

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 188**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2007 E 07862400 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2089382**

54 Título: **Compuestos de diazepam sustituidos como antagonistas del receptor de orexina**

30 Prioridad:

01.12.2006 US 872393 P

16.07.2007 US 959742 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.03.2013

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)

126 EAST LINCOLN AVENUE

RAHWAY, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

BERGMAN, JEFFREY M.;

BRESLIN, MICHAEL J.;

COLEMAN, PAUL J.;

COX, CHRISTOPHER D.;

MERCER, SWATI P. y

ROECKER, ANTHONY J.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 397 188 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

Compuestos de diazepam sustituidos como antagonistas del receptor de orexina

Antecedentes de la invención

Las orexinas (hipocretinas) comprenden dos neuropéptidos producidos en el hipotálamo: la orexina A (OX-A) (un péptido de 33 aminoácidos) y la orexina B (OX-B) (un péptido de 28 aminoácidos) (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Se ha descubierto que las orexinas estimulan el consumo de alimento en ratas lo que sugiere un papel fisiológico para estos péptidos como mediadores en el mecanismo central de retroalimentación que regula el comportamiento de la alimentación (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Las orexinas regulan los estados de sueño y vigilia ofreciendo aproximaciones terapéuticas potencialmente nuevas para pacientes narcolépticos o insomnes (Chemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451). También se ha indicado que las orexinas desempeñan un papel en la excitación, recompensa, aprendizaje y memoria (Harris, et al., Trends Neurosci., 2006, 29 (10), 571-577). Se han clonado y caracterizado dos receptores de orexina en mamíferos. Pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585): el receptor 1 de orexina (OX u OX1R) es selectivo para OX-A y el receptor 2 de orexina (OX2 u OX2R) es capaz de unirse tanto a OX-A como a OX-B. Se cree que las acciones fisiológicas en las que se supone que participan las orexinas se expresan a través de uno de los receptores OX 1 y OX 2, o de ambos, como los dos subtipos de receptores de orexina.

Los receptores de orexina se encuentran en el cerebro de los mamíferos y pueden tener numerosas implicaciones en patologías tales como depresión; ansiedad; adicciones; trastorno obsesivo compulsivo; neurosis afectiva; neurosis depresiva; neurosis por ansiedad; trastorno distímico; trastornos de comportamiento; trastorno anímico; disfunción sexual; disfunción psicosexual; trastorno sexual; esquizofrenia; depresión maníaca; delirio; demencia; retardo mental grave y disquinesias tales como enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette; trastornos de la alimentación tales como anorexia, bulimia, caquexia, y obesidad; comportamientos adictivos de la alimentación; trastornos de alimentación compulsiva/purgativa; enfermedades cardiovasculares; diabetes; trastornos del apetito/gusto; emesis, vómitos, náuseas; asma; cáncer; enfermedad de Parkinson; síndrome/enfermedad de Cushing; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumor/adenoma de hipófisis; enfermedades hipotalámicas; enfermedad inflamatoria del intestino; disquinesia gástrica; úlceras gástricas; síndrome de Froehlich; enfermedad de la adenohipófisis; enfermedad de la hipófisis; hipofunción de la adenohipófisis; hiperfunción de la adenohipófisis; hipogonadismo hipotalámico; síndrome de Kallman (anosmia, hiposmia); amenorrea funcional o psicogénica; hipopituitarismo; hipotiroidismo hipotalámico; disfunción hipotalámica-adrenal; hiperprolactinemia idiopática; trastornos hipotalámicos por deficiencia de hormona de crecimiento; deficiencia de crecimiento idiopática; enanismo; gigantismo; acromegalia; alteración de los ritmos biológicos y circadianos; alteraciones del sueño asociadas a enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas; enfermedades de corazón y pulmón, insuficiencia cardiaca congestiva y aguda; hipotensión; hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; apoplejía isquémica o hemorrágica; hemorragia subaracnoidea; úlceras; alergias; hipertrofia prostática benigna; insuficiencia renal crónica; enfermedad renal; tolerancia alterada a la glucosa; migraña; hiperalgesia; dolor; sensibilidad potenciada o exagerada al dolor tal como hiperalgesia, causalgia, y alodinia; dolor agudo; dolor fantasma; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor por lesión deportiva; dolor relacionado con infección por ejemplo VIH, dolor post-quimioterapia; dolor post-apoplejía; dolor postoperatorio; neuralgia; emesis, náusea, vómitos; afecciones asociadas con dolor visceral tales como síndrome del intestino irritable, y angina; migraña; incontinencia de la vejiga urinaria por ejemplo incontinencia imperiosa; tolerancia a narcóticos o abstinencia de narcóticos; trastornos del sueño; apnea del sueño; narcolepsia; insomnio; parasomnio; síndrome de descompensación horaria; y trastornos neurodegenerativos que incluyen entidades nosológicas tales como complejo desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia; degeneración palido-ponto-nigral; epilepsia; trastornos por ataques y otras enfermedades relacionadas con la disfunción general del sistema de orexina.

Ciertos antagonistas del receptor de orexina se desvelan en los documentos de publicación de Patente PCT WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47576, WO 00/47577, WO 00/47580, WO 01/68609, WO 01/85693, WO 01/96302, WO 2002/044172, WO 2002/051232, WO 2002/051838, WO 2002/089800, WO 2002/090355, WO 2003/002559, WO 2003/002561, WO 2003/032991, WO 2003/037847, WO 2003/041711, WO 2003/051368, WO 2003/051872, WO 2003/051873, WO 2004/004733, WO 2004/026866, WO 2004/033418, WO 2004/041807, WO 2004/041816, WO 2004/052876, WO 2004/083218, WO 2004/085403, WO 2004/096780, WO 2005/060959, WO 2005/075458, WO2005/118548, WO 2006/067224, WO 2006/110626, WO 2006/127550, WO 2007/019234, y WO 2007/025069.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de diazepam que son antagonistas de los receptores de orexina, y que son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades neurológicos y psiquiátricos en los que están involucrados los receptores de orexina. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o el tratamiento de tales enfermedades en las que están involucrados los receptores orexina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que está seleccionado entre el grupo que consiste en:

5 5-cloro-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol;
 3-(((7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo;
 Ácido 3-(((7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico
 [3-(((7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
 4-metil-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol;
 5-bromo-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que está seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos objeto de los Ejemplos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Se pueden presentar centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada uno de tales centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro del ámbito de la presente invención. La presente
 20 invención pretende incluir la totalidad de tales formas isoméricas de estos compuestos. La fórmula I muestra la estructura de las clases de compuestos sin una estereoquímica específica.

Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden conseguir como se conoce en la técnica mediante las modificaciones apropiadas de la metodología desvelada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta se puede determinar mediante cristalografía de rayos X de productos
 25 cristalinos o de productos intermedios cristalinos que se derivatizan, si fuera necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, se pueden separar las mezclas racémicas de los compuestos de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación se puede realizar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales usando un ácido o una base enantioméricamente puro. A continuación los derivados diastereoméricos se pueden convertir en los enantiómeros puros por escisión del resto quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar
 30 directamente mediante procedimientos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, procedimientos que se conocen bien en la técnica. De forma alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de una configuración conocida mediante métodos bien conocidos en la técnica.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las
 40 sales derivadas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc, y similares. Las realizaciones particulares incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y también pueden presentarse en forma de hidratos. Las sales derivadas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletlen-diamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripopilamina, trometamina, y similares.

50 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico, y similares. Las realizaciones
 55 particulares incluyen los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico, y tartárico. Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula I se pretende que también incluyan las sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se ejemplifica a través del uso de los compuestos desvelados en los Ejemplos y en el

presente documento. Los compuestos específicos dentro de la presente invención incluyen un compuesto que está seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos desvelados en los siguientes Ejemplos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los enantiómeros o diastereómeros individuales de los mismos.

5 Los compuestos objeto son útiles en un procedimiento para antagonizar la actividad del receptor de orexina en un paciente tal como un mamífero con necesidad de tal inhibición que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. La presente invención se refiere al uso de los compuestos desvelados en el presente documento como antagonistas de la actividad del receptor de orexina. Además de los primates, especialmente los seres humanos, se pueden tratar una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. La presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en medicina. La presente invención se refiere de forma adicional al uso de un compuesto de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para antagonizar la actividad del receptor de orexina para tratar los trastornos y enfermedades indicados en el presente documento en seres humanos y animales.

15 El sujeto tratado en los presentes procedimientos es generalmente un mamífero, tal como un ser humano, hombre o mujer. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que se está buscando por el investigador, veterinario, médico u otro clínico. Se reconoce que un experto en la materia puede influir en los trastornos neurológicos y psiquiátricos por tratamiento de un paciente actualmente afligido por los trastornos o por tratamiento profiláctico de un paciente afligido por los trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procedimientos en los que puede existir una ralentización, interrupción, detención, control, o cese del progreso de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento, pero no indica necesariamente la total eliminación de todos los síntomas del trastorno, así como a la terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, particularmente en un paciente que está predispuesto a tal enfermedad o trastorno. Los términos "administración de" y/o "administrar" un compuesto se debería entender que significan proporcionar un compuesto de la presente invención o un profármaco de un compuesto de la presente invención a un individuo con necesidad del mismo.

20 El término "composición", como se usa en el presente documento, pretende incluir un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades específicas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de ingredientes específicos en cantidades específicas. Tal término, en relación a una composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos, y el ingrediente o ingredientes inertes que componen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregado de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición preparada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

25 La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como antagonistas de los receptores de orexina OX1R y/o OX2R se puede determinar fácilmente sin excesiva experimentación mediante una metodología bien conocida en la técnica, que incluye el "Ensayo de Flujo de Ca^{2+} en FLIPR" (Okumura et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 280:976-981, 2001). En un experimento típico se determinó la actividad antagonista frente a los receptores OX1 y OX2 de los compuestos de la presente invención de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental. Para las medidas de calcio intracelular, se hicieron crecer células de ovario de hámster Chino (CHO) que expresan el receptor 1 de orexina de rata o el receptor 2 de orexina humano, en un medio DMEM modificado por Iscove que contiene L-glutamina 2 mM, 0,5 g/ml de G418, suplemento al 1% de hipoxantina-timidina, 100 U/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomina y suero de ternera fetal inactivado por calentamiento al 10% (FCS). Las células se sembraron a razón de 20000 células/pocillo en placas Becton-Dickinson estériles de fondo claro de 384 pocillos y de color negro recubiertas con poli-D-lisina. Todos los reactivos se adquirieron en GIBCO-Invitrogen Corp. Las placas sembradas se incubaron durante una noche a 37 °C y 5% de CO_2 , se preparó orexina-A humana Ala-6,12 como antagonista en forma de una solución de reserva 1 mM en albúmina en suero bovino al 1% (BSA) y se diluyó en tampón de ensayo (HBSS que contiene HEPES 20 mM, BSA al 0,1% y probenecid 2,5 mM, pH 7,4) para su uso en el ensayo a una concentración final de 70 pM. Los compuestos de ensayo se prepararon en forma de una solución de reserva 10 mM en DMSO, y a continuación se diluyeron en las placas de 384 pocillos, primero en DMSO, y a continuación en tampón de ensayo. En el día del ensayo, las células se lavan 3 veces con 100 ul de tampón de ensayo y a continuación se incuban durante 60 min (37° C, 5% de CO_2) en 60 ul de tampón de ensayo que contiene éster de Fluo-4AM 1 uM, ácido plurónico al 0,02%, y BSA al 1%. A continuación se aspira la solución cargada de tinción y se lavan las células 3 veces con 100 ul de tampón de ensayo. Se dejan 30 ul del mismo tampón en cada pocillo. Dentro del Lector de Placas por Formación de Imagen Fluorescente (FLIPR, Molecular Devices), se añaden los compuestos de ensayo a la placa en un volumen de 25 ul, se incuban durante 5 min y finalmente se añaden 25 ul de agonista. Se mide la fluorescencia para cada pocillo en intervalos de 1 segundo durante 5 minutos y se compara la altura de cada pico de fluorescencia con la altura del pico de fluorescencia inducida por orexina-A Ala-6,12 70 pM con tampón en lugar de antagonista. Para cada antagonista, se determina el valor de CI_{50} (la concentración de compuesto necesario para inhibir un 50% de la respuesta agonista). Se puede determinar mediante estos ensayos la

actividad antagonista intrínseca frente al receptor de orexina de un compuesto que se puede usar en la presente invención.

5 En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos mostraron actividad para antagonizar el receptor 1 de orexina de rata y/o el receptor 2 de orexina humano en los ensayos mencionados anteriormente, generalmente con un valor de Cl_{50} menor de aproximadamente 50 mM. Numerosos compuestos dentro de la presente invención mostraron actividad para antagonizar el receptor 1 de orexina de rata y/o el receptor 2 de orexina humano en los ensayos mencionados anteriormente con un valor de Cl_{50} menor de aproximadamente 100 nM. Tal resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en su uso como antagonistas del receptor 1 de orexina y/o del receptor 2 de orexina. La presente invención también incluye compuestos dentro del ámbito genérico de la presente invención que poseen actividad como agonistas del receptor 1 de orexina y/o del receptor 2 de orexina. Con respecto a otros compuestos de diazepano, los presentes compuestos exhiben propiedades inesperadas, tales como aumento de la biodisponibilidad oral, estabilidad metabólica, inhibición dependiente del tiempo, y/o selectividad con respecto a otros receptores.

15 Los receptores de orexina se han visto implicados en un amplio espectro de funciones biológicas. Esto ha sugerido un papel potencial para estos receptores en una diversidad de procedimientos de enfermedades en seres humanos y otras especies. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con los receptores de orexina, que incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos del sueño, alteraciones del sueño, incluyendo aumento de la calidad del sueño, mejora de la calidad del sueño, aumento de la eficacia del sueño, y aumento del mantenimiento del sueño; aumento del valor que se calcula a partir del tiempo que un sujeto duerme dividido por el tiempo que un sujeto intenta dormir; mejora del inicio del sueño; descenso de la latencia o inicio del sueño (el tiempo que se tarda en quedarse dormido); descenso de las dificultades para quedarse dormido; aumento de la continuidad del sueño; disminución del número de despertares durante el sueño; descenso de los despertares intermitentes durante el sueño; descenso de excitaciones nocturnas; descenso del tiempo que se pasa despierto después del inicio del sueño; aumento de la cantidad total de sueño; reducción de la fragmentación del sueño; alteración del tiempo, frecuencia o duración de los episodios de sueño REM; alteración del tiempo, frecuencia o duración de los episodios de sueños de onda lenta (es decir, los estadios 3 ó 4); aumento de la cantidad y porcentaje del estadio 2 del sueño; promoción del sueño de onda lenta; aumento de la actividad EEG-delta durante el sueño; descenso de las excitaciones nocturnas, especialmente los despertares por la mañana temprano; aumento de la alerta durante el día; reducción de la somnolencia durante el día; tratamiento o reducción de la somnolencia excesiva durante el día; aumento de la satisfacción con la intensidad del sueño; aumento del mantenimiento del sueño; insomnio idiopático; problemas del sueño; insomnio, hipersomnio, hipersomnio idiopático, receptibilidad del hipersomnio, hipersomnio intrínseco, narcolepsia, sueño interrumpido, apnea del sueño, desvelo, mioclonos nocturnos, interrupciones que el sueño REM, descompensación horaria, alteraciones del sueño en trabajadores con cambio de turno, disomnias, terror nocturno, insomnias asociadas con depresión, trastornos emocionales/anímicos, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo, así como sonambulismo y enuresis, y trastornos del sueño que acompañan al envejecimiento; síndrome vespertino del Alzheimer; afecciones asociadas con los ritmos circadianos así como trastornos mentales y físicos asociados con los viajes a través de zonas horarias o con calendarios rotatorios de turnos de trabajo, y afecciones debidas a fármacos que causan la reducción en el sueño REM como efecto secundario; fibromialgia; síndromes que se manifiestan mediante un sueño no reparador y dolor muscular o apnea del sueño que se asocia con alteraciones respiratorias durante el sueño; afecciones que resultan de una disminución de la calidad del sueño; aumento del aprendizaje; aumento de la memoria; aumento de la retención de la memoria; trastornos de la alimentación asociados con un consumo excesivo de alimento y complicaciones asociadas con los mismos, trastornos de alimentación compulsiva, obesidad (debido a cualquier causa, tanto genética como ambiental), trastornos relacionados con la obesidad incluyendo comer en exceso y bulimia nerviosa, hipertensión, diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer endometrial, de mama, próstata y colon, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, colelitiasis, cálculos biliares, enfermedad cardíaca, ritmo cardíaco anormal y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, muerte súbita, apoplejía, enfermedad del ovario policístico, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos con deficiencia de GH, variante normal de talla baja, síndrome de Turner, y otras afecciones patológicas que muestran una reducción de la actividad metabólica o un descenso en el gasto energético en reposo como porcentaje de la masa total libre de grasa, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda, síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, anomalías de las hormonas reproductoras, disfunción sexual y reproductiva, tales como reducción de la fertilidad, infertilidad, hipogonadismo en hombres e hirsutismo en mujeres, defectos fetales asociados con la obesidad materna, trastornos de la motilidad gastrointestinal, tales como reflujo gastroesofágico asociado con obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de hipoventilación asociado con obesidad (síndrome de Pickwickian), jadeo, trastornos cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricaemia, lumbago, enfermedad de la vesícula biliar, gota, cáncer de riñón, aumento del riesgo anestésico, reducción del riesgo de los resultados secundarios de la obesidad, tales como reducción del riesgo de la hipertrofia ventricular izquierda; enfermedades o trastornos en los que ocurre una actividad oscilatoria anormal en el cerebro, incluyendo depresión, migraña, dolor neuropático, enfermedad de Parkinson, psicosis y esquizofrenia, así como enfermedades o trastornos en los que existe un acoplamiento de actividad anormal, particularmente a través del tálamo; aumento de la función cognitiva;

aumento de la memoria; aumento de la retención de la memoria; aumento de la respuesta inmune; aumento de la función inmune; sofocos; sudoración nocturna; prolongación del periodo de vida; esquizofrenia; trastornos relacionados con los músculos que se controlan mediante los ritmos de excitación/relajación impuestos por el sistema neuronal tales como el ritmo cardíaco y otros trastornos del sistema cardiovascular; afecciones relacionadas con la proliferación de células tales como vasodilatación o vasoconstricción y presión sanguínea; cáncer; arritmia cardíaca; hipertensión; insuficiencia cardíaca congestiva; afecciones del sistema genital/urinario; trastornos de la función sexual y de la fertilidad; suficiencia de la función renal; sensibilidad a anestésicos; trastornos anímicos, tales como depresión o más particularmente trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos mayores recurrentes o de episodio único y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar de tipo I, trastorno bipolar de tipo II y trastorno ciclotímico, trastornos anímicos debidos a una afección médica general, y trastornos anímicos inducidos por sustancias; trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debida a una afección médica general; trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficits cerebrales posteriores a revascularización quirúrgica cardíaca e injerto, apoplejía, apoplejía isquémica, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, arresto cardíaco, y daño neuronal hipoglucémico; Corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; esclerosis múltiple; lesión ocular; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular incluyendo temblores, epilepsia, y convulsiones; trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociados con enfermedad de Alzheimer, isquemia, traumatismo, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad de VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos o decadencia cognitiva relacionada con la edad; esquizofrenia o psicosis incluyendo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general y trastorno psicótico inducido por sustancias; trastornos y comportamientos adictivos relacionados con sustancias (incluyendo delirio, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducido por sustancias; tolerancia, ingesta adictiva, dependencia o abstinencia de sustancias que incluyen alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, sustancias inhaladas, nicotina, opiáceos, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); trastornos del movimiento, incluyendo aquinesias y síndromes aquinéticos asociados a rigidez (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, parkinsonismo-demencia-complejo ELA y calcificación de ganglios basales), síndrome de fatiga crónica, fatiga, incluyendo fatiga por Parkinson, fatiga por esclerosis múltiple, fatiga causada por un trastorno del sueño o un trastorno del ritmo circadiano, parkinsonismo inducido por medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome neuroléptico maligno, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, y disquinesias [incluyendo temblor (tal como temblor de reposo, temblor esencial, temblor postural y temblor de intención), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), mioclonos (incluyendo mioclonos generalizados y mioclonos focales), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos), síndrome de las piernas inquietas y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroximal, y distonía focal tal como blefarospasmo, distonía oromandibular, distonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre del escritor distónico y distonía hemipléjica); trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD); trastornos de la conducta; migraña (incluyendo cefalea por migraña); incontinencia urinaria; tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo, sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.); psicosis; esquizofrenia; ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo); trastornos anímicos (incluyendo depresión, manía, y trastornos bipolares); neuralgia del trigémino; pérdida de audición; acúfenos; lesión neuronal incluyendo lesión ocular; retinopatía; degeneración macular del ojo; emesis; edema cerebral; dolor, incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor grave, dolor intratable, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor postraumático, dolor óseo o articular (osteoartritis), dolor por movimiento repetitivo, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dolor neuropático, dolor postraumático, neuralgia del trigémino, migraña y cefalea por migraña.

Por lo tanto, en realizaciones específicas la presente invención proporciona compuestos para su uso en: aumento de la calidad del sueño; aumento del mantenimiento del sueño; aumento del sueño REM; aumento del estadio 2 del sueño; disminución de la fragmentación de los patrones de sueño; tratamiento del insomnio; aumento de la cognición; aumento de la retención de la memoria; tratamiento o control de la obesidad; tratamiento o control de la depresión; tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de epilepsia, incluyendo la ausencia de epilepsia; tratamiento o control del dolor, incluyendo dolor neuropático; tratamiento o control de la enfermedad de Parkinson; tratamiento control de la psicosis; o tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de esquizofrenia, en un paciente mamífero con necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Los compuestos objeto son útiles de forma adicional en un procedimiento para la prevención, tratamiento, control, mejora, o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones indicados en el presente documento. La dosificación del ingrediente activo en las composiciones de la presente invención se puede variar, sin embargo, si se necesita que la cantidad de ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. El ingrediente activo se puede administrar a pacientes (animales y humanos) con necesidad de tal tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, y de la duración del tratamiento. La dosis podrá variar de paciente a paciente dependiendo de la naturaleza y la gravedad que la enfermedad, el peso del paciente, la dieta especial que esté siguiendo el paciente, la medicación simultánea, y otros factores que reconocerán los expertos en la materia. Generalmente, se administran diariamente niveles de dosificación entre 0,0001 y 10 mg/kg de peso corporal al paciente, por ejemplo, seres humanos y seres humanos mayores de edad, para obtener un antagonismo eficaz de los receptores de orexina. El intervalo de dosificación podrá ser generalmente de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por paciente por día que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente por día; en otra realización de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente por día; y en aún otra realización de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente por día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una formulación de dosificación sólida tal que comprende de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo, o que comprende de aproximadamente 1 mg a 250 mg de ingrediente activo. La composición farmacéutica se puede proporcionar en una formulación de dosificación sólida que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de ingrediente activo. Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos de ingrediente activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, y 1000 miligramos de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación del paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, tal como una o dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más de otros fármacos para el tratamiento, prevención, control, mejora, o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención o los otros fármacos pueden tener utilidad, en el que la combinación de los fármacos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por separado. Tales otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad usadas habitualmente para los mismos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de forma simultánea con uno o más de otros fármacos, se contempla una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que contiene tales otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de otros fármacos se administran con programas diferentes superpuestos. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis inferiores que las que usan de forma individual. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con otro compuesto activo, sino con dos o más de otros compuestos activos.

De forma análoga, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan para la prevención, tratamiento, control, mejora, o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Tales otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad usadas habitualmente para los mismos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de forma simultánea con uno o más de otros fármacos, se contempla una composición farmacéutica que contempla tales otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención.

La proporción en peso de compuesto del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usa una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al otro agente variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, tal como de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y de otros ingredientes activos también estarán generalmente dentro de los intervalos mencionados anteriormente pero, en cada caso, se debería usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo. En tales combinaciones el compuesto de la presente invención y los otros agentes activos se pueden administrar por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea, o posterior a la administración del otro agente o agentes.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros compuestos que se conocen en la técnica que son útiles para aumentar la calidad del sueño y para la prevención y el tratamiento de trastornos del sueño y de alteraciones del sueño, incluyendo por ejemplo, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes anti ansiedad, antihistamínicos, benzodiazepinas, barbituratos, ciclopironas, agonistas del

GABA, antagonistas de 5HT-2 incluyendo antagonistas de 5HT-2A y antagonistas de 5HT-2A/2C, antagonistas de histamina incluyendo antagonistas de receptores H3 de histamina, agonistas inversos de receptores H3 de histamina, imidazopiridinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, otros antagonistas de orexina, agonistas de orexina, agonistas y antagonistas de proquinetina, pirazolopirimidinas, antagonistas del canal de calcio de tipo T, triazolopiridinas, y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimida, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, armodafinilo, APD-125, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropiona, buspriona, butabarbital, butalbital, capromorelina, capurida, carbocloral, cloral betaína, cloral hidrato, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, conazepam, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, EMD-281014, eplivanserina, estazolam, eszopiclona, etclorinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, halazepam, hidroxizina, ibutamoren, imipramina, indiplon, litio, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilina, MDL-100907, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metaqualona, metiprilión, midaflur, midazolam, modafinilo, nefazodone, NGD-2-73, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, TAK-375, temazepam, tioridazina, tiagabina, tracazolato, tranilcipromaína, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofós, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, zolazepam, zopiclona, zolpidem, y las sales de los mismos, y las combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto de la presente invención se puede administrar conjuntamente con el uso de procedimientos físicos tales como con fototerapia o con estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con otros compuestos que se conocen en la técnica, se administran por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, e incluyen, pero no se limitan a: sensibilizadores de insulina que incluyen (i) antagonistas de PPAR γ tales como glitazonas (por ejemplo, ciglitazona; darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona; rosiglitazona; troglitazona; tularik; BRL49653; CLX-0921; 5-BTSD), GW-0207, LG-100641, y LY-300512, y similares); (iii) biguanidas tales como metformina y fenformina; (b) insulina o miméticos de insulina, tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, insulina en suspensión de cinc (lenta y ultralenta); insulina Lys-Pro, GLP-1 (73-7) (insulinotropina); y GLP-1 (7-36)-NH₂); (c) sulfonilureas, tales como acetohexamida; clorpropamida; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentida; gliquidona; glisolamida; tolazamida; y tolbutamida; (d) inhibidores de la α -glucosidasa, tales como acarbosa, adiposina; camiglibosa; emiglitato; miglitol; voglibosa; pradimicina-Q; salbostatina; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; y MOR 14, y similares; (e) agentes reductores del colesterol tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, itavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, simvastatina, y otras estatinas), (ii) adsorbentes/secuestradores de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de dextrano reticulado; Colestid®; LoCholest®, y similares, (iii) agonistas del receptor α de los activadores de proliferación de peroxisomas tales como derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benza fibrato), (iv) inhibidores de la absorción del colesterol tales como ésteres de estanol, beta-sitosterol, glucósidos de esterol tales como tiquesida; y azetidionas tales como ezetimiba, y similares, e inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como avasimiba, y melinamida, (v) antioxidantes, tales como probucol, (vi) vitamina E, y (vii) tiromiméticos; (f) agonistas de PPAR α tales como beclofibrato, benza fibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, etofibrato, y gemfibrozil; y otros derivados del ácido fibrato, tales como Atromid®, Lopid® y Tricor®, y similares, y agonistas de PPAR α como se describe en el documento de Patente WO 97/36579 de Glaxo; (g) agonistas de PPAR δ ; (h) agonistas de PPAR α/δ , tales como muraglitazar, y los compuestos desvelados en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 6.414.002; y (i) agentes antiobesidad, tales como (1) secretágonos de la hormona de crecimiento, agonistas/antagonistas del receptor del secretágonos de la hormona de crecimiento, tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429, y L-163,255; (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (3) ligandos del receptor cannabinoide, tales como antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB1, tales como rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251, y SR-14778 y SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer); (4) agentes serotoninérgicos antiobesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, y sibutramina; (5) agonistas del adrenoreceptor β_3 , tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrina, Zeneca D7114, SR 59119A; (6) inhibidores de la lipasa pancreática, tales como orlistat (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, tetrahidrolipstatina, teasaponina, fosfato de dietilumbeliferilo; (7) antagonistas del neuropéptido Y1, tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (8) antagonistas del neuropéptido Y5, tales como GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A y JCF-104; (9) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melatonina (MCH); (10) antagonistas del receptor 1 de la hormona concentradora de melatonina (MCH1R), tales como T-226296 (Takeda); (11) agonistas/antagonistas del receptor 2 de la hormona concentradora de melatonina (MCH2R); (12) antagonistas del receptor de orexina, tales como SB-334867-A, y los desvelados en los documentos de publicación de patente en el presente documento; (13) inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina, paroxetina, y sertralina; (14) agonistas de melanocortina, tales como Melanotan II; (15) otros agonistas de Mc4r (receptor 4 de melanocortina), tales como CHIR86036 (Chiron), ME-10142, y ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141, y PT-14 (Palatin); (16) agonistas de 5HT-2; (17) agonistas de 5HT2C (receptor 2C de

serotonina), tales como BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065; (18) antagonistas de galanina; (19) agonistas de CCK; (20) agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A), tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR14613; (22) agonistas de la hormona liberadora de corticotropina; (23) moduladores del receptor 3 de histamina (H3); (24) antagonistas/agonistas inversos del receptor 3 de histamina (H3), tales como hioperamida, N-(4-pentenil)carbamato de 3-(1H-imidazol-4-il)propilo, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Giatech), y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]-carbamatos; (25) inhibidores de la β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 ((β -HSD-1); (26) inhibidores de la PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram, y cilomilast; (27) inhibidores de la fosfodiesterasa 3B (PDE3B); (28) inhibidores del transporte de NE (norepinefrina), tales como GW 320659, despiramina, talsupram, y nomifensina; (29) antagonistas del receptor de grelina; (30) leptina, incluyendo leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y metionil leptina humana recombinante (Amgen); (31) derivados de la leptina; (32) agonistas de BRS3 (receptor de bombesina subtipo 3) tales como [D-Phe₆,beta-Ala₁,Phe₁₃,Nle₁₄]Bn(6-14) y [D-Phe₆,Phe₁₃] Bn(6-13)propilamida, y los compuestos desvelados en Pept. Sci. 2002 Aug; 8(8): 461-75; (33) CNTF (factores neurotróficos ciliares), tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD170,292, y PD 149164 (Pfizer); (34) derivados de CNTF, tales como axokina (Regeneron); (35) inhibidores de la recaptación de monoamina, tales como sibutramina; (36) activadores de la UCP-1 (proteína de desacoplamiento 1), 2 ó 3, tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), y ácido retinoico; (37) agonistas de la hormona tiroidea β , tales como KB-2611 (KaroBioBMS); (38) inhibidores de la FAS (ácido graso sintetasa), tales como Cerulenin y C75; (39) inhibidores de la DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (40) inhibidores de la DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (41) inhibidores de la ACC2 (acetil-CoA carboxilasa 2); (42) antagonistas de glucocorticoides; (43) acil-estrógenos, tales como oleoil-estróna, desvelados en del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (44) inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), tales como isoleucina tiazolidida, valina pirrolidida, NVP-DPP728, LAF237, MK-431, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, y SDZ 274-444; (46) inhibidores del transportador de dicarboxilato; (47) inhibidores del transportador de glucosa; (48) inhibidores del transportador de fosfato; (49) Metformina (Glucophage®); y (50) Topiramato (Topimax®); y (50) péptido YY, PYY 3-36, y análogos, derivados y fragmentos del péptido YY, tales como BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D.A. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3):643-48 (1999)); (51) agonistas del receptor del neuropéptido Y2 (NPY2), tales como NPY3-36, N acetil [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V, y ciclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) agonistas del neuropéptido Y4 (NPY4), tales como péptido pancreático (PP), y otros agonistas de Y4 tales como 1229U91; (54) inhibidores de la ciclooxigenasa 2, tales como etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib o JTE522, ABT963, CS502 y GW406381, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; (55) antagonistas del neuropéptido Y1 (NPY1), tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (56) antagonistas opioides tales como nalmefeno (Revex ®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, y naltrexona; (57) inhibidores de la 11 β HSD-1 (11- β hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1) tales como BVT 3498, y BVT 2733; (58) aminorex; (59) amfecloral; (60) anfetamina; (61) benzfetamina; (62) clorfentermina; (63) clobenzorex; (64) cloforex; (65) clomirex; (66) clorfermina; (67) ciclexedrina; (68) dextroanfetamina; (69) difemetoxidina, (70) N-etilanfetamina; (71) fenbutrazato; (72) fenisorex; (73) fenproporex; (74) fludorex; (75) fluminorex; (76) furfurilmetilanfetamina; (77) levamfetamina; (78) levofacetoperano; (79) mefenorex; (80) metanfeparamona; (81) metanfetamina; (82) norpseudofedrina; (83) pentorex; (84) fendimetrazina; (85) fenmetrazina; (86) piclorex; (87) fitofarm 57; y (88) zonisamida.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con un agente antidepresivo o antiansiedad, incluyendo inhibidores de la recaptación de norepinefrina (incluyendo aminas terciarias tricíclicas y aminas secundarias tricíclicas), inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRIs), inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOIs), inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa (RIMAs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas del adrenoreceptor α , antagonistas del receptor 1 de neuroquinina, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente los agonistas parciales de 5-HT_{1A}, y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Los agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida; venlafaxina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxano, gepirona y ipsapirona, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con agentes anti-Alzheimer; inhibidores de la beta-secretasa; inhibidores de la gamma-secretasa; secretágonos de la hormona de crecimiento; hormona de crecimiento recombinante; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo ibuprofeno; vitamina E; anticuerpos anti-amiloide; antagonistas del receptor CB-1 o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos tales como doxiciclina y rifampina; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina; inhibidores de la colinesterasa tales como galantamina, rivastigmina, donepezilo, y tacrina; secretágonos de la hormona de crecimiento tales como ibutamoreno, mesilato de ibutamoreno, y capromorelina; antagonistas del receptor H₃ de histamina; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE IV; agonistas inversos de GABA_A; o agonistas nicotínicos neuronales.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos,

antipsicóticos, agentes antiansiedad, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbituratos, antagonistas de 5HT-2, y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimida, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropiona, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloral betaína, cloral hidrato, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metaqualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofosa, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, zolazepam, zolpidem, y las sales de los mismos, y las combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto objeto se puede administrar en combinación con el uso de procedimientos físicos tales como con fototerapia o con estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente en forma de su sal de hidrocloreto o lactato) e hidrocloreto de trihexifenidilo (benzhexol), inhibidores de COMT tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor A2a de adenosina, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor NMDA, antagonistas de receptores de serotonina y antagonistas de receptores de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrobromuro de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, hidrocloreto de naxagolida y mesilato de pergolida. Lisurida y pramipexol se usan habitualmente en una forma no salina.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con acetofenazina, alentemol, benzexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno o trifluoperazina.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con un compuesto de las clases de agentes neurolépticos fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpicida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos cuando se usan en combinación con el compuesto objeto pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrocloreto de clorpromazina, besilato de mesoridazina, hidrocloreto de tioridazina, maleato de acetofenazina, hidrocloreto de flufenazina, enatato de flufenazina, decanoato de flufenazina, hidrocloreto de trifluoperazina, hidrocloreto de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina e hidrocloreto de molindona. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona se usan habitualmente en una forma no salina.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con un agente anorético tal como aminorex, amfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropión, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfeparamona, metanfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina; inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI); derivados de anfetamina halogenados, incluyendo clorfentermina, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, fenfluramina, picilorex y sibutramina; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con una agonista opiáceo, un inhibidor de la lipoxigenasa, tal como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como inhibidor de la ciclooxigenasa 2, un inhibidor de interleuquina, tal como un inhibidor de la interleuquina 1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis del ácido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, tenidap, y similares. De forma análoga, el compuesto objeto se puede administrar con un analgésico; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H2, simeticona, hidróxido de aluminio o de magnesio; un descongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximatazolona, efinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxi-efedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por las siguientes vías de administración: oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por inhalación de nebulización, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica, y se pueden formular, solos o en combinación, en formulaciones de dosificación unitaria adecuadas que contienen vehículos y adyuvantes convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la presente invención son eficaces para su uso en seres humanos.

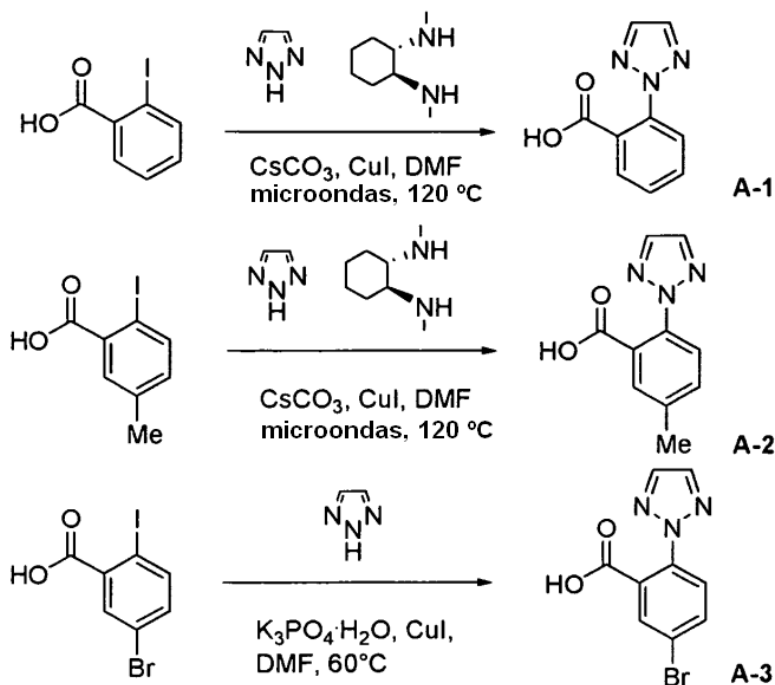
Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos la presente invención se pueden presentar convenientemente en formas de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan por asociación íntima y uniforme del ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica se incluye el compuesto objeto activo en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o situación de la enfermedad. Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades específicas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de ingredientes específicos en cantidades específicas.

Las composiciones farmacéuticas destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar su desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Las composiciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite adecuado. También se pueden emplear las emulsiones de aceite en agua. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Para uso tópico, se pueden emplear cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también se pueden formular para la administración por inhalación. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante un parche transdérmico por procedimientos conocidos en la técnica.

En los siguientes Esquemas y Ejemplos se ilustran varios procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente documento. Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento: Me: metilo; Et: etilo; t-Bu: terc-butilo; Ar: arilo; Ph: fenilo; Bn: bencilo; Ac: acetilo; THF: tetrahidrofurano; DEAD: dietilazodicarboxilato; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; DMSO: dimetilsulfóxido; EDC: N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; HOBt: hidrato de hidroxibenzotriazol; Boc: terc-butiloxycarbonilo; Et₃N: trietilamina; DCM: diclorometano; DCE: dicloroetano; BSA: albúmina de suero bovino; TFA: ácido trifluoroacético; DMF: N,N-dimetilformamida; MTBE: metil terc-butil éter; SOCl₂: cloruro de tionilo; CDI: carbonil diimidazol; ta: temperatura ambiente; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de una diversidad de maneras.

En algunos casos el producto final se puede modificar de forma adicional, por ejemplo, por manipulación de los sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis y se conocen habitualmente por los expertos en la materia. En algunos casos se puede variar el orden de ejecución de los esquemas de reacción anteriores para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la presente invención se pueda comprender de una forma más completa. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no se deberían interpretar en ningún caso como limitantes de la presente invención.

ESQUEMA A

Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (A-1)

Una solución de ácido 2-yodobenzoico (3,0 g, 12,09 mmol) en DMF se trató con 1,2,3-triazol (1,5 g, 21,7 mmol), 7,08 g (21,7 mmol) de CsCO₃, 114 mg (0,60 mmol) de CuI y 310 mg (2,17 mmol) de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. La mezcla se calentó a 120 °C durante 10 min en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de Celita. El residuo se purificó por elución en gradiente sobre SiO₂ (MeOH en DCM con 0,1% de AcOH) para obtener en el eluido más rápido el ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico deseado, A-1. Datos para A-1: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,05 (s a, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,81-7,52 (m, 4H) ppm. El ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico no deseado eluyó en segundo lugar.

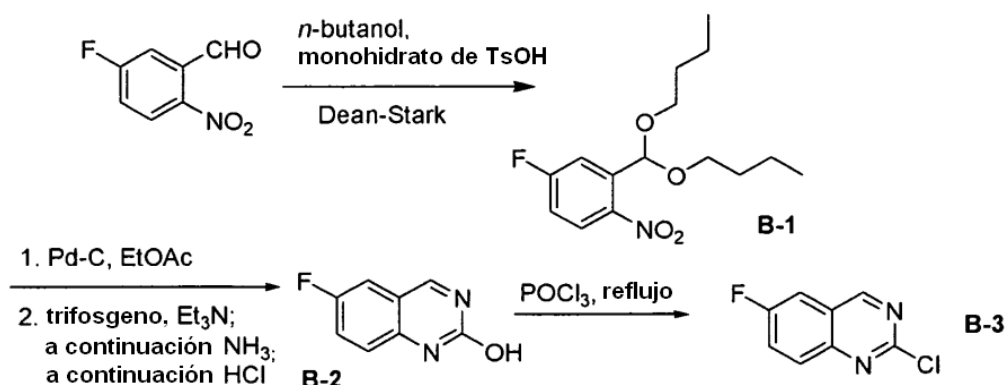
10 Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico (A-2)

Una solución de ácido 2-yodo-5-metilbenzoico (4,0 g, 15,3 mmol) en DMF (10 ml) se trató con 1,2,3-triazol (2,1 g, 30,5 mmol), CsCO₃ (9,95 g, 30,5 mmol), CuI (0,145 g, 0,76 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,43 g, 3,05 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 10 min en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por elución en gradiente sobre SiO₂ (MeOH en DCM con 0,1% de AcOH) para obtener en el eluido más rápido ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico A-2, seguido del regioisómero no deseado, ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico. Datos para A-2: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,98 (s a, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,72-7,45 (m, 3H), 2,41 (s, 3H) ppm.

Ácido 5-bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (A-3)

20 Una solución de ácido 5-bromo-2-yodobenzoico (10,0 g, 30,6 mmol) en DMF se trató con 1,2,3-triazol (2,11 g, 30,6 mmol), 14,09 g (61,2 mmol) de K₃PO₄·H₂O y 583 mg (3,06 mmol) de CuI. La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas con agitación en atmósfera de N₂. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se repartió en EtOAc tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se aclararon con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc en hexanos, tampón de 1% de AcOH) para obtener en el eluido más rápido el ácido 5-bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico deseado, A-3. Datos para A-3: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,4 (s a, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H) ppm. El ácido 5-bromo-2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico no deseado eluyó en segundo lugar.

ESQUEMA B

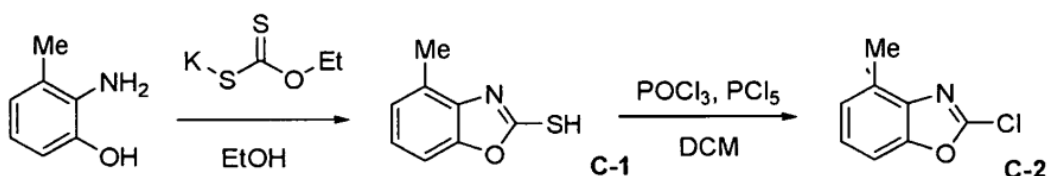
2-(dibutoximetil)-4-fluoro-1-nitrobenzene (B-1)

Una solución de 5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (75 g, 443 mmol), monohidrato del ácido *paratoluenosulfónico* (8,4 g, 44,3 mmol) y *n*-butanol (122 ml, 1,33 mol) se calentó a reflujo en tolueno (630 ml) durante 15 h usando un aparato de Dean-Stark. La reacción se enfrió, se concentró y se repartió entre agua (1 l) y EtOAc (1 l). La fase orgánica se lavó con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc en hexanos, tampón de 1% de trietilamina) para proporcionar B-1 en forma de un aceite. Datos para B-1: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (dd, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,67-3,52 (m, 4H), 1,63-1,57 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 4H), 0,94-0,91 (m, 6H) ppm; LRMS (M+H) *m/z* = 169,8 encontrado; 300,3 requerido (obsérvese la pérdida de acetal).

2-cloro-6-fluoroquinazolina (B-3)

A una solución de B-1 (26,1 g, 87 mmol) en EtOAc (350 ml) en atmósfera de nitrógeno a 25 °C se añadió Pd-C (10% en peso, 2,3 g) y la reacción se puso en atmósfera de hidrógeno (1 atm). La reacción se agitó 12 h, se filtró a través de celita y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en THF (350 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadió trietilamina (45,0 ml, 323 mmol) y trifosgeno (8,6 g, 29,1 mmol) en THF (60 ml) gota a gota. La reacción se agitó 10 minutos y se añadió amoníaco en metanol (46,1 ml, 323 mmol, solución 7 M). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se calentó rápidamente a temperatura ambiente. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la reacción se acidificó con HCl 4 M en dioxano (120 ml) a pH 2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró directamente. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y metanol para obtener B-2 en forma de una torta de color amarillo. Datos para B-2: LRMS *m/z* (M+H) = 164,9 encontrado; 165,1 requerido. La torta de color amarillo se disolvió en oxocloruro de fósforo puro (130 ml) y se calentó a reflujo (120 °C) durante 1 hora. La reacción se enfrió y el exceso de disolvente se retiró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se disolvió en EtOAc (600 ml) y se inactivó lentamente a 0 °C con agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/diclorometano) para proporcionar B-3 en forma de un sólido de color blanquecino. Datos para B-3: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H) ppm; LRMS *m/z* (M+H) = 183,2 encontrado; 183,0 requerido.

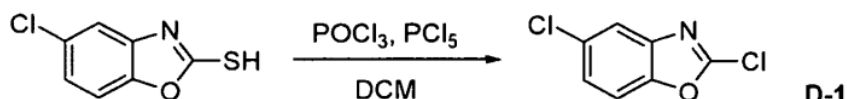
ESQUEMA C

4-metil-1,3-benzoxazol-2-tiol (C-1)

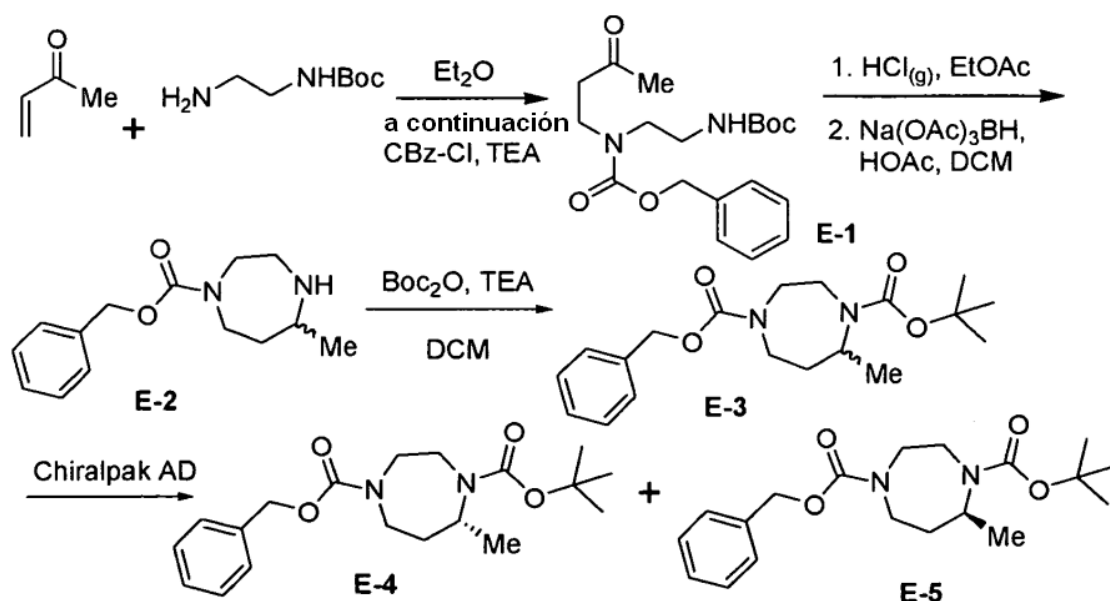
Una solución de 2-amino-*m*-cresol (4,0 g, 32,5 mmol) y xantato de etilo y potasio (10,4 g, 65,0 mmol) en 30 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria, el residuo se disolvió en aproximadamente 50 ml de agua y se añadió ácido acético para ajustar el pH a ~ 5. El sólido formado de esta manera se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar C-1 en forma de un sólido de color blanco. Datos para C-1: LC/MS: *tr* = 1,67 min; *m/z* (M+H) = 166,0 encontrado; 166,0 requerido.

2-cloro-4-metil-1,3-benzoxazol (C-2)

- A una suspensión de C-1 (1,6 g, 9,7 mmol) en POCl_3 (4,5 ml, 48,4 mmol) se añadió PCl_5 (2,2 g, 10,6 mmol) y aproximadamente 10 ml de CH_2Cl_2 . Después de agitar durante una noche, los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria, el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y Na_2CO_3 acuoso al 5%. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar C-2 en forma de un sólido de color blanco. Datos para C-2: LC/MS: tr = 2,28 min; m/z (M+H) = 168,0 encontrado; 168,0 requerido.

ESQUEMA D2,5-dicloro-1,3-benzoxazol (D-1)

- 10 A una suspensión de 5-cloro-2-mercaptobenzoxazol (5,0 g, 26,9 mmol) en POCl_3 (12,6 ml, 135 mmol) se añadieron PCl_5 (6,2 g, 129,6 mmol) y aproximadamente 20 ml de CH_2Cl_2 . Después de agitar 5 días, los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria, y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CHCl_3 , se añadieron hexanos, y se retiró una pequeña cantidad de sólidos por filtración. El filtrado se concentró para proporcionar D-1 en forma de un sólido de color blanco. Datos para D-1: LC/MS: tr = 2,38 min; m/z (M+H) = 188,0 encontrado; 188,0 requerido.

ESQUEMA EMetil cetona (E-1)

- Una solución de Boc-etilendiamina (20,0 g, 125 mmol) en 250 ml de Et_2O se trató gota a gota con 10,2 ml (125 mmol) de metil vinil cetona y se mantuvo en agitación 24 h. A continuación la reacción se enfrió a 0°C y se añadieron 22,6 ml (162 mmol) de trietilamina, seguido de 19,6 ml (137 mmol) de cloroformiato de bencilo. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, a continuación con NaHCO_3 saturado, y a continuación con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar E-1 en forma de un aceite de color amarillo pálido. Datos para E-1: LC/MS: tr = 2,22 min, m/z (M+H) = 265,2 encontrado; 365,2 requerido (obsérvese en la pérdida del grupo Boc).

5-metil-1,4-diazepano-1-carboxilato de bencilo (E-2)

Una solución de 39,0 g (107 mmol) de E-1 en 300 ml de EtOAc se saturó con HCl(g), se tapó el matraz y se mantuvo en agitación durante 2 h. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria, el residuo se disolvió en HCl 1 M, se lavó con Et₂O, se basificó con NaOH, y se extrajo tres veces con CHCl₃/EtOH 2:1. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron, se disolvieron en CH₂Cl₂ y se filtraron para proporcionar 19,2 g de un aceite de color pardo. Este material se disolvió en 200 ml de CH₂Cl₂ y a esto se añadieron 5 ml de HOAc. Después de agitar durante 2 h, se añadieron 23,1 g (109 mmol) de Na(OAc)₃BH y la mezcla resultante se agitó 48 h a temperatura ambiente. Una parte del disolvente se retiró por evaporación rotatoria, y el residuo se vertió en un embudo de decantación que contenía una solución saturada de NaHCO₃ y CHCl₃/EtOH 2:1. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con CHCl₃/EtOH 2:1. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una cantidad mínima de salmuera, se concentraron, se disolvieron en CH₂Cl₂, se filtraron y se concentraron para proporcionar E-2 en forma de un aceite de color pardo. Datos para E-2: LC/MS: tr = 1,12 min; m/z (M + H) = 249,1 encontrado; 249,2 requerido.

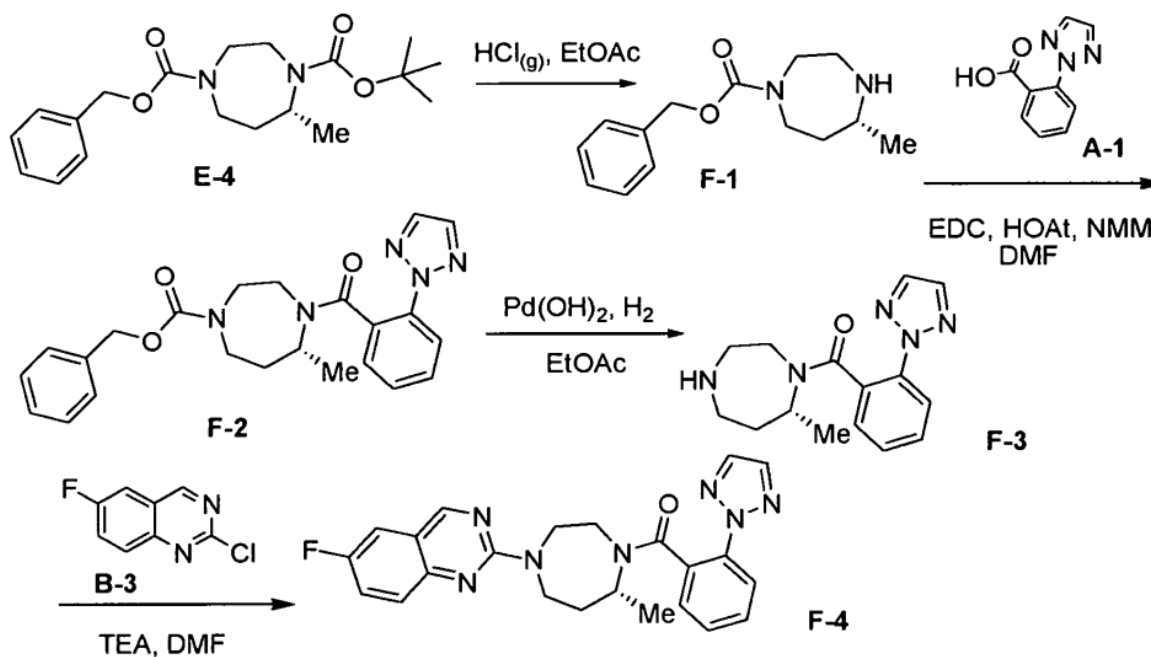
5-metil-1,4-diazepano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-terc-butilo (E-3)

A una solución de 23,8 g (96 mmol) de E-2 en 200 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 26,7 ml (192 mmol) de trietilamina y 25,1 g (115 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se vertió en un embudo de decantación, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar E-3 en forma de un aceite incoloro. Datos para E-3: LC/MS: tr = 2,64 min; m/z (M + H) = 249,2 encontrado; 349,4 requerido (obsérvese la pérdida del grupo Boc).

(5R)-5-metil-1,4-diazepano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-terc-butilo (E-4) y (5S)-5-metil-1,4-diazepano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-terc-butilo (E-5)

Los enantiómeros de E-3 se separaron preparativamente sobre una columna Chiralpak AD de 10 cm x 50 cm mediante elución isocrática con 60% de EtOH y 40% de hexanos (conteniendo un 0,1% de dietilamina) con un caudal de 175 ml/minuto. En estas condiciones, se pudieron separar aproximadamente 6 g de E-3 en un proceso. Se realizó un análisis analítico sobre una columna Chiralpak AD de 0,46 cm x 25 cm con 60% de EtOH y 40% de hexanos (conteniendo un 0,1% de dietilamina) con un caudal de 1 ml/minuto. El primer enantiómero en eluir (E-4), se creyó que era el enantiómero (R), es el isómero deseado y tiene un tiempo de retención de 4,12 minutos. Lo hizo en forma de una goma incolora con ee > 98%. El segundo enantiómero en eluir (E-5), se creyó que era el enantiómero (S), es el isómero no deseado y tuvo un tiempo de retención de 4,82 minutos. Lo hizo en forma de una goma incolora con ee ~ 90%.

ESQUEMA F



(5R)-5-metil-1,4-diazepano-1-carboxilato de bencilo (F-1)

Una solución de 15,0 g (43,0 mmol) de E-4 en 350 ml de EtOAc se saturó con HCl(g), se tapó el matraz y se mantuvo en agitación durante 15 minutos. La solución se saturó de nuevo con HCl(g), se tapó el matraz y se mantuvo en agitación durante 30 minutos antes de retirar los componentes volátiles por evaporación rotatoria para proporcionar 13,0 g de la sal de hidrocloreuro de F-1 en forma de una goma incolora. Datos para F-1: LC/MS: tr = 1,10 min; m/z (M + H) = 249,2 encontrado; 249,3 requerido.

(5R)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepano-1-carboxilato de bencilo (F-2)

A una solución de 12,0 g (42,3 mmol) de la sal de hidrocloreuro de F-1, 8,8 g (46,6 mmol) de A-1, 6,92 g (50,8 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, y 18,6 ml (169 mmol) de *N*-metilmorfolina en 200 ml de DMF se añadieron 12,2 g (63,5 mmol) de EDC y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y KHSO₄ acuoso al 10%, se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró por evaporación rotatoria. Las fases ácidas y básicas anteriores se extrajeron de nuevo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó, se concentró y se combinó con el residuo orgánico obtenido anteriormente. La cantidad total del residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar F-2 en forma de un aceite incoloro. Datos para F-2: LC/MS: tr = 2,25 min; m/z (M + H) = 420,3 encontrado; 420,5 requerido.

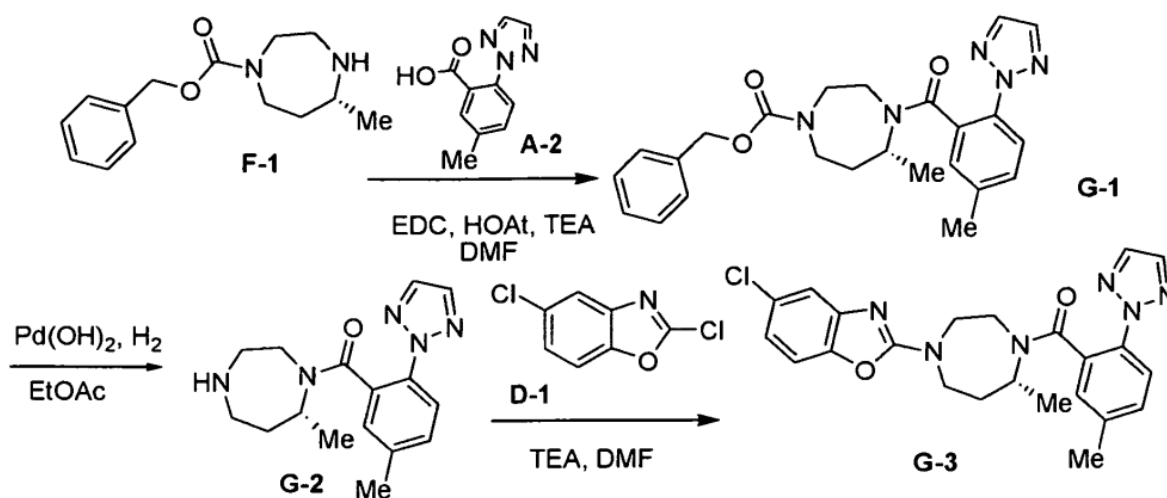
(7R)-7-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepano (F-3)

Un matraz de fondo redondo que contiene una solución de 12,2 g (29,0 mmol) de F-2 en 250 ml de EtOAc se evacuó a presión reducida y se purgó tres veces en atmósfera de N₂. A continuación se añadieron al matraz 20,4 g de Pd(OH)₂ al 20% sobre carbono. El matraz se evacuó de nuevo a presión reducida y se purgó tres veces en atmósfera de N₂, y a continuación tres veces con H₂. La reacción se agitó en atmósfera de H₂ durante una noche, a continuación se filtró a través de una capa de celita, aclarando con EtOAc seguido de MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar F-3 en forma de un sólido de color blanco. Datos para F-3: LC/MS: tr = 0,81 y 1,01 min (obsérvense dos confórmeros en estas condiciones); m/z (M + H) = 286,2 encontrado; 286,3 requerido.

6-fluoro-2-[(5R)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il]quinazolina (F-4)

A 3,0 g (10,5 mmol) de F-3 en 50 ml de DMF se añadieron 4,40 ml (31,5 mmol) de trietilamina y 1,92 g (10,5 mmol) de B-3 y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 75 °C durante 4 h, la temperatura del baño se disminuyó a 50 °C y la reacción se agitó durante una noche a esta temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar por evaporación rotatoria, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para proporcionar F-4 en forma de un sólido de color amarillo. Datos para F-4: LC/MS: tr = 1,88 y 1,95 min (obsérvense dos confórmeros en estas condiciones); m/z (M + H) = 432,2 encontrado; 432,2 requerido; HRMS (APCI) m/z (M+H) 432,1949 encontrado; 432,1943 requerido.

ESQUEMA G

(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepano-1-carboxilato de bencilo (G-1)

A una solución de 22,3 g (78 mmol) de la sal de hidrocloreuro de F-1, 15,9 g (78 mmol) de A-2, 12,8 g (94 mmol) de 1-

hidroxi-7-azabenzotriazol, y 43,1 ml (392 mmol) de *N*-metilmorfolina en 300 ml de DMF se añadieron 22,5 g (118 mmol) de EDC y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar G-1 en forma de una goma incolora. Datos para G-1: LC/MS: tr = 2,22 min; *m/z* (M + H) = 434,2 encontrado; 434,2 requerido.

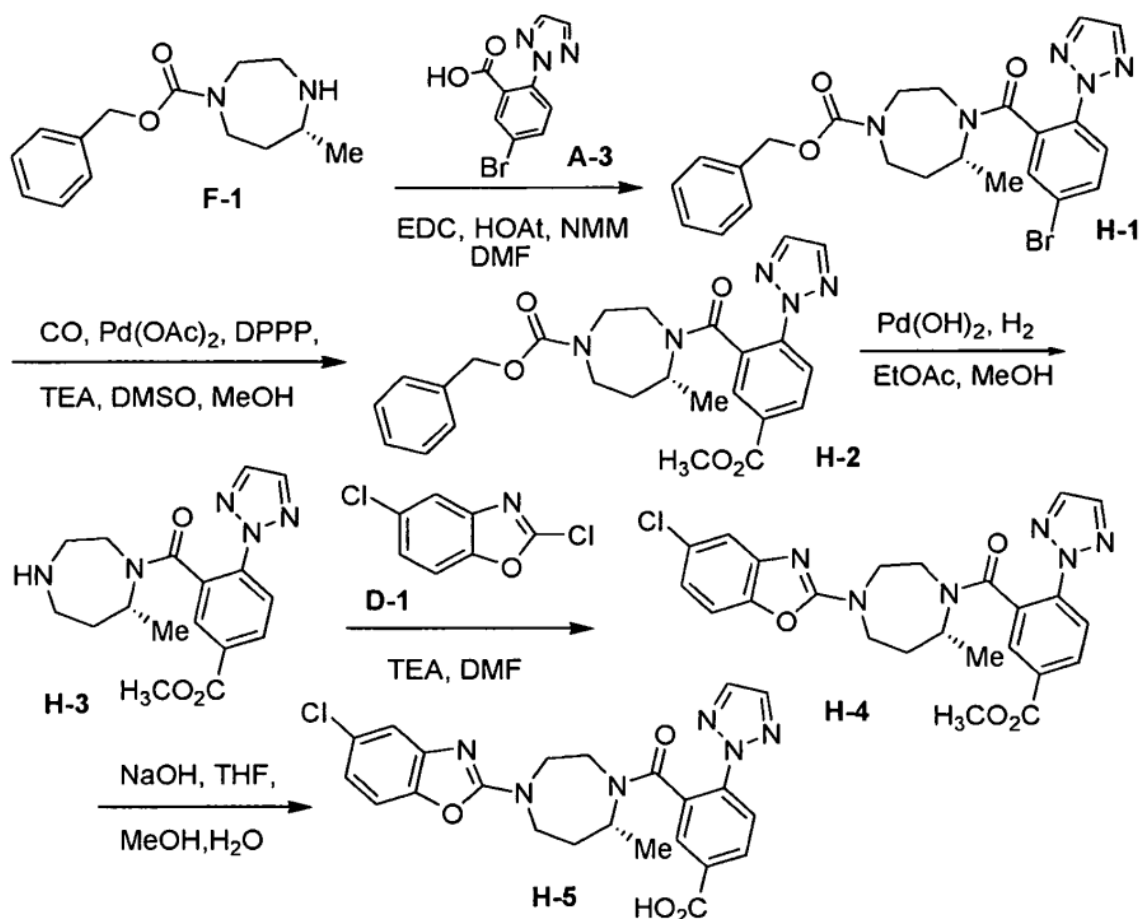
(7*R*)-7-metil-1-[5-metil-2-(*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepano (G-2)

Un matraz de fondo redondo que contiene una solución de 29,6 g (68,3 mmol) de G-1 en 300 ml de EtOAc y 200 ml de MeOH se evacuó a presión reducida y se purgó tres veces en atmósfera de N₂. A continuación se añadieron al matraz 2,4 g de Pd(OH)₂ al 20% sobre carbono. El matraz se evacuó de nuevo y se purgó a presión reducida y se purgó tres veces en atmósfera de N₂, y a continuación tres veces con H₂. La reacción se agitó en atmósfera de H₂ durante tres días, y a continuación se filtró a través de una capa de celita, aclarando con EtOAc seguido de MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar G-2 en forma de una espuma de color blanco. Datos para G-2: LC/MS: tr = 0,96 y 1,13 min (obsérvense dos confórmeros en estas condiciones); *m/z* (M + H) = 300,0 encontrado; 300,2 requerido.

5-cloro-2-[(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il]-1,3-benzoxazol (G-3)

A 21,0 g (70,1 mmol) de G-2 en 250 ml de DMF se añadieron 29,3 ml (210 mmol) de trietilamina y 13,2 g (70,1 mmol) de D-1 y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 75 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar por evaporación rotatoria, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para proporcionar una goma. La goma se agitó en una mezcla de 150 ml de EtOAc y 300 ml hexanos durante una noche. La filtración proporcionó G-3 en forma de un sólido de color blanco. Datos para G-3: LC/MS: tr = 2,29 min; *m/z* (M + H) = 451,1 encontrado; 451,2 requerido; HRMS (APCI) *m/z* (M+H) 451,1631 encontrado; 451,1644 requerido.

ESQUEMA H



(5R)-4-[5-bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-5-metil-1,4-diazepano-1-carboxilato de bencilo (H-1)

- 5 A una solución de 2,5 g (8,8 mmol) de la sal de hidrocloreto de F-1, 2,35 g (8,8 mmol) de A-3, 1,43 g (10,5 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, y 4,83 ml (43,9 mmol) de *N*-metilmorfolina en 35 ml de DMF se añadieron 2,52 g (13,2 mmol) de EDC y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar H-1 en forma de un sólido de color blanco. Datos para H-1: LC/MS: tr = 2,28 y 2,34 min (obsérvense dos confórmeros en estas condiciones); *m/z* (M + H) = 498,1 encontrado; 498,1 requerido.

(5R)-4-[5-(metoxicarbonil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-5-metil-1,4-diazepano-1-carboxilato de bencilo (H-2)

- 10 Se burbujeó monóxido de carbono a través de una solución de 2,63 g (5,3 mmol) de H-1, 118 mg (0,53 mmol) de acetato de paladio(II), 218 mg (0,53 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfino)-propano, y 2,21 ml (15,8 mmol) de trietilamina en 20 ml de metanol y 10 ml de DMSO a 80 °C durante 10 minutos. A continuación la reacción se colocó en un globo de monóxido de carbono y se agitó a 80 °C durante una noche. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar H-2 en forma de una goma incolora. Datos para H-2: LC/MS: tr = 2,10 y 2,16 min (obsérvense dos confórmeros en estas condiciones); *m/z* (M + H) = 478,1 encontrado; 478,2 requerido.

3-[(7R)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo (H-3)

- 20 Un matraz de fondo redondo que contiene una solución de 750 mg (1,57 mmol) de H-2 en 100 ml de EtOAc y 20 ml de MeOH se evacuó a presión reducida y se purgó tres veces en atmósfera de N₂. A continuación se añadieron al matraz 1,1 g de Pd(OH)₂ al 20% sobre carbono. El matraz se evacuó de nuevo a presión reducida y se purgó tres veces en atmósfera de N₂, y a continuación tres veces con H₂. La reacción se agitó en atmósfera de H₂ durante 24 horas, y a continuación se filtró a través de una capa de celita, aclarando con EtOAc seguido de MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar H-3 en forma de una goma incolora. Datos para H-3: LC/MS: tr = 1,01 y 1,13 min (obsérvense dos confórmeros en estas condiciones); *m/z* (M + H) = 344,1 encontrado; 344,2 requerido.

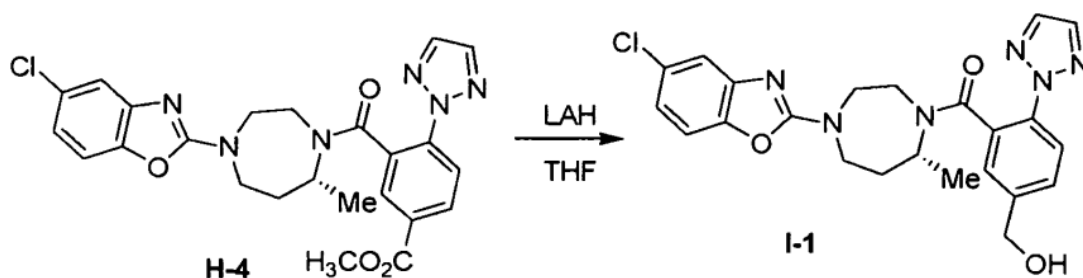
3-[(7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo (H-4)

- 30 A 540 mg (1,57 mmol) de H-3 en 10 ml de DMF se añadieron 0,22 ml (1,57 mmol) de trietilamina y 310 mg (1,65 mmol) de D-1 y la mezcla se calentó en un bloque de aluminio a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar por evaporación rotatoria, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/EtOAc) para proporcionar H-4 en forma de un sólido de color blanco. Datos para H-4: LC/MS: tr = 2,24 min; *m/z* (M + H) = 495,1 encontrado; 495,2 requerido. HRMS (APCI) *m/z* (M+H) 495,1561 encontrado; 495,1542 requerido.

- 35 Ácido 3-[(7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (H-5)

- 40 A 120 mg (0,24 mmol) de H-4 en 20 ml de cada uno de MeOH/THF/H₂O se añadieron 1,94 ml (1,94 mmol) de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró para retirar los disolventes orgánicos, a continuación se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaOH 1 M tres veces. Las fases acuosas se acidificaron con HCl 1 M, se lavaron tres veces con EtOAc, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de concentrar por evaporación rotatoria, el residuo se suspendió en Et₂O/hexanos y se concentró para proporcionar H-5 en forma de un sólido de color blanco. Datos para H-5: LC/MS: tr = 1,94 min; *m/z* (M + H) = 481,1 encontrado; 481,1 requerido. HRMS (APCI) *m/z* (M+H) 481,1409 encontrado; 481,1386 requerido.

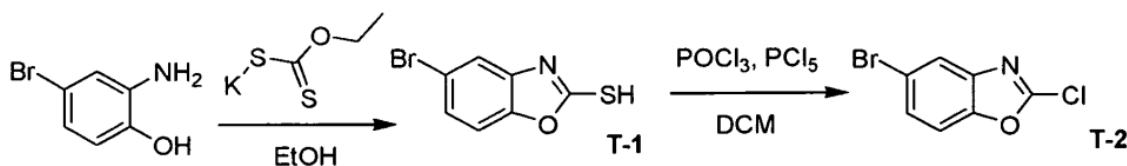
ESQUEMA I



[3-[[[(7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol (I-1)

5 A 400 mg (0,81 mmol) de H-4 en 10 ml de THF se añadieron 0,70 ml (1,62 mmol) de una solución 2,3 M de hidruro de litio y aluminio en THF y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua, a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar por evaporación rotatoria, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/EtOAc), se concentró, se suspendió en Et₂O/hexanos y se concentró de nuevo para proporcionar I-1 en forma de un sólido de color blanco. Datos para I-1: LC/MS: tr = 1,86 min; m/z (M + H) = 467,1 encontrado; 467,2 requerido. HRMS (APCI) m/z (M+H) 467,1623 encontrado; 467,1593 requerido.

ESQUEMA T



10

5-bromo-1,3-benzoxazol-2-tiol (T-1)

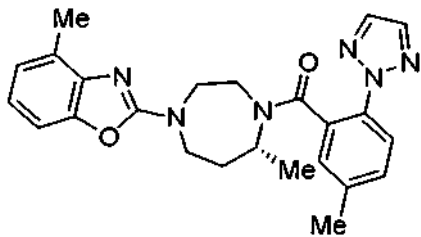
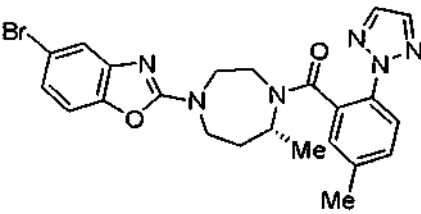
15 A una solución de 2-amino-4-bromofenol (3,0 g, 15,9 mmol) en 45 ml de EtOH se añadió xantato de etilo y potasio (5,1 g, 31,9 mmol) y el sistema se agitó a 80 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y a continuación se disolvió en agua y se acidificó con ácido acético resultando la formación de un precipitado. Este precipitado se recogió por filtración para proporcionar T-1 en forma de un polvo de color blanco grisáceo. Datos para T-1: LC/MS: tr = 2,17 min; m/z (M+H) = 230,0 encontrado; 230,0 requerido.

5-bromo-2-cloro-1,3-benzoxazol (T-2)

20 A una solución de T-1 (1,8 g, 7,8 mmol) en 6 ml de DCM se añadió oxiclورو de fósforo (6,0 g, 39,1 mmol) seguido de pentacloruro de fósforo (2,4 g, 11,7 mmol) y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el contenido de la reacción se repartió entre DCM, una solución saturada de bicarbonato sódico, y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó usando cromatografía en fase normal (EtOAc/Hexanos) para proporcionar T-2 en forma de un sólido de color blanco. Datos para T-2: LC/MS: tr = 2,37 min; m/z (MS) = 232,9 encontrado; 232,9 requerido.

Tabla 1

Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, pero sustituyendo los reactivos sustituidos apropiados, como se describe en los Esquemas de Reacción y Ejemplos anteriores. Los materiales de partida necesarios están comercialmente disponibles, se describen en la bibliografía o se sintetizan fácilmente por un experto en la materia de la síntesis orgánica sin excesiva experimentación.

Compuesto	Estructura	Nombre	HRMS m/z (M+H)
1-1		4-metil-2-((5 <i>R</i>)-5-metil-4-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol	431,2202 encontrado, 431,2190 requerido.
1-2		5-bromo-2-((5 <i>R</i>)-5-metil-4-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol	495,1164 encontrado, 495,1144 requerido.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que está seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 5 5-cloro-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol;
 3-(((7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo ;
 ácido 3-(((7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
 [3-(((7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
 4-metil-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol;
 5-bromo-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1 que es 5-cloro-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de la reivindicación 2 que es 5-cloro-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y un compuesto de la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 3.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 3 para su uso en medicina.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sueño; o para su uso en el tratamiento o el control de la obesidad en un paciente mamífero con necesidad del mismo.
- 20 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende adicionalmente uno o más de otros ingredientes activos.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sueño en un paciente mamífero, de acuerdo con la reivindicación 6 en combinación con uno o más de otros compuestos útiles para la mejora de la calidad del sueño y la prevención y el tratamiento de trastornos del sueño y alteraciones del sueño.
- 25