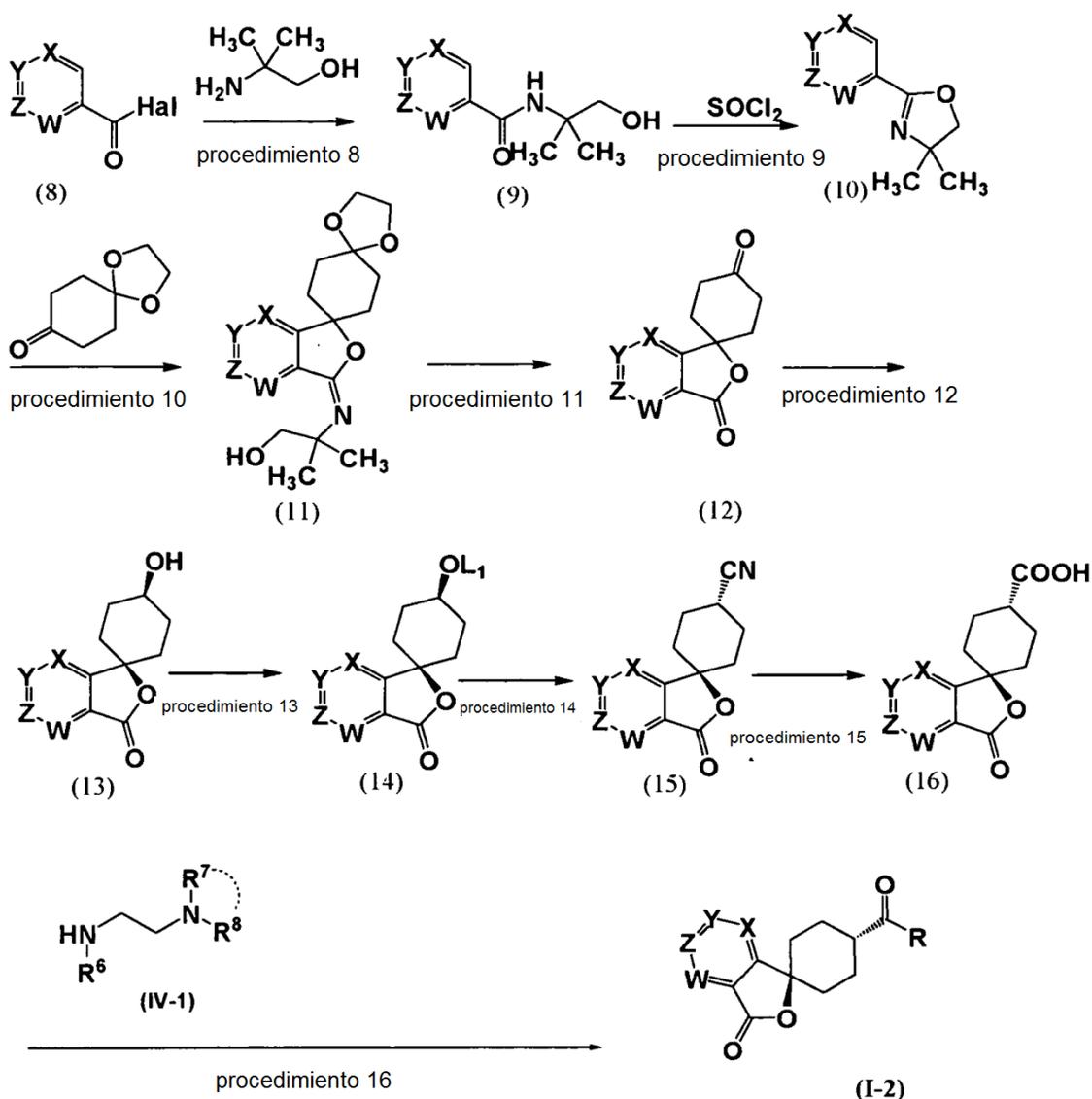
La temperatura de reacción puede ser generalmente de -78°C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 a 30°C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 0,5 a 96 horas, preferentemente de 3 a 24 horas.

5 En esta etapa puede utilizarse uno más tipos diferentes de base, el reactivo formador de amidas y el activador de condensación, opcionalmente en forma combinada.

El compuesto (I-1) de la invención obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, de concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, precipitación o cromatografía.

El compuesto (I-2) de la invención puede producirse también según el método siguiente:



10

en el que los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.

(Etapa 8)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (9) haciendo reaccionar un compuesto (8) con 1,1-dimetil-2-hidroxietilamina en presencia de una base.

15 La base que debe utilizarse incluye, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y otras. De éstas, se prefieren la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina, la piridina y otras.

## ES 2 381 205 T3

La cantidad de la base puede generalmente ser de 1 a 10 equivalentes en relación con un equivalente del compuesto (8), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de -78°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 50°C.

5 El tiempo de reacción puede ser generalmente de 10 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

El disolvente de la reacción no específicamente definido que debe utilizarse en esta etapa puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción. Concretamente, incluye, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, THF, acetato de etilo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, tolueno, dimetoxietano y otros. Se prefieren cloroformo, cloruro de metileno, THF y otros.

10 El compuesto (9) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse en la etapa siguiente.

(Etapa 9)

15 Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (10) haciendo reaccionar el compuesto (9) con cloruro de tionilo.

En lugar de cloruro de tionilo, es también utilizable cloruro de sulfurilo o oxiclорuro de fósforo y otros.

La cantidad de cloruro de tionilo que debe utilizarse puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes en relación con un equivalente del compuesto (9), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 50°C.

20 El tiempo de reacción puede ser generalmente de 10 minutos a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 24 horas.

El disolvente de la reacción no específicamente definido que debe utilizarse en esta etapa puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción. Por ejemplo, incluye benceno, cloruro de metileno, 1,2-diclorometano y otros.

25 El compuesto (10) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

(Etapa 10)

30 Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (11) haciendo reaccionar el compuesto (10) con cetal monometilénico de 1,4-ciclohexanodiona, en presencia de una base.

La base incluye por ejemplo butil litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio y otras. Se prefiere el butil litio.

La cantidad de base que debe utilizarse puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con relación a un equivalente de compuesto (10), preferiblemente de 1 a 3 equivalentes.

35 La cantidad de cetal monometilénico de 1,4-ciclohexanodiona que debe utilizarse puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con relación a un equivalente de compuesto (10), preferiblemente de 1 a 3 equivalentes.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de -78°C a 100°C, preferentemente de -78°C a 50°C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

40 El disolvente de la reacción que debe utilizarse en esta etapa puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción, e incluye, por ejemplo, THF, éter dietílico, éter metil terc-butílico y otros. De éstos, se prefiere el THF.

El compuesto (11) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

45 (Etapa 11)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (12) haciendo reaccionar el compuesto (11) con un ácido.

El ácido utilizable incluye ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido paratoluensulfónico, ácido trifluoroacético y otros.

La cantidad de ácido que debe utilizarse puede ser generalmente de 0,1 a 1000 equivalentes con relación a un equivalente de compuesto (11), preferiblemente de 0,1 a 10 equivalentes.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0°C a 200°C, preferentemente de 20°C a 100°C.

5 El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 hora a 72 horas, preferentemente de 1 hora a 48 horas.

El disolvente de la reacción que debe utilizarse en esta etapa puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción, e incluye, por ejemplo, agua, acetona, THF, 1,4-dioxano y otros. De éstos, se prefieren acetona, THF y otros.

10 El compuesto (12) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método ordinario de aislamiento y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

(Etapa 12)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (13) reduciendo el compuesto (12).

15 La reacción en esta etapa puede alcanzarse de la misma manera que en la etapa 3 anterior, o según un método similar a ésta, o una combinación del método con un método ordinario.

El compuesto (13) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

20 (Etapa 13)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (14) haciendo reaccionar el compuesto (3) con un compuesto  $L_1Cl$ , en presencia de una base.

La reacción en esta etapa puede alcanzarse de la misma manera que en la etapa 4 anterior, o según un método similar a ésta, o una combinación del método con un método ordinario.

25 El compuesto (14) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

(Etapa 14)

30 Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (15) haciendo reaccionar el compuesto (14) con un compuesto ciano.

La reacción en esta etapa puede alcanzarse de la misma manera que en la etapa 5 anterior, o según un método similar a ésta, o una combinación del método con un método ordinario.

35 El compuesto (15) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

(Etapa 15)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (16) hidrolizando el compuesto (15).

40 La reacción en esta etapa puede alcanzarse de la misma manera que en la etapa 6 anterior, o según un método similar a ésta, o una combinación del método con un método ordinario.

45 El compuesto (16) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o no someterse a aislamiento y purificación, puede someterse a la etapa siguiente.

(Etapa 16)

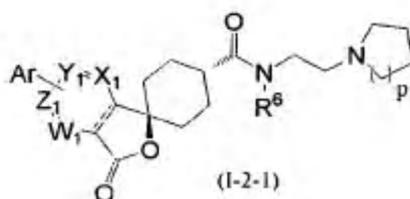
Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (I-2) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (16) con un compuesto (IV-1).

La reacción en esta etapa puede alcanzarse de la misma manera que en la etapa 7 anterior, o según un método similar a ésta, o una combinación del método con un método ordinario.

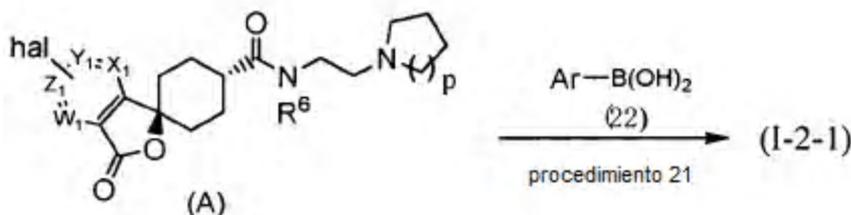
- 5 El compuesto (IV-1) incluye la N-metil-N-(piperidinoetil)amina y N-metil-N-(pirrolidinoetil)amina.

El compuesto (I-2) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía.

Los compuestos (I-2-1) que incluyen compuestos de la invención:



- 10 en la que  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $Z_1$  y  $W_1$  representa cada uno independientemente un grupo metino o un átomo de nitrógeno, pero ninguno de los  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $Z_1$  y  $W_1$  son un grupo metino; Ar representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un átomo de halógeno, un grupo ciano y otros; p indica 1 o 2; y los demás símbolos son los mismos que anteriormente, puede producirse según el método mencionado a continuación, por ejemplo, utilizando un compuesto de fórmula (A).
- 15



en la que los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.

(Etapa 21)

- 20 Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (I-2-1) haciendo reaccionar el compuesto (A) con el compuesto (22) en presencia de una base y de un catalizador de paladio.

La base incluye, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, carbonato cálcico, hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, fosfato potásico, acetato potásico, terc-butóxido potásico, trietilamina y otros.

- 25 La cantidad de base que debe utilizarse puede ser generalmente de 0,1 a 20 equivalentes en relación a 1 equivalente del compuesto (A), preferentemente de 1 a 5 equivalentes.

El catalizador de paladio, incluye, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, dicloro(1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)-paladio, acetato de paladio y otros.

La cantidad de catalizador de paladio que debe utilizarse puede ser generalmente de 0,01 a 10 equivalentes en relación a 1 equivalente del compuesto (A), preferentemente de 0,05 a 5 equivalentes.

- 30 El compuesto (A) incluye, por ejemplo, los compuestos producidos en los ejemplos 1, 2 y 7.

El compuesto (22) incluye, por ejemplo, ácido piridin-3-ilbórico, ácido piridin-4-ilbórico, ácido pirimidin-5-ilbórico, ácido 2-metoxipirimidin-5-ilbórico, ácido 2-metoxipiridin-5-ilbórico, ácido 2-metilpiridin-5-ilbórico, ácido fenilbórico, ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)bórico y otros.

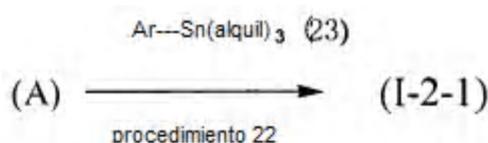
El disolvente de la reacción, no específicamente definido, puede ser cualquiera que no interfiera por la reacción, e

incluye, por ejemplo, éter dimetílico de etilenglicol, DMF, tolueno, THF, 1,4-dioxano, benceno, acetona, metanol y otros.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente de reacción, preferentemente desde la temperatura ambiente hasta 150°C.

- 5 El tiempo de reacción puede ser generalmente de 0,1 horas a 72 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas.

El compuesto (I-2-1) puede producirse también según el método siguiente:



en la que los símbolos son los mismos que anteriormente.

(Etapa 22)

- 10 Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (I-2-1) haciendo reaccionar el compuesto (A) con el compuesto (23) en presencia de cloruro de litio y un catalizador de paladio.

La cantidad de cloruro de litio que debe utilizarse puede ser generalmente de 0,01 a 10 equivalentes en relación a 1 equivalente del compuesto (A), preferentemente de 0,05 a 5 equivalentes.

- 15 El catalizador de paladio, incluye, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, dicloro(1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)-paladio, acetato de paladio y otros. La cantidad de catalizador de paladio que debe utilizarse puede ser generalmente de 0,01 a 10 equivalentes en relación a 1 equivalente del compuesto (A), preferentemente de 0,05 a 5 equivalentes.

El compuesto (23) incluye, por ejemplo, 2-(tri-n-butilestaño)piracina, 2-(tri-butilestaño)piridina y otros.

- 20 La cantidad del compuesto (23) puede ser generalmente de 0,1 a 50 equivalentes en relación a 1 equivalente del compuesto (A), preferentemente de 1 a 10 equivalentes.

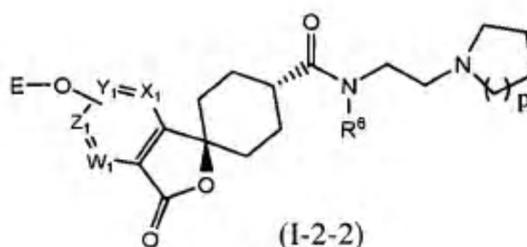
El disolvente de la reacción, no definido específicamente, puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción, e incluye, por ejemplo, DMF, tolueno, THF, 1,4-dioxano, benceno, acetona y otros.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente de reacción, preferentemente desde la temperatura ambiente hasta 150°C.

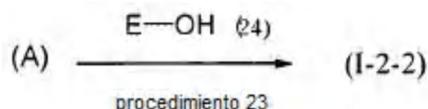
- 25 El tiempo de reacción puede ser generalmente de 0,1 horas a 72 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas.

El compuesto (I-2-1) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía.

Un compuesto de fórmula (I-2-2) que incluye compuestos de la invención:



- 30 en la que E representa un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o Ar; y los demás símbolos son los mismos que anteriormente, puede producirse, por ejemplo, según el método siguiente:



(Etapa 23)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (I-2-2) haciendo reaccionar el compuesto (A) con el compuesto (24) en presencia de una base.

- 5 La base utilizable incluye, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico y otros.

La cantidad de base que debe utilizarse puede ser generalmente de 0,1 a 20 equivalentes en relación a 1 equivalente del compuesto (A), preferentemente de 1 a 5 equivalentes.

- 10 El compuesto (24) incluye, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico y otros cuando E es un grupo alquilo inferior, e incluye fenol, 2-hidroxipiridina y 3-hidroxipiridina y otros cuando E es Ar.

La cantidad del compuesto (24) que debe utilizarse puede ser generalmente de 0,1 a 50 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto (A), preferentemente de 1 a 10 equivalentes. El disolvente de la reacción, no definido específicamente puede ser cualquiera que no interfiera con la reacción, e incluye, por ejemplo, DMF, acetona, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, N-metil-2-pirrolidona, THF y otros.

- 15 La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente de reacción, preferentemente de la temperatura ambiente hasta 150°C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 0,1 horas a 72 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas.

- 20 El compuesto (I-2-2) obtenido de este modo puede aislarse y purificarse por cualquier método de aislamiento y purificación ordinario, por ejemplo, concentración, concentración a presión, concentración reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía.

En la etapa 21, en la etapa 22 y en la etapa 23, se prefiere un caso en el que en X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, Z<sub>1</sub> y W<sub>1</sub>, el átomo de nitrógeno es adyacente al átomo de carbono al que se une Hal.

- 25 Los derivados de espiro de la invención sustituidos con carbamoilo pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables, y dichas sales pueden producirse según cualquier método ordinario y por el contrario, las sales pueden convertirse en compuestos libres también según cualquier método ordinario.

- 30 Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, hidrohaluros (p. ej., hidroclouros, hidrofluoruros, hidrobromuros, hidroyoduros y otros), sales de ácido inorgánico (p. ej., nitratos, percloratos, sulfatos, fosfatos, carbonatos y otros), sulfonatos de alquilo inferior (p. ej., metansulfonatos, trifluorometansulfonatos, etansulfonatos y otros), arilsulfonatos (p. ej., bencensulfonatos, p-toluensulfonatos y otros), sales de ácidos orgánicos (p. ej., fumaratos, succinatos, citratos tartratos, oxalatos, maleatos y otros) y sales de aminoácidos (p. ej., glutamatos, aspartatos y otros).

- 35 Las sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio, sales de potasio y otros), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sales de calcio, sales de magnesio y otros), sales de amonio y sales de adición de bases orgánicas (p. ej., guanidina, trietilamina, dicilohexilamina y otros). Además, los compuestos de la invención pueden estar en cualquier forma de hidratos o sorbatos de sus compuestos libres o sales.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por vía oral o parenteral.

- 40 En la utilización clínica de los compuestos de la invención, pueden añadirse a éstos aditivos farmacéuticamente aceptables para formular varias preparaciones según la vía de administración deseada de los mismos. Varios aditivos generalmente utilizados en el campo de las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en la presente memoria incluyendo, por ejemplo, gelatina, lactosa, azúcar blanco, óxido de titanio, almidón, celulosa cristalina, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, almidón de maíz, cera microcristalina, vaselina blanca, metasilicato aluminato de magnesio, fosfato cálcico anhidro, ácido cítrico, citrato trisódico, hidroxipropil celulosa, sorbitol, éster de ácido graso con sorbitán, polisorbato, éster de ácido graso y sacarosa, polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado, povidona, estearato de magnesio, anhídrido ligero del ácido silícico, talco, aceite vegetal, alcohol bencílico, goma arábica, propilenglicol, polialquilenglicol, ciclodextrina e hidroxipropilciclodextrina y otros.
- 45

5 Combinado con dichos adictivos, el compuesto de la invención puede formularse en preparados sólidos (p. ej., comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, supositorios) y preparaciones líquidas (p. ej., jarabes, elixires, inyecciones). Estos preparados pueden producirse por cualquier método conocido en el campo de las composiciones farmacéuticas. Los preparados líquidos pueden estar en forma tal que se disuelvan o se pongan en suspensión en agua o en cualquier otro medio antes de su uso. Especialmente para inyecciones, la preparación puede disolverse o ponerse en suspensión, si se desea en una solución salina fisiológica o una solución de glucosa, y un tampón y un conservante puede añadirse a ésta. Las preparaciones pueden contener el compuesto de la invención en una cantidad de 1,0 a 100% en peso, preferentemente de 1,0 a 60% en peso del preparado.

10 Los compuestos de la invención pueden formularse en preparados, por ejemplo, según los siguientes ejemplos de formulación.

**(Ejemplo 1 de formulación)**

10 partes del compuesto del ejemplo 1 que va a describirse a continuación, 15 partes de óxido de magnesio pesado y 75 partes de lactosa se mezclan uniformemente para preparar un preparado en polvo o granular que tiene un tamaño de partícula de al menos 350 µm. El preparado se encapsula para dar cápsulas.

15 **(Ejemplo 2 de formulación)**

45 partes del compuesto del ejemplo 1 que se describe a continuación, 15 partes de almidón, 16 partes de lactosa, 21 partes de celulosa cristalina, 3 partes de alcohol polivinílico y 30 partes de agua destilada se mezclan uniformemente, a continuación se muelen se granulan y se secan, y luego se tamizan para dar una preparación granular con un diámetro de partícula de 1410 a 177 µm.

20 **(Ejemplo 3 de formulación)**

Se prepara un preparado granular de la misma manera que en el ejemplo 2 de formulación. Se mezclan 96 partes del preparado granular con 3 partes de estearato de calcio y se dan forma por compresión en comprimidos con un diámetro de 10 mm.

**(Ejemplo 4 de formulación)**

25 90 partes del preparado granular obtenido según el método del ejemplo 2 de formulación se mezclan con 10 partes de celulosa cristalina y 3 partes de estearato de calcio y se dan forma bajo compresión en comprimidos que tienen un diámetro de 8 mm. Éstos se recubren con una suspensión mezclada de jarabe de gelatina y se precipitan con carbonato de calcio para dar comprimidos recubiertos de azúcar.

Estos preparados pueden contener algún otro fármaco terapéuticamente eficaz, como se describe a continuación.

30 En su utilización los compuestos de la invención pueden combinarse con algún otro fármaco eficaz para el tratamiento (prevención o terapia) de trastornos metabólicos o trastornos alimenticios. Los ingredientes individuales que deben combinarse pueden administrarse en diferentes momentos o al mismo tiempo durante el período de tratamiento, ya sea como una preparación o como diferentes preparaciones divididas. La combinación del compuesto de la invención con cualquier otro fármaco eficaz para el tratamiento de trastornos metabólicos o trastornos alimenticios incluye, en principio, combinaciones de los mismos con alguno y todos los fármacos eficaces para el tratamiento de los trastornos metabólicos o de los trastornos alimenticios.

40 Los compuestos de la invención pueden combinarse también con cualquier otro fármaco eficaz para la hipertensión, hipertensión relacionada con la obesidad, trastornos relacionados con la hipertensión, cardiomegalia, hipertrofia del ventrículo izquierdo, trastornos metabólicos, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad (éstos se denominan en adelante "cofármacos"). Dichos cofármacos pueden administrarse al mismo tiempo o en diferentes momentos o sucesivamente para la prevención o tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente. Cuando el compuesto de la invención se utiliza simultáneamente con uno o más cofármacos, entonces puede estar en una composición farmacéutica para administración de una dosis. Sin embargo, en dicha terapia de combinación, la composición que contiene el compuesto de la invención y el cofármaco puede administrarse a pacientes simultánea, independiente o sucesivamente. La composición y el cofármaco pueden envasarse por separado. Pueden administrarse en momentos diferentes.

50 La dosis de cofármaco puede depender de la utilización clínica de la misma, y puede determinarse de manera apropiada según el asunto de administración, la vía de administración, las enfermedades y la combinación. La forma de cofármaco para administración no está definida específicamente, y puede combinarse con el compuesto de la invención cuando se administran. El modo de administración, incluye, por ejemplo, los siguientes: 1) Un compuesto de la invención se combina con un cofármaco para dar una sola preparación para una única administración; 2) un compuesto de la invención y un cofármaco se formulan por separado en dos preparaciones diferentes, y las dos preparaciones se administran simultáneamente en una vía de administración; 3) un compuesto de la invención y un cofármaco se formulan por separado en dos preparaciones diferentes y se administran en momentos diferentes en una y la misma vía de administración; 4) un compuesto de la invención y un cofármaco se formulan por separado en

dos preparados diferentes, y se administran al mismo tiempo por dos vías de administración diferentes; 5) un compuesto de la invención y un cofármaco se formulan por separado en dos preparaciones diferentes, y se administran en diferentes momentos por diferentes vías de administración (por ejemplo un compuesto de la invención y un cofármaco se administran en este orden o en un orden contrario a éste). La relación de la mezcla del compuesto de la invención y el cofármaco puede determinarse de manera adecuada dependiendo del paciente para la administración, de la vía de administración y de la enfermedad para la administración.

Los cofármacos utilizables en la invención incluyen fármacos terapéuticos para diabetes, fármacos terapéuticos para hiperlipidemia, fármacos terapéuticos para hipertensión y fármacos contra la obesidad. Pueden combinarse dos o más de dichos cofármacos en cualquier relación deseada.

10 Los fármacos terapéuticos para la diabetes incluyen, por ejemplo, los siguientes:

- 1) agonistas y de PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisoma) tales como las gliptazinas (p. ej., ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, MCC-555 y otros, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, PRL49653, CLX-0921, 5-BTZD), GW-0207, LG-100641, LY-300512 y otros;
- 2) biguanidas tales como metformina, buformina, fenformina y otras;
- 15 3) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1 B;
- 4) sulfoniluréas tales como acetohexamida, cloropropamida, diabinesa, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimetirida, glicilazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, trazamida, tolubutamida y otros;
- 5) meglitinidas tales como repaglinida, nateglinida y otros;
- 6) inhibidores de  $\alpha$ -glucósido hidrolasa tales como acarbosa, adiposina, camigliosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicin-Q, salbostatin, CKD-711, MDL-25.673, MDL-73.945, MOR14 y otros;
- 7) inhibidores de  $\alpha$ -amilasa tales como tendamistat, trestatin, A13688 y otros;
- 8) activadores de secreción de insulina tales como linoglitrida, A-4166 y otros;
- 9) inhibidores de oxidación de ácido graso tales como clomoxir, etomoxir y otros;
- 10) antagonistas de A2 tales como midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, earoxan, fluparoxan y otros;
- 25 11) insulina o insulina mimética tales como biota, LP-100, novalapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargine, insulina zinc, Lys-Pro-insulina, GLP-1, (73-7), GLP1 (7-36)-NH, y otros;
- 12) no diazolidindionas tales como JT-501, farglitazar y otros;
- 13) agonistas dobles de PPAR $\alpha/\gamma$  tales como CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, SB219994 y otros;
- 30 14) otros sensibilizantes de insulina, y
- 15) agonistas del receptor VPAC2.

Los fármacos terapéuticos para hiperlipidemia, incluyen, por ejemplo, los siguientes:

- 1) activadores de absorción de ácidos biliares tales como coleslerilamina, colesevelem, colestipol, derivados de dextrano dialquilaminoalquil reticulados, Colestid®, LoCholest®, Questran® y otros;
- 35 2) inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, itavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, simvastatina, ZD-4522 y otros;
- 3) inhibidores de HMC-CoA sintasa;
- 4) inhibidores de absorción de colesterol tales como éster de snafol, -sitosterol, glucósido de esterol, ezetimiba y otros;
- 40 5) inhibidores de ACAT (acil-CoA-colesterol aciltrasferasa) tales como avasimiba, eflucimiba, KY-505, SMP-709 y otros;
- 6) inhibidores de CETP tales como JTT705, torcetrapib, CP532632, BAY-63-2149, SC-591, SC-795 y otros;
- 7) inhibidores de escualano sintetasa;
- 8) antioxidantes tales como probucol;
- 9) agonistas de PPAR $\alpha$  tales como beclofibrato, benzaifibrato, siprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemcabeno, gemfibrozil, GW-7647, BM-170744, LY-518674, derivados de ácido fibrico (p. ej., Atromid®, Lopid®, Tricor®) y otros;
- 10) antagonistas del receptor FXR tales como GW-4064, SR-103912 y otros;
- 50 11) agonistas del receptor LXR tales como GW3965, T9013137, XTCO-179628 y otros;
- 12) inhibidores de la síntesis de lipoproteínas tales como niacina y otros;
- 13) inhibidores del sistema renina-angiotensina;
- 14) agonistas parciales de PPAR $\delta$ ;
- 15) inhibidores de reabsorción de ácidos biliares tales como BARA1453, SC435, PHA384640, S-435, AZD7706 y otros;
- 55 16) agonistas de PPAR $\delta$  tales como GW501516, GW590735 y otros;
- 17) inhibidores de síntesis de triglicéridos;
- 18) inhibidores de MTP (transporte de triglicéridos microsómicos) tales como inplitapida, LAB687, CP346086 y otros;
- 60 19) factores de modificación de la transcripción;
- 20) inhibidores de escualano epoxidasa;
- 21) derivados del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad),

- 22) inhibidores de aglutinación de plaquetas;
- 23) inhibidores de 5-LO (5-lipoxigenasa) / FLAP (proteína activada por 5-lipoxigenasa); y
- 24) agonistas del receptor de niacina.

Los fármacos terapéuticos para hipertensión incluyen, por ejemplo, los siguientes:

- 5 1) diuréticos de tiazida tales como clorotialidón, clorotiazida, diclorofenamida, hidrofluorotiazida, indapamida, hidroclorotiazida y otros; diuréticos con acción sobre el asa de Henle tales como bumetanida, ácido etacrínico, flosemida, tolosemida y otros; diuréticos de sodio tales como amilorida, triamterén, y otros; diuréticos antagonistas de aldosterona tales como espironolactona, epilenona y otros;
- 10 2) bloqueadores de  $\beta$ -adrenalina tales como acebutolol, atenolol, bexatolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, probanlolol, sotalol, tertatolol, tilisolol, timolol y otros;
- 15 3) bloqueadores del canal de calcio tales como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, bepridil, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, galloparmil, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, pranidipina, veraparmil y otros;
- 4) inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tales como benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, rosinopril, moexipril, quinapril, quinaprilat, ramipril, perindopril, perindoropril, quanipril, spirapril, tenocapril, trandolapril, zofenopril y otros;
- 20 5) inhibidores de endopeptidasa neutros tales como omapatrilat, cadoxatril, ecadotril, fosidotril, sampatrilat, AVE7688, ER4030 y otros;
- 6) antagonistas de endotelina tales como tezosentán, A308165, YM62899 y otros;
- 7) vasodilatadores tales como hidraladina, clonidina, minoxidil, alcohol nicotínico y otros;
- 8) antagonistas del receptor de angiotensina II tales como candesartán, eposartán, iribesartán, losartán, prazosartán, tasosartán, telmisartán, valsartán, EXP-3137, FI6828K, RNH6270 y otros;
- 25 9) bloqueadores  $\alpha/\beta$  de adrenalina tales como nipradilol, arotinolol, amoslalol y otros;
- 10) bloqueadores  $\alpha_1$  tales como terazosin, urapidil, purazosin, bunazosin, trimazosin, doxazosin, naftopidil, indolamin, WHIP164, XEN010 y otros;
- 11) agonistas  $\alpha_2$  tales como lofexisidina, tiamenidina, moxonidina, rilmenidina, guanobenz y otros; y
- 12) inhibidores de aldosterona.

30 Los fármacos contra la obesidad incluyen, por ejemplo, los siguientes:

- 1) inhibidores del transportador 5HT (serotonina) tales como paroxetina, fluoxetina, fenfloramina, fluvoxamina, sertralina, imipramina y otros;
- 2) inhibidores del transportador NE (norepinefrina) tales como GW320659, desipramina, talsupram, nomifensina y otros;
- 35 3) antagonistas/agonistas inversos de CB-1 (receptor 1 canabinoide) tales como rimonabant (Sanofi Synthelabo), SR-147778 (Sanofi Synthelabo), BAY-65-2520 (Bayer), SLV-319 (Sorbay), así como los compuestos dados a conocer en los documentos USP 5.532.237, USP 4.973.587, USP 5.013.837, USP 5.081.122, USP 5.112.820, USP 5.292.736, USP 5.624.941, USP 6.028.084, WO 96/33159, WO 98/33765, WO 98/43636, WO 98/43635, WO 01/09120, WO 01/96330, WO 98/31227, WO 98/41519, WO 98/37061, WO 00/10967, WO 00/10968, WO 97/29079, WO 99/02499, WO 01/588869, WO 02/076949, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 03/006007, WO 03/007887 y EP-658546 y otros;
- 40 4) antagonistas de ghrelina tales como los compuestos dados a conocer en los documentos WO 01/87355, WO 02/08250 y otros;
- 5) antagonistas/agonistas inversos del receptor (H3) de histamina tales como tioperamida, 3-(1H-imidazol-4-il)propil-N-(pentenil)carbonato, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifeno, GT2395, A331440, los compuestos dados a conocer en el documento WO 02/15905, carbamato de O-[3-1H-imidazol-4-il]propanol], antagonistas del receptor H3 que contiene piperazina (Lazewska, D. *et al.*, *Pharmazie*, 56:927-32 (2001)), derivados de benzofenona Sasse, A. *et al.*, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 334:45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos sustituidos (Reidemeister, S. *et al.*, *Pharmazie*, 55:83-6 (2000)), derivados de proxifeno (Sasse, A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:3335-43 (2000)) y otros;
- 50 6) antagonistas de MCH-1R (receptor 1 de hormona concentradora de melamina) tales como T-226296 (Takeda), SNP-7941 (Synaptic), otros compuestos dados a conocer en los documentos WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 02/004027 y JP-A-2001-226269 y otros;
- 55 7) agonistas/ antagonistas de MCH-2R (receptor 2 de la hormona concentradora de melamina);
- 8) antagonistas de NPY1 (neuropéptido Y Y1) tales como BIBP3226, J-115814, BIB03304, LY-357897, CP-671906, GI-264879, y otros compuestos dados a conocer en los documentos USP 6.001.836, WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 y WO 01/89529 y otros;
- 60 9) antagonistas de NPY5 (neuropéptido Y Y5) tales como 152804, GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR235.208, FR226928, FR240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, JCF-104, H409/22, y otros compuestos dados a conocer en los documentos USP 6.140.354, USP 6.191.160, USP 6.528.837, USP 6.313.298, USP 6.337.332, USP 6.329.395, USP 340.683, USP 6.326.375, USP 6.329.395, USP 6.337.332, USP 6.335.345,

- EP-01010691, EP-01044970, WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO 00/185730, WO 00/6488 WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592, WO 02/48152, WO 02/49648, WO 02/094789, y los compuestos dados a conocer en Norman *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4288-4312 (2000) y otros;
- 5 10) leptinas tales como la leptina recombinante humana (PEG-OB, Hoffman La Roche), metionilleptina recombinante (Amgen) y otros;
- 10 11) derivados de leptina tales como los compuestos dados a conocer en los documentos USP 5.552.524, USP 5.552.523, USP 5.552.522, USP 5.521.283, WO 96/23513, WO 96/23514, WO 96/23515, WO 96/23516, WO 96/23517, WO 96/23518, WO 96/23519 y WO 96/23520 y otros;
- 15 12) antagonistas de opioides tales como narlefeno (Revex®), 3-metoxinaltorexon, naloxona, naltorexon, compuestos dados a conocer en el documento WO 00/21509 y otros;
- 13) antagonistas de Orexina tales como SB-334867A, y otros compuestos dados a conocer en los documentos WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232, WO 02/51838 y WO 03/023561 y otros;
- 14) agonistas de BRS3 (subtipo 3 del receptor de bombesina);
- 15) agonistas de CCK-A (colecistoquinina A) tales como AR-R15849, GI-181771, JMV-180, A-71623, SR-146131, y otros compuestos dados a conocer en el documento USP 5.739.106 y otros;
- 20 16) CNTF (factores neurotróficos ciliares) tales como CI-181771 (Glaxo-Smith Kline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD170.292, PS149164 (Pfizer) y otros;
- 17) derivados de CNTF tales como axokina (Regeneron), y otros compuestos dados a conocer en los documentos WO 94/09134, WO 98/22128, WO 99/43813 y otros;
- 25 18) agonistas de GHS (receptor del promotor de secreción de la hormona de crecimiento) tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424.391, L-692.429, L-163.255, y otros compuestos dados a conocer en los documentos USP 6.358.951, solicitud de patente de EE. UU. n° 2002/049196, n° 2002/022637, WO 01/56592, WO 02/32888 y otros;
- 30 19) agonistas de 5HT2c (receptor de serotonina 2c) tales como BVT933, DPCA37215, IK264, PNU22394, WAY161503, R-1065, YM348, y otros compuestos dados a conocer en los documentos USP 3.914.250, WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152, WO 02/51844, WO 02/40456 y WO 02/40457 y otros;
- 20) agonistas de Mc3r (receptor de melanocortina 3);
- 21) agonistas del receptor Mc4r (receptor de melanocortina 4) tales como CHIR86036 (Chiron), ME-10142, ME-10145 (Melacure) y otros compuestos dados a conocer en los documentos WO 99/64002, WO 00/74679, WO 01/91752, WO 01/74844, WO 01/70708, WO 01/70337, WO 01/91752, WO 02/059095, WO 02/059107, WO 02/059108, WO 02/059117, WO 02/12166, WO 02/11715, WO 02/12178, WO 02/15909, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 03/007949 y WO 03/009847 y otros;
- 35 22) inhibidores de reabsorción de monoaminas tales como sibutramina (Meridia®/Reductil®) y sus sales, y otros derivados dados a conocer en los documentos USP 4.746.680, USP 4.806.570, USP 5.436.272, solicitud de patente de EE. UU. N° 2002/0006964, WO 01/27068 y WO 01/62341;
- 40 23) inhibidores de reabsorción de serotonina tales como dexfenfuramina, fluoxetina y otros compuestos dados a conocer en los documentos USP 6.365.633, WO 01/27060 y WO 01/162341 y otros;
- 24) GLP1 (agonistas del péptido 1 glucagonoide);
- 25) topiramato (Topimax®);
- 45 26) compuesto 57 de phytopharm (p. ej., CP644.673);
- 27) inhibidores de ACC2 (acetil CoA carboxilasa-2);
- 28) agonistas de  $\beta$ 3 (receptor 3 de adrenalina) tales como AD9677/TAK677 (Dai-Nippon Pharmaceutical/Takeda Chemical), CL-316.243, SB418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, W427353, trecadrina, Zeneca D7114, SR59119A, y otros compuestos dados a conocer en los documentos USP 5.705.515, USP 5.451.677, WO 01/74782 y WO 02/32897 y otros;
- 50 29) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa-1);
- 30) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa-2);
- 31) inhibidores de FAS (ácido graso sintasa) tales como cerulenina, C75;
- 32) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa) tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilastamida, rolipram, cilomilast y otros;
- 55 33) agonistas de la hormona  $\beta$  del tiroides tales como KB-2611 (KAroBio BMS), y otros compuestos dados a conocer en los documentos WO 02/15845, JP-A 2000-256190 y otros;
- 34) activadores de UCP 1, 2 o 3 (proteína de desacoplamiento) tales como el ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil-1-propenil)]benzoico (TTNPB), ácido retinoico y otros compuestos dados a conocer en el documento WO 99/00123 y otros;
- 60 35) acilestrógenos tal como oleilestrona (dados a conocer en del Mar-Grasa, M. y otros, *Obesity Research*, 9:202-9 (2001)),
- 36) antagonistas de glucocorticoides;
- 37) inhibidores de 11- $\beta$  HSD1 (11- $\beta$ -hidroesteroide deshidrogenasa-1) tales como BVT3498, BVT2733, y otros compuestos dados a conocer en los documentos WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092 y otros;
- 65 38) inhibidores de SCD1 ( estearoil-CoA desaturasa-1);
- 39) inhibidores de DP-IV (dipeptidil peptidasa-IV) tales como isoleucina tiazolidina, valina pirrolidida, NVP-

- DPP728, AF237, P93/01, TSL225, TMC-2A/2B/2C, FE999011, P9310/K364, VIP0177, SDZ274-444, y otros compuestos dados a conocer en los documentos WO 03/004498, WO 03/004496, EP 1258476, WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/000180, y WO 03/00018 y otros;
- 5 40) inhibidores de lipasa tales como tetrahidroliptatina (Orlistat/Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, saponina del té, fosfato de dietilumbilferilo, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactona A, ebalactona B, RHC80267, y otros compuestos dados a conocer e los documentos WO 01/77094, USP 4.598.089, USP 4.452.813, USP 5.512.565, USP 5.391.571, USP 5.602.151, USP 4.405.644, USP 4.189.438, y USP 4.242.453 y otros;
- 10 41) inhibidores del transportador de ácidos grasos;  
42) inhibidores del transportador de dicarboxilato;  
43) inhibidores del transportador de glucosa;  
44) inhibidores del transportador de fosfato;
- 15 45) antagonistas de melanocortina tales como melanotán II, y otros compuestos dados a conocer en los documentos WO 99/64002 y WO 00/746799 y otros;  
46) antagonistas de la hormona concentradora de melanina;  
47) antagonistas de galanina;  
48) agonistas de CCK;
- 20 49) hormonas de liberación de corticotropina;  
50) agonistas de PDE3 (fosfodiesterasa 3B).

Los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más de los cofármacos mencionados anteriormente. La combinación del compuesto de la invención con uno o más cofármacos seleccionados de un grupo consistente en fármacos para la diabetes y fármacos para la hiperlipidemia es útil para la prevención o remedio de trastornos metabólicos. En particular, una combinación del compuesto de la invención con un fármaco para la hipertensión y un fármaco contra la obesidad junto con un fármaco para la diabetes o un fármaco para la hiperlipidemia es útil para la prevención o el remedio de trastornos metabólicos debido al efecto sinérgico de los mismos.

30 Cuando los compuestos de la invención se utilizan en zonas clínicas, entonces la dosis y la frecuencia de administración de los mismos, puede variar dependiendo del sexo, la edad, el peso corporal y la enfermedad del paciente y del tipo y el alcance del tratamiento del paciente. En la administración oral, en general, la dosis puede ser de 0,01 a 100 mg/kg para adulto al día, preferentemente de 0,03 a 1 mg/kg para adulto al día, y puede administrarse todo de una vez o puede administrarse en unas pocas veces divididas en unas pocas porciones. En la administración parenteral, su dosis puede ser de 0,001 a 10 mg/kg para adulto al día, preferentemente de 0,001 a 0,1 mg/kg para adulto al día, y puede administrarse todo de una vez o puede administrarse en unas pocas veces dividido en unas pocas porciones.

35 Los médicos, los veterinarios y los internistas ordinarios pueden determinar fácilmente la dosis eficaz necesaria para retardar, inhibir o interrumpir el desarrollo de las enfermedades.

### Ejemplos

La invención se describe más concretamente con referencia a los siguientes ejemplos.

40 Para la cromatografía en capa fina de los compuestos en los ejemplos, se utilizó una placa de gel de sílice 60F<sub>245</sub> (Merck); y para la detección, se utilizó un detector de UV. Se utilizó Wakogel™ C-300 (Wako Pure Chemicals) para la columna de gel de sílice; y LC-SORB™ SP-B-ODS (Chemco) o YMC-GEL™ ODS-AQ 120-S50 (Yamamura Chemical Laboratories) fue para la columna de gel de sílice en fase invertida. El espectro de masas se determinó según un proceso de ionización por electroatomización (ESI), utilizando Quattroll (Micromass).

45 En la espectrometría de RMN, se utilizó sulfóxido de dimetilo para el patrón interno en una solución de sulfóxido de dimetilo pesado. Utilizando un espectrómetro de Gemini-200 (200 MHz; Varian), Gemini-300 (300 MHz; Varian), Mercury 400 (400MHz; Varian) o Inova 400 (400 MHz; Varian), se analizó la muestra para el valor de  $\delta$  total en ppm.

Los significados de las abreviaturas en los ejemplos siguientes se mencionan a continuación.

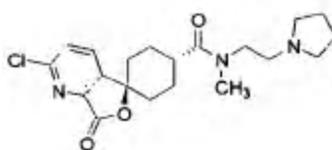
- 50 i-Bu: grupo isobutilo  
n-Bu: grupo n-butilo  
t-Bu: grupo t-butilo  
Me: grupo metilo  
Et: grupo etilo  
Ph: grupo fenilo  
55 i-Pr: grupo isopropilo  
n-Pr: grupo n-propilo  
CDCl<sub>3</sub>: cloroformo pesado  
CD<sub>3</sub>OD: metanol pesado  
DMSO-d<sub>6</sub>: sulfóxido de dimetilo pesado

Los significados de las abreviaturas en los espectros de resonancia magnética nuclear se mencionan a continuación:

- 5 s: singlete  
 d: doblete  
 dd: doble doblete  
 t: triplete  
 m: multiplete  
 br: ancho  
 q: cuarteto  
 10 J: constante de acoplamiento  
 Hz: hercio

**Ejemplo 1 (referencia)**

Trans-5'-cloro-3'-oxo-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida



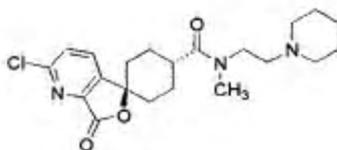
15 A una solución en cloroformo (15 ml) de ácido trans-2'-cloro-3'-oxo-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxílico (1,00 g) obtenido en el ejemplo 1 de referencia y N-metil-N-(pirrolidinoetil)amina (546 mg), se añadieron trietilamina (0,99 ml), 1-hidroxibenotriazol (652 mg), e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (817 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a esto y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con  
 20 solución salina saturada, a continuación se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna NH de Biotage, acetato de etilo/hexano = gradiente del 10% al 90%) para obtener el compuesto del título (1,30 g, 93%) como una sustancia aceitosa incolora.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,71-2,16 (10 H, m), 2,22-2,35 (2 H, m), 2,51-2,73 (6 H, m), 2,91-3,02 (1 H, m), 2,99 (3 H x 1/2, s), 3,13 (3 H x 1/2, s), 3,49 (2 H x 1/2, t, J = 7,3 Hz), 3,57 (2 H x 1/2, t, J = 7,3 Hz), 7,56 (1 H x 1/2, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1 H x 1/2, d, J = 8,0 Hz), 8,07 (H x 1/2, d, J = 8,0 Hz), 8,11 (1 H x 1/2, d, J = 8,0 Hz).

Espectro de masas (ESI): 392,1 (M + H).

**Ejemplo 2 (referencia):**

Trans-5'-cloro-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-ilet)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida



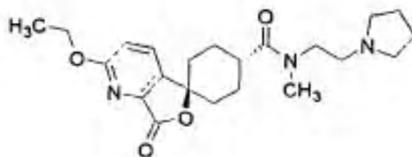
30 El compuesto del título se obtuvo según el método del ejemplo 1, pero a partir del compuesto obtenido en el ejemplo 1 de referencia (2) y N-metil-N-(piperidinetil)amina.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,34-1,46 (2 H, m), 1,48-1,59 (4 H, m), 1,79-2,11 (6 H, m), 2,20-2,31 (2 H, m), 2,34-2,53 (6 H, m), 2,87-2,98 (1 H, m), 2,94 (3 H x 1/2, s), 3,09 (3 H x 1/2, s), 3,42 (2 H x 1/2, t, J = 6,9 Hz), 3,51 (2 H x 1/2, t, J = 6,9 Hz), 7,52 (H x 1 1/2, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (H x 1 1/2, d, J = 8,2 Hz), 8,02 (H x 1 1/2, d, J = 8,2 Hz), 8,07 (H x 1 1/2, d, J = 8,2 Hz).

Espectro de masas (ESI): 406,3 (M + H).

**Ejemplo 3 (referencia)**

Trans-5'-etoxi-3'-oxo-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida



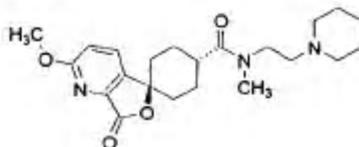
- 5 Se añadió hidruro sódico (10 mg) a etanol (1,0 ml). La solución se añadió a la solución etanólica (1,0 ml) del compuesto (40 mg) obtenido en el ejemplo 1 y se agitó a 65°C durante 18 horas. Esto se hizo para tener un pH de 2 con ácido clorhídrico de 6 N a 0°C. Éste se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (columna NH de Biotage, acetato de etilo/hexano= gradiente del 10% al 90%) para obtener el compuesto del título (34 mg, 83%) como una sustancia aceitosa incolora.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,41 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,74-1,94 (6 H, m), 1,94-2,13 (4 H, m), 2,15-2,27 (2 H, m), 2,51-2,73 (6 H, m), 2,85-2,97 (1 H, m), 2,99 (3 H x 1/2, s), 3,13 (3 H x 1/2, s), 3,49 (2 H x 1/2, t, J = 7,4 Hz), 3,57 (2 H x 1/2, t, J = 7,4 Hz), 4,51 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 6,96 (H x 1 1/2, d, J = 8,5 Hz), 6,96 (H x 1 1/2, d, J = 8,5 Hz), 7,93 (H x 1 1/2, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (H x 1 1/2, d, J = 8,5 Hz).

15 Espectro de masas (ESI): 402,3 (M + H).

**Ejemplo 4**

Trans-5'-metoxi-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida



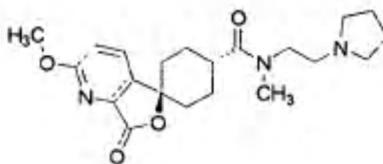
- 20 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo al método de ejemplo 3, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 2 y metanol.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,34-1,45 (2 H, m), 1,48-1,60 (4 H, m), 1,77-2,08 (6 H, m), 2,13-2,25 (2 H, m), 2,35-2,49 (6 H, m), 2,83-2,95 (1 H, m), 2,94 (3 H x 1/2, s), 3,08 (3 H x 1/2, s), 3,42 (2 H x 1/2, t, J = 7,0 Hz), 3,50 (2 H x 1/2, t, J = 7,0 Hz), 4,02 (s, 3 H), 6,95 (H x 1 1/2, d, J = 8,6 Hz), 6,95 (H x 1 1/2, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (H x 1 1/2, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (H x 1 1/2, d, J = 8,6 Hz).

Espectro de masas (ESI): 402,3 (M + H).

**Ejemplo 5**

Trans-5'-metoxi-3'-oxo-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida



- 30 El compuesto del título se obtuvo según el método de ejemplo 3, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 1 y metanol.

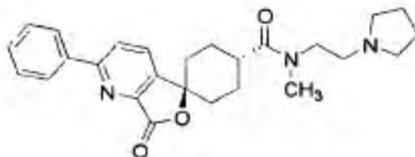
35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,72-1,93 (6 H, m), 1,93-2,12 (4 H, m), 2,15-2,30 (2 H, m), 2,48-2,75 (6 H, m), 2,86-2,98 (1 H, m), 2,99 (3 H x 1/2, s), 3,12 (3 H x 1/2, s), 3,49 (2 H x 1/2, t, J = 7,4 Hz), 3,56 (2 H x 1/2, t, J = 7,4 Hz), 4,06 3 H (s), 6,98 (H x 1 1/2, d, J = 8,5 Hz), 6,99 (H x 1 1/2, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (H x 1 1/2, d, J = 8,5 Hz), 7,99 (H x 1

1/2, d, J = 8,5 Hz).

Espectro de masas (ESI): 388,3 (M + H).

### Ejemplo 6 (referencia)

Trans-5'-fenil-3'-oxo-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida



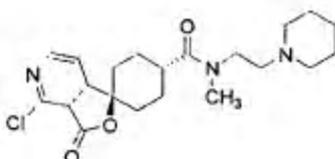
5  
 10  
 Ácido fenilborico (14 mg), tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (15 mg) y solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,15 ml) se añadieron a una solución de 1,2-dimetoxietano (1,0 ml) del compuesto (30 mg) obtenido en el ejemplo 1 y se agitó a 80°C durante 5 horas. Se añadió agua a ésta y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó con sulfato sódico, a continuación se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (Columna NH de Biotage, acetato de etilo/hexano= gradiente del 5% al 95%) para obtener el compuesto del título (26 mg, 78%) como una sustancia incolora aceitosa.

15  
 20  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,76-1,88 (4 H, m), 1,89-2,17 (6 H, m), 2,22-2,37 (2 H, m), 2,52-2,77 (6 H, m), 2,90-3,01 (1 H, m), 3,01 (3 H x 1/2, s), 3,15 (3 H x 1/2, s), 3,51 (2 H x 1/2, t, J = 7,3 Hz), 3,59 (2 H x 1/2, t, J = 7,3 Hz), 7,43-7,56 (3 H, m), 7,96 (H x 1 1/2, d, J = 8,3 Hz), 7,97 (H x 1 1/2, d, J = 8,3 Hz), 8,08 8,14 (2 H, m), 8,16 (H x 1 1/2, d, J = 8,3 Hz), 8,20 (1 H x 1/2, d, J = 8,3 Hz).

Espectro de masas (ESI): 434,2 (M + H).

### Ejemplo 7 (referencia)

Trans-4'-cloro-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-ilet)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida



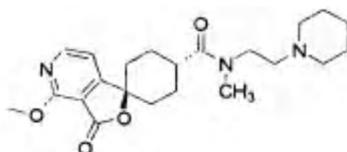
20  
 25  
 El compuesto del título se obtuvo según el método del ejemplo 1, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2 y N-metil-N-(piperidinoetil)amina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,39-1,49 (2 H, m), 1,52-1,65 (4 H, m), 1,74-1,85 (2 H, m), 1,95-2,14 (4 H, m), 2,29-2,58 (8 H, m), 2,92 3,04 (1 H, m), 2,97 (3 H x 1/2, s), 3,12 (3 H x 1/2, s), 3,45 (2 H x 1/2, t, J = 6,8 Hz), 3,50-3,61 (2 H x 1/2, m), 7,55 (H x 1 1/2, d, J = 4,9 Hz), 7,60 (H x 1 1/2, d, J = 4,9 Hz), 8,58-8,61 (1 H, m).

Espectro de masas (ESI): 406,1, 408,1 (M + H).

### Ejemplo 8

Trans-4'-metoxi-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-ilet)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida



30  
 El compuesto del título se obtuvo de según el método de ejemplo 3, pero a partir del compuesto obtenido en el ejemplo 7 y metanol.

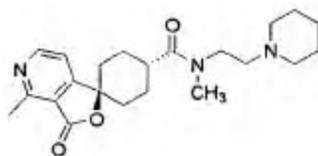
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,40-1,49 (2 H, m), 1,53-1,63 (4 H, m), 1,72-1,85 (2 H, m), 1,94-2,11 (4 H, m), 2,26 2,37

(2 H, m), 2,38-2,55 (6 H, m), 2,90-3,02 (1 H, m), 2,97 (3 H x 1/2, s), 3,11 (3 H x 1/2, s), 3,45 (2 H x 1/2, t, J = 6,8 Hz), 3,55 (2 H x 1/2, t, J = 7,1 Hz), 4,13 (s, 3 H), 7,18 (H x 1 1/2, d, J = 5,4 Hz), 7,22 (H x 1 1/2, d, J = 5,4 Hz), 8,35-8,39 (1 H, m).

Espectro de masas (ESI): 402,2 (M + H).

### 5 Ejemplo 9

Trans-4'-metil-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletil)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida



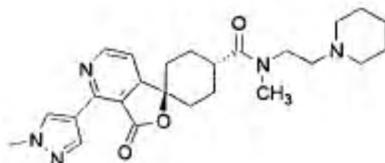
El compuesto del título se obtuvo según el método de ejemplo 6, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 7 y trimetilboroxina.

- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,40-1,49 (2 H, m), 1,54-1,63 (4 H, m), 1,76-1,90 (2 H, m), 1,97-2,12 (4 H, m), 2,25 2,36 (2 H, m), 2,39-2,55 (6 H, m), 2,90 (3 H, s) 2,91-3,01 (1 H, m), 2,98 (3 H x 1/2, s), 3,12 (3 H x 1/2, s), 3,45 (2 H x 1/2, t, J = 6,8 Hz) 3,56 (2 H x 1/2, t, J = 6,8 Hz), 7,44 (H x 1 1/2, d, J = 5,4 Hz), 7,49 (H x 1 1/2, d, J = 5,4 Hz), 8,64-8,69 (1 H, m).

Espectro de masas (ESI): 386,2 (M + H).

### 15 Ejemplo 10

Trans-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletil)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida



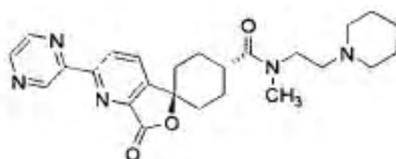
- 20 El compuesto del título se obtuvo según el método de ejemplo 6, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 7 y ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)bórico.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,40-1,50 (2 H, m), 1,54-1,64 (4 H, m), 1,75-1,86 (2 H, m), 1,98-2,15 (4 H, m), 2,56 2,31 (8 H, m), 2,93-3,03 (1 H, m), 2,98 (3 H x 1/2, s), 3,12 (3 H x 1/2, s), 3,46 (2 H x 1/2, t, J = 6,8 Hz), 3,56 (2 H x 1/2, t, J = 7,1 Hz), 4,00 (s, 3 H), 7,35 (H x 1 1/2, d, J = 4,9 Hz), 7,40 (H x 1 1/2, d, J = 4,9 Hz), 8,47 (1 H, s), 8,70 8,74 (1 H, m), 8,84 (1 H, s).

- 25 Espectro de masas (ESI): 452,2 (M + H).

### Ejemplo 11

Trans-5'-pirazinil-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletil)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida



- 30 El compuesto del título se obtuvo según el método del ejemplo 6, pero partiendo del compuesto obtenido en el ejemplo 2 y 2-(tri-n-butilestaño)pirazina.

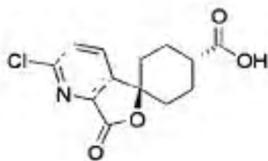
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,38-1,72 (6 H, m), 1,87-2,20 (6 H, m), 2,30-2,65 (8 H, m), 2,94-3,03 (1 H, m), 3,00 (3 H x

1/2, s), 3,15 (3 H x 1/2, s), 3,42-3,69 (2 H, m), 8,19 8,30 (1 H, m), 8,62-8,70 (3 H, m), 9,83 (H x 1 1/2, s), 9,84 miles (H x 1 1/2, s).

Espectro de masas (ESI): 450,2 (M + H).

### Ejemplo 1 de referencia

#### 5 Producción del ácido trans-5'-cloro-3'-oxo-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxílico



(1) Producción de trans-5'-cloro-3'-oxo-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxilato de metilo:

Se añadieron metanol (200 ml) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (5,00 g) a ácido trans-3'-oxo-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxílico (5,00 g), y se calentó a reflujo durante 6 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, se añadió a esto solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa salina saturada, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (200 ml), a continuación se añadió a éste aducto de urea-peróxido de hidrógeno (3,75 g) a 0°C y a esto se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (5,63 ml). A continuación, esto se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió a esto solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%, se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió oxiclورو de fósforo (50 ml) al residuo resultante y se agitó a 100°C durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, a continuación se añadieron a éste agua y cloroformo y se neutralizó con carbonato potásico. Se secó la capa orgánica con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se puso en suspensión en acetato de etilo añadido a ésta y a continuación se filtró para obtener el compuesto deseado (3,89g, 65%) como un sólido incoloro.

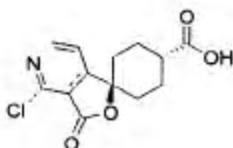
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,70-1,82 (2 H, m), 2,06-2,20 (6 H, m), 2,80 2,86 (1 H, m), 3,76 (3 H, s), 7,57 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

(2) Producción de ácido trans-5'-cloro-3'-oxo-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxílico:

Se añadió metanol (120 ml) al compuesto (3,00 g) obtenido en el apartado (1) anterior y a continuación se añadió a esto solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (24 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. El líquido de reacción se preparó para tener un pH de 2 con ácido clorhídrico 2 N a 0°C, a continuación el sólido precipitado se separó por filtración y se secó a 50°C a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,53g, 89%) como un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,70-1,85 (2 H, m), 1,85-2,10 (6 H, m), 2,63-2,75 (1 H, m), 7,83 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 12,34 (1 H, brs).

### Ejemplo 2 de referencia

#### Producción del ácido trans-4'-cloro-3'-oxo-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-azaisobenzofuran]-4-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo según el método del ejemplo 1 de referencia pero partiendo del ácido trans-3'-oxo-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-azaisobenzofuran]-4-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,71-1,84 (2 H, m), 2,07-2,31 (6 H, m), 2,89 2,98 (1 H, m), 7,39 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 8,64 (1 H, d, J = 4,9 Hz).

Se describen a continuación ejemplos de ensayo farmacéutico con los compuestos de los ejemplos.

(Ejemplo 1 de ensayo farmacéutico: ensayo de inhibición de la fijación del análogo de histamina)

Una secuencia de ADNc que codifica un receptor H3 humano de histamina [véase el documento WO 00/39164] se clonó con los vectores de expresión pCR2.1, pEF1x (de Invitrogen) y pCL-neo (de Promega). El vector de expresión

resultante se transfectó en células hospedadoras, HEK293 y CHO-K1 (American Type Culture Collection), según un procedimiento con lípido catiónico [véase *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 84, pág. 7413 (1987)] para obtener células con expresión del receptor H3 de histamina.

- 5 Una muestra de membrana preparada a partir de las células con el receptor H3 de histamina expresado se incubó en un tampón de ensayo (tampón Tris 50mM, pH 7,4) junto con un compuesto de ensayo y 20.000 cpm [3H]-N- $\alpha$ -metilhistamina (de NEN) en el mismo, a 25°C durante 2 horas, y a continuación se filtró a través de un filtro de vidrio GF/C. Después de lavar con tampón Tris 50 mM (pH 7,4), se determinó la radioactividad en el filtro de vidrio. Se determinó la fijación no específica en presencia de tioperamida 10  $\mu$ M (de SIGAM) y se calculó la concentración inhibidora del 50% (CI<sub>50</sub>) del compuesto de ensayo para la fijación específica de N-alfa-metilhistamina [véase
- 10 *Molecular Pharmacology*, vol. 55, pág. 1101 (1999)]. La tabla 1 muestra el resultado del ensayo.

Tabla 1

compuesto del ejemplo	CI <sub>50</sub> (nM)
4	0,92
5	0,92
6	0,42
8	0,32
9	0,51
10	0,14
11	0,07

- 15 Como anteriormente, los compuestos de la invención inhibieron fuertemente la fijación de N-alfa-metilhistamina (análogo de histamina) al receptor H3 de histamina.

#### **Aplicación industrial**

- Los presentes compuestos tienen una potente actividad antagonística o agonística inversa del receptor H3 de histamina, y son útiles para la prevención o el remedio de enfermedades del sistema metabólico tales como obesidad, diabetes, trastorno de la secreción hormonal, hiperlipidemia, gota, esteatosis hepática; de las
- 20 enfermedades del sistema circulatorio tales como estenocardia, insuficiencia cardíaca aguda/congestiva, infarto cardíaco, arterioesclerosis coronaria, hipertensión, nefropatía, anomalía hidroelectrolítica; o de las enfermedades del sistema nervioso tales como el trastorno del sueño, varias enfermedades acompañadas por el trastorno del sueño (por ejemplo, hipersomnias idiopáticas, hipersomnias recurrentes, hipersomnias primarias, narcolepsia, trastorno de
- 25 acromoción periódica del sueño, síndrome de apnea del sueño, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de fatiga crónica, trastorno del sueño REM, insomnio senil, enajenación del sueño de los trabajadores nocturnos, insomnio idiopático, insomnio recurrente, insomnio primario, depresión, ansiedad, esquizofrenia), bulimia, trastorno emocional, epilepsia, delirio, demencia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de la memoria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno cognitivo, trastorno del movimiento, parestesia, disosmia, resistencia a la morfina, dependencia de fármacos, alcoholismo, temblor y otros.

30

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de los siguientes:

- 5 trans-5'-metoxi-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida,  
 trans-5'-metoxi-3'-oxo-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida,  
 trans-4'-metoxi-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida,  
 10 trans-4'-metil-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida,  
 trans-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-5'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida, y  
 trans-5'-pirazinil-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida;  
 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que es:

trans-5'-metoxi-3'-oxo-N-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)-espiro[ciclohexano-1,1'-(3'H)-4'-azaisobenzofuran]-4-carboxamida;  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 3. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Agente preventivo o remedio que contiene, como ingrediente activo del mismo, un compuesto según la reivindicación 1 o 2, que es para:

- 25 enfermedades del sistema metabólico tales como obesidad, diabetes, trastorno de la secreción hormonal, hiperlipidemia, gota, esteatosis hepática;  
 enfermedades del sistema circulatorio tales como estenocardia, insuficiencia cardíaca aguda/congestiva, infarto cardíaco, arterioesclerosis coronaria, hipertensión, nefropatía y anomalía hidroelectrolítica;  
 trastorno del sueño y varias enfermedades acompañadas por el trastorno del sueño tales como hipersomnia idiopática, hipersomnia recurrente, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastorno de acromoción periódica del  
 30 sueño, síndrome de apnea del sueño, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de fatiga crónica, trastorno del sueño REM, insomnio senil, enajenación del sueño de los trabajadores nocturnos, insomnio idiopático, insomnio recurrente, insomnio primario, trastorno del metabolismo de electrolitos;  
 y enfermedades del sistema nervioso central y periférico tales como bulimia, trastorno emocional, depresión, ansiedad, epilepsia, delirio, demencia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad,  
 35 trastorno de la memoria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno cognitivo, trastorno del movimiento, parestesia, disosmia, epilepsia, resistencia a la morfina, dependencia de fármacos, alcoholismo y temblor.

5. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1 o 2 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de un trastorno del sueño.