

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 689**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01) **C07D 277/66** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) **C07D 513/04** (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
C07D 233/58 (2006.01)
C07D 235/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2008 E 08753022 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2280706**

54 Título: **Composiciones activadoras de la lipoproteína lipasa que comprenden derivados de benceno**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2013

73 Titular/es:

OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.
(100.0%)
115 Aza-Kuguhara Tateiwa Muya-cho
Naruto-shi, Tokushima 772-8601, JP

72 Inventor/es:

NEAGU, IRINA;
OHLMEYER, MICHAEL;
PARADKAR, VIDYADHAR, M.;
SAIONZ, KURT, W.;
IWATA, KOUSHI;
OKAMURA, TAKASHI y
SHIBUTANI, TADAO

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 399 689 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

Composiciones activadoras de la lipoproteína lipasa que comprenden derivados de benceno.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones para activar la lipoproteína lipasa (en adelante en la presente memoria denominada "LPL") y compuestos de benceno. La invención se refiere además a la utilización de compuestos activadores de LPL para la preparación de composiciones activadoras de LPL, y a un método para activar la LPL utilizando dichos compuestos.

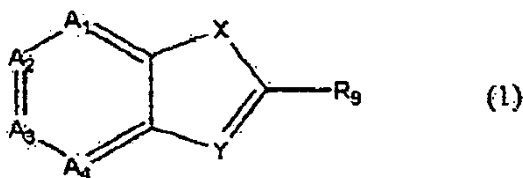
Antecedentes de la invención

La sociedad actual es la sociedad de la glotonería, y el número de personas diagnosticadas de hiperlipemia, obesidad, etc., se ha incrementado acusadamente. La hiperlipemia, la obesidad y similares resultan extremadamente peligrosas, provocando diabetes y arterioesclerosis que pueden resultar en infarto cardiaco, infarto cerebral y similares.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, con el fin de prevenir o tratar la hiperlipemia, la obesidad, etc., se han llevado a cabo una diversidad de investigaciones sobre farmacéuticos y quimioterapia con el fin de mejorar las condiciones patológicas de estas enfermedades, por ejemplo quimioterapia para activar la LPL (lipoproteína lipasa) y agentes quimioterapéuticos para la misma. La activación de la LPL se considera efectiva para prevenir o tratar la hiperlipemia, la obesidad, la arterioesclerosis, las cataratas, la caquexia, la nefrosis, etc. Diversas publicaciones describen la relación entre la activación de la LPL y dichas enfermedades. Por ejemplo, la relación entre la activación de LPL y la arterioesclerosis se describe en J. Clin. Invest. 92:411, 1993. La relación entre la activación de LPL y las cataratas se describe en Biol. Phar. Bull. 19:1570, 1996. La relación entre la activación de LPL y la caquexia se describe en Anticancer Research 19:4099, 1999. La relación entre la activación de LPL y la nefrosis se describe en Metabolism 49:588, 2000. La relación entre la activación de LPL y la hiperlipemia se describe en Diabetes 44:414, 1995. La relación entre la activación de LPL y la obesidad se describe en Diabetologia 43:875, 2000.

El documento WO 2007/091106A se refiere a un compuesto de fórmula (1) o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:

35



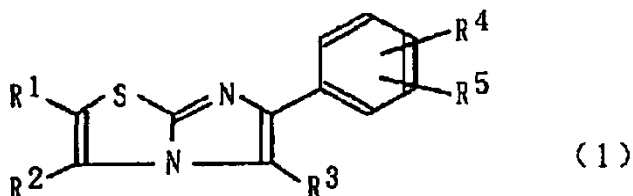
en la que A₁, A₂, A₃ y A₄, que pueden ser iguales o diferentes, representan N o CR₁; X es un grupo divalente seleccionado de entre O, S(O)_n, C=W, NR₄, NC(=O)R₅ y CR₆R₇; W es O, S, NR₂₀; Y es N o CR₈; uno de entre R₄, R₅, R₆, R₈, R₉ y NR₂₀ representa -L-R₃, en la que L es un enlace sencillo o un grupo conector; R₁, R₃-R₉, que pueden ser iguales o diferentes, representan independientemente hidrógeno o un sustituyente, y R₂₀ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente con arilo, alcoxi sustituido opcionalmente con arilo, arilo, CN, alcoxi sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, alcanilo sustituido opcionalmente, aroilo sustituido opcionalmente, NO₂, NR₃₀R₃₁, en la que R₃₀ y R₃₁, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente o arilo sustituido opcionalmente; además, uno de entre R₃₀ y R₃₁ pueden representar alcanilo sustituido opcionalmente o aroilo sustituido opcionalmente; n representa un número entero entre 0 y 2. Además, en el caso de que en una pareja contigua de A₁-A₄ cada uno represente CR₁, los átomos de carbono contiguos, conjuntamente con los sustituyentes de los mismos, pueden formar un anillo B; en el caso de que X sea CR₆R₇, R₆ y R₇, conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman un anillo C. Se afirma que el compuesto resulta útil para preparar un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la distrofia muscular de Duchenne, la distrofia muscular de Becker o la caquexia.

El documento WO 2006/122546A se refiere a moléculas no peptídicas que modulan, especialmente inhiben, la interacción entre la proteína quinasa A (PKA) y las proteínas de anclaje a quinasas A (AKAP), y a un organismo huésped o diana que comprende dichos compuestos no peptídicos o moléculas de reconocimiento dirigidas contra dichos compuestos, tales como, por ejemplo, anticuerpos o agentes quelantes. Se refiere además a un agente farmacéutico, especialmente para la utilización en el tratamiento de enfermedades que están asociadas a una perturbación de la ruta de señales de AMPc, especialmente la diabetes insípida, la hipertonia, la diabetes pancreática, la úlcera duodenal, el asma, la insuficiencia cardiaca, la obesidad, el SIDA, el edema, la cirrosis

hepática, la esquizofrenia y otros. Las moléculas no peptídicas preferibles son derivados del naftaleno, la colina o la isoquinolina.

El documento JP 07 291976 A se refiere a un compuesto de fórmula 1:

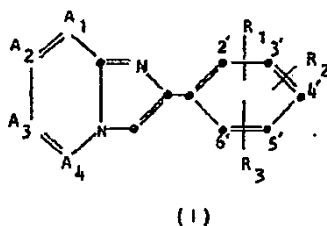
5



10 en la que R¹ y R² son, cada uno, H o un alquilo inferior, R³ es H o un halógeno, R⁴ es H o un cicloalquilo, R⁵ es un alquilo inferior o fenilo. Se afirma que el compuesto presenta excelentes propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras, analgésicas, antipirética y broncodilatadoras, y que resulta útil como agente inmunomodulador, antiflogístico, analgésico y antipirético para el tratamiento y prevención del reumatismo articular crónico, la nefritis y el asma.

15

el documento EP-A-0 113 236 se refiere a compuestos que presentan la fórmula (I) y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

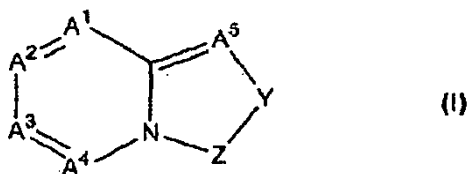


20

25 en la que uno o dos de entre A₁, A₂, A₃ y A₄ son N, y los restantes A₁, A₂, A₃ y A₄ son CH, con la condición de que, en el caso de que A₄ sea N, uno de entre A₁, A₂ y A₃ también es N, y con la condición de que uno de entre A₁, A₂ y A₃ puede ser CX, en el que X es halo, y cada uno de entre R₁, R₂ y R₃ es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi, aliloxi, benciloxi, alquil-C₁-C₄-tio, alquil-C₁-C₄-sulfinilo, alquil-C₁-C₄-sulfonilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, amino, mon- o di-alquil-C₁-C₄-amino, trifluorometilo o alcoxi C₁-C₄ Z-Q-sustituido, en el que Q es oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo o un enlace, y Z es alquilo C₁-C₄, fenilo o fenilo sustituido con halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, nitro, amino, alquil-C₁-C₄-tio, alquil-C₁-C₄-sulfinilo o alquil-C₁-C₄-sulfonilo. Se afirma que los compuestos son agentes inotrópicos o intermediarios de los mismos.

30

El documento WO 2008/029152 A se refiere a un compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



35

40 en la que A¹, A², A³, A⁴, y A⁵, que pueden ser iguales o diferentes, representan N o CR¹; Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, representan O, S(O)_n, C=W, NR₄, NC(=O)R⁵ o CR⁶R⁷; W es O, S o NR²⁰; uno de entre R⁴, R⁵, R⁶ y R²⁰ representan -L-R³, en la que L es un enlace sencillo o un grupo conector; además, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser iguales o diferentes, representan independientemente hidrógeno o un sustituyente, y R²⁰ representa hidrógeno, hidroxilo, arilo, alquilo sustituido opcionalmente con arilo, alcoxi sustituido opcionalmente con arilo, CN, alcoxi sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, alcanilo sustituido opcionalmente, aroilo sustituido opcionalmente, NR³⁰R³¹, en la que R₃₀ y R₃₁, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente o arilo sustituido opcionalmente; además, uno de entre R³⁰ y R³¹ pueden representar alcanilo sustituido opcionalmente o aroilo sustituido opcionalmente; n representa un número entero entre 0 y 2; además, Y y Z no pueden representar ambos O o S, o conjuntamente representan O-S; cualquier pareja de entre R⁶, R⁷ y R⁴ puede representar conjuntamente, en caso de encontrarse unida a átomos contiguos, un enlace sencillo entre los átomos contiguos a los que se encuentra unidos; en el caso de que una pareja contigua de A¹-A⁴ represente, cada una, CR¹, los átomos de carbono contiguos, conjuntamente con los sustituyentes de los mismos, pueden formar un anillo B; en el caso de que Y o Z sea CR⁶R⁷, R⁶ y R⁷, conjuntamente con el átomo de carbono al

45

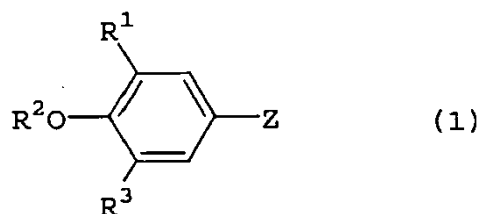
que se encuentran unidos, pueden formar un anillo C. Se afirma que el compuesto resulta útil para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la distrofia muscular de Duchenne, la distrofia muscular de Becker o la caquexia.

5 Exposición de la invención

Se han investigado compuestos que presentan una acción activadora de LPL con el fin de obtener fármacos (agentes quimioterapéuticos) que resulten efectivos para prevenir y tratar la hiperlipemia, la obesidad y similares, y posteriormente han encontrado que algunos compuestos específicos representados por la fórmula general (I), posteriormente, activan fuertemente la LPL. Aunque dichos compuestos pueden incluir algunos compuestos conocidos, no es conocido hasta hoy que activen la LPL. La presente invención se ha llevado a cabo tras investigación adicional basada en los resultados anteriormente indicados.

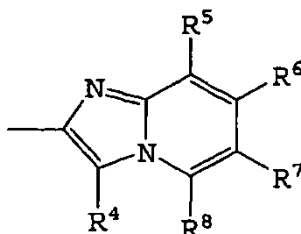
La presente invención proporciona, tal como se indica en los ítems 1 a 8, a continuación:

Ítem 1. Un compuesto de benceno representado por la fórmula general (I), para la utilización en la prevención o tratamiento de la hiperlipemia, la obesidad o la arterioesclerosis:



en la que R^1 es alcoxi C_{1-6} , R^2 , R^3 y Z son tal como se ha definido en cualquiera de entre (1-1) y (1-4):

(1-1) R^2 es fenilo, fenilo que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno, grupo fenil-alquil- C_{1-6} , grupo fenil-alquilo C_{1-6} que presenta en el anillo de benceno uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno y ciano, o R^1 y R^2 se encuentran unidos formando $CH=C(Ph)-$ (en el que Ph es fenilo); R^3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} , y Z es un grupo representado por la fórmula siguiente:



en la que R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o halógeno;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , fenil-alcoxi- C_{1-6} ;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxilo o alquilo C_{1-6} halogenado;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxycarbonilo C_{1-6} , carboxilo, ciano, carbamilo o fenilo, y

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

(1-2) R^2 es fenil-alquilo C_{1-6} que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno, R^3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} , y Z es imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo o imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo que presenta un sustituyente alquilo C_{1-6} ;

(1-3) R^2 es fenil-alquilo C_{1-6} o fenil-alquilo C_{1-6} que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno; R^3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} , y Z es imidazo[1,2-a]piridín-3-ilo, y

(1-4) R^2 es fenil-alquilo C_{1-6} ; R^3 es hidrógeno, y Z es imidazol-4-ilo que presenta un fenilo o fenilo sustituido con alquilo C_{1-6} halogenado.

Ítem 2. El compuesto de benceno para la utilización según el Ítem 1, en el que R^2 , R^3 y Z son tal como se define en (1-1).

5 Ítem 3. El compuesto de benceno para la utilización según el Ítem 1, en el que R^2 , R^3 y Z son tal como se define en (1-2).

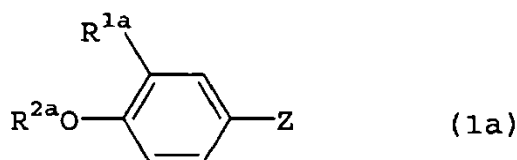
Ítem 4. El compuesto de benceno para la utilización según el Ítem 1, en el que R^2 , R^3 y Z son tal como se define en (1-3).

10 Ítem 5. El compuesto de benceno para la utilización según el Ítem 1, en el que R^2 , R^3 y Z son tal como se define en (1-4).

15 Ítem 6. El compuesto de benceno para la utilización según cualquiera de los ítems 1 a 5, para la prevención o tratamiento de la hiperlipemia.

Ítem 7. El compuesto de benceno para la utilización según cualquiera de los ítems 1 a 5, para la prevención o el tratamiento de la obesidad.

20 Ítem 8. Un compuesto de benceno representado por la fórmula general (1a):



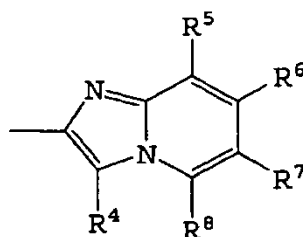
en la que R^{1a} es alcoxi C_{1-6} , y R_{2a} y Z son tal como se define en cualquiera de entre (2-1) y (2-4):

25 (2-1) R^{2a} es fenil-alquilo C_{1-6} que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno, y Z es imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo o imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo que presenta un sustituyente alquilo inferior,

(2-2) R^{2a} es fenil-alquilo C_{1-6} o fenil-alquilo C_{1-6} que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno, y Z es imidazo[1,2-a]piridín-3-ilo,

30 (2-3) R^{2a} es fenil-alquilo C_{1-6} y Z es imidazol-4-ilo que presenta un fenilo o fenilo sustituido con alquilo C_{1-6} halogenado, o

35 (2-4) R^{2a} es fenilo, fenilo que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno, fenil-alquilo C_{1-6} que presenta en el anillo de benceno uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno y ciano, o R^{1a} y R^{2a} se encuentran unidos formando $-CH=C(Ph)-$ (en el que Ph es fenilo), y Z es un grupo representado por la fórmula a continuación:



40 en la que R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o halógeno,

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , fenil-alcoxi C_{1-6} ,

45 R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxilo o alquilo C_{1-6} halogenado,

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxycarbonilo C_{1-6} , carboxilo, ciano, carbamoilo o fenilo, y

50 R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Compuestos de benceno de la presente invención

A continuación, los compuestos de benceno representados por la fórmula general (I) (en adelante denominados simplemente "Compuestos 1") de la presente invención) utilizados en las composiciones activadoras de LPL de la invención se describen con mayor detalle.

Los sustituyentes utilizados en la fórmula general (I) que presenta los Compuestos 1 y utilizados en otras partes de la presente memoria son tal como se describen a continuación. El término "inferior" utilizado con radicales que contienen átomos de carbono en la presente memoria se refiere a 1 a 6 átomos de carbono.

Entre los ejemplos de grupos de alquilo inferior se incluyen grupos de alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos de alcoxi inferior se incluyen grupos de alcoxi C_{1-6} lineales o ramificados, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.

Entre los ejemplos de grupos de alcoxi-carbonilo inferior se incluyen grupos de alcoxycarbonilo C_{1-6} lineales o ramificados, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-metiletoxicarbonilo, butoxicarbonilo, 2-metilpropoxicarbonilo, 1,1-dimetiletoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos de fenil-alcoxi inferior se incluyen grupos de alcoxi C_{1-6} lineales o ramificados que presentan un sustituyente fenilo, tales como 1-feniletoksi, 2-feniletoksi, 3-fenilpropoxi, 2-fenilpropoxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, 6-fenilhexiloxi, etc.

Entre los ejemplos de grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftilo se incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalén-2-ilo.

Entre los ejemplos de grupos de cicloalquil-alquilo inferior se incluyen grupos de alquilo C_{1-6} que presentan un sustituyente cicloalquilo C_{3-8} , tales como ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 4-ciclopropilbutilo, 5-ciclopropilpentilo, 6-ciclopropilhexilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo se incluyen grupos de cicloalquilo C_{3-8} , tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos fenilo que presentan uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi inferior, ciano, alquilo inferior halogenado y alcoxi inferior halogenado se incluyen 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-yodofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-tetrafluoroetoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-propoxifenilo, 4-butoxifenilo, 4-(1,1-dimetiletoksi)fenilo, 4-pentiloxifenilo, 4-hexiloxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,4-bis(trifluorometil)fenilo, 3,4-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-tetrafluoroetilfenilo, 4-heptafluoropropilfenilo, 4-nonafluorobutilfenilo, 4-undecafluoropentilfenilo, 4-tridecafluorohexilfenilo, etc.

Entre los ejemplos de átomos de halógeno se incluyen flúor, cloro, bromo, yodo, etc.

Entre los ejemplos de grupos de alcoxi inferior se incluyen grupos de alcoxi C_{1-6} lineales o ramificados, tales como metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoksi, butoxi, 2-metilpropoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares.

Entre los ejemplos de grupos de alquilo inferior halogenado se incluyen grupos perhalógeno-alquilo C_{1-6} , especialmente grupos de perfluoroalquilo C_{1-6} . Los sustituyentes halógeno son del mismo tipo, seleccionados de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. Son ejemplos específicos, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo, tridecafluorohexilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos de alcoxi inferior halogenado se incluyen los grupos de perhalógeno-alcoxi C_{1-6} , especialmente los grupos de perfluoro-alcoxi C_{1-6} . Los sustituyentes halógeno son del mismo tipo, seleccionados de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. Son ejemplos específicos, trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, heptafluoropropoxi, nonafluorobutiloxi, undecafluoropentiloxi, tridecafluorohexiloxi, etc.

Entre los ejemplos de grupos de fenil-alquilo inferior se incluyen los grupos alquilo C_{1-6} que presentan como sustituyente un grupo fenilo, tales como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos de fenil-alquilo inferior que presentan en un anillo de benceno uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo halogenado, ciano, nitro, alcoxicarbonilo inferior, carboxi, alcoxi inferior y alcoxi inferior halogenado se incluyen:

5 (1) grupos de fenil-alquilo inferior que presentan un átomo de halógeno como sustituyente:

2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,5-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 3,5-difluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-bromobencilo, 4-yodobencilo, 4-bromo-2-fluorobencilo, 4-cloro-2-fluorobencilo, 1-(4-clorofenil)etilo, 2-(4-clorofenil)etilo, 3-(4-clorofenil)propilo, 2-(4-clorofenil)propilo, 4-(4-clorofenil)butilo, 5-(4-clorofenil)pentilo, 6-(4-clorofenil)hexilo y similares;

(2) grupos de fenil-alquilo inferior sustituidos con alquilo inferior:

15 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 4-etilbencilo, 4-(1,1-dimetiletil)bencilo, 4-propilbencilo, 4-butilbencilo, 4-pentilbencilo, 4-hexilbencilo, 1-(4-metilfenil)etilo, 2-(4-metilfenil)etilo, 3-(4-metilfenil)propilo, 4-(4-metilfenil)butilo, 5-(4-metilfenil)pentilo, 6-(4-metilfenil)hexilo y similares;

(3) grupos de fenil-alquilo inferior que presentan un grupo de alquilo inferior halogenado (especialmente un grupo de perhalógeno-alquilo C₁₋₆) como sustituyente:

20 2-trifluorometilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 4-pentafluoroetilbencilo, 4-(2,2,2-trifluoroetil)bencilo, 4-heptafluoropropilbencilo, 4-nonafluorobutilbencilo, 4-undecafluoropentilbencilo, 4-tridecafluorohexilbencilo, 1-(4-trifluorometilfenil)etilo, 2-(4-trifluorometilfenil)etilo, 3-(4-trifluorometilfenil)propilo, 4-(4-trifluorometilfenil)butilo, 5-(4-trifluorometilfenil)pentilo, 6-(4-trifluorometilfenil)hexilo, y similares;

25 (4) grupos de fenil-alquilo inferior sustituidos con ciano:

30 grupos de cianofenil-alquilo C₁₋₆, tales como 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 1-(4-cianofenil)etilo, 2-(4-cianofenil)etilo, 3-(4-cianofenil)propilo, 4-(4-cianofenil)butilo, 5-(4-cianofenil)pentilo, 6-(4-cianofenil)hexilo y similares;

(5) grupos de fenil-alquilo inferior sustituidos con nitro:

35 grupos de nitrofenil-alquilo C₁₋₆, tales como 2-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 1-(4-nitrofenil)etilo, 2-(4-nitrofenil)etilo, 3-(4-nitrofenil)propilo, 4-(4-nitrofenil)butilo, 5-(4-nitrofenil)pentilo, 6-(4-nitrofenil)hexilo, y similares;

(6) grupos de fenil-alquilo inferior con sustitución de alcoxicarbonilo inferior:

40 grupos alquilo C₁₋₆ alcoxicarbonil-C₁₋₆-sustituidos, tales como 2-metoxicarbonilbencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 4-metoxicarbonilbencilo, 4-etoxicarbonilbencilo, 4-propoxicarbonilbencilo, 4-butoxicarbonilbencilo, 4-pentiloxicarbonilbencilo, 4-hexiloxicarbonilbencilo, 1-(4-metoxicarbonilfenil)etilo, 2-(4-metoxicarbonilfenil)etilo, 3-(4-metoxicarbonilfenil)propilo, 4-(4-metoxicarbonilfenil)butilo, 5-(4-metoxicarbonilfenil)pentilo, 6-(4-metoxicarbonilfenil)hexilo, y similares;

45 (7) grupos de fenil-alquilo inferior sustituidos con carboxilo:

50 grupos de carboxifenil-alquilo C₁₋₆, tales como 2-carboxilbencilo, 3-carboxilbencilo, 4-carboxilbencilo, 1-(4-carboxilfenil)etilo, 2-(4-carboxilfenil)etilo, 3-(4-carboxilfenil)propilo, 4-(4-carboxilfenil)butilo, 5-(4-carboxilfenil)pentilo, 6-(4-carboxilfenil)hexilo, y similares;

(8) grupos de fenil-alquilo inferior sustituidos con alcoxi inferior:

55 2-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 4-etoxibencilo, 4-propoxibencilo, 4-butoxibencilo, 4-pentiloxibencilo, 4-hexiloxibencilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, 2-(4-metoxifenil)etilo, 3-(4-metoxifenil)propilo, 4-(4-metoxifenil)butilo, 5-(4-metoxifenil)pentilo, 6-(4-metoxifenil)hexilo, 3,5-dimetoxibencilo, 3,4,5-trimetoxibencilo, y similares;

(9) grupos de fenil-alcoxi inferior sustituidos con alcoxi inferior halogenado:

60 2-trifluorometoxibencilo, 3-trifluorometoxibencilo, 4-trifluorometoxibencilo, 4-pentafluoroetoxibencilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilo, 4-heptafluoropropoxibencilo, 4-nonafluorobutoxibencilo, 4-undecafluoropentiloxibencilo, 4-tridecafluorohexiloxibencilo, 1-(4-trifluorometoxifenil)etilo, 2-(4-trifluorometoxifenil)etilo, 3-(4-trifluorometoxifenil)propilo, 4-(4-trifluorometoxifenil)butilo, 5-(4-trifluorometoxifenil)pentilo, 6-(4-trifluorometoxifenil)hexilo, y similares; y

65 (10) otros grupos de fenil-alquilo inferior sustituidos:

5-fluoro-2-trifluorometilbencilo, 2-fluoro-5-trifluorometilbencilo, 5-fluoro-2-metilbencilo, 5-fluoro-2-metoxibencilo, 4-metoxi-3-metoxycarbonilbencilo, 3-metoxi-4-metoxycarbonilbencilo, etc.

5 Entre los ejemplos de grupos de fenilo inferior halogenado se incluyen 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-yodofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, etc.

10 Entre los ejemplos de grupos de alquilo inferior que presentan un cicloalquilo y un fenilo o fenilo halogenado se incluyen α -ciclopropilbencilo, α -ciclopropil-4-clorobencilo, α -ciclopropil-4-fluorobencilo, α -ciclopropil-4-bromobencilo, α -ciclopropil-4-yodobencilo, α -ciclopropil-3-clorobencilo, α -ciclopropil-2-clorobencilo, α -ciclobutilbencilo, α -ciclopentilbencilo, α -ciclohexilbencilo, α -cicloheptilbencilo, α -ciclooctilbencilo, etc.

15 Entre los ejemplos de imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo o imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo que presenta un sustituyente alquilo inferior se incluyen imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo, 2-metilimidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo, 3-metilimidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo, 5-metilimidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo, 2-etilimidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo, 2-propilimidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo, 2-butilimidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo, 2-pentilimidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo, 2-hexil[2,1-b]tiazol-6-ilo, etc.

20 Entre los ejemplos de imidazol-4-ilo que presenta un sustituyente fenilo o un sustituyente fenilo sustituido con alquilo inferior halogenado se incluyen 2-fenilimidazol-4-ilo, 5-fenilimidazol-4-ilo, 2-(4-trifluorometilfenil)imidazol-4-ilo, 5-(4-trifluorometilfenil)imidazol-4-ilo, 2-(3-trifluorofenil)imidazol-4-ilo, 2-(2-trifluorometilfenil)imidazol-4-ilo, 2-(4-pentafluoroetilfenil)imidazol-4-ilo, 2-(4-heptafluoropropilfenil)imidazol-4-ilo, 2-(4-nonafluorobutilfenil)imidazol-4-ilo, 2-(4-undecafluorohexilfenil)imidazol-4-ilo, etc.

25 Entre los compuestos de la presente invención, son compuestos preferibles en términos de actividad farmacológica aquellos indicados en (I) a (III), a continuación:

(I) compuestos representados por la fórmula general (1), en la que Z es tal como se define en (1-2);

(II) compuestos representados por la fórmula general (1), en la que Z es tal como se define en (1-4);

30 (III) compuestos representados por la fórmula general (1), en la que Z es tal como se define en (1-3) o en (1-1).

Resultan especialmente preferibles aquellos compuestos en los que Z es tal como se define en (1-2), (1-4) o (1-1).

35 Entre los compuestos (1) (compuestos activos para las composiciones activadoras de LPL de la invención) y los nuevos compuestos benceno (en adelante denominados "Compuestos (1a)" de la presente invención y descritos posteriormente) en la presente memoria se incluyen las sales sódicas, las sales potásicas y sales de metal alcalino similares; sales de calcio; sales de magnesio y sales de metal alcalino-térreo similares; y sales de cobre y otras sales de los mismos. Estas sales pueden prepararse según métodos conocidos. Estas sales obtenidas de esta manera presentan una actividad farmacológica idéntica a la de los compuestos en forma libre, y también resultan
40 útiles en las composiciones activadoras de LPL y similares.

45 Además, entre los compuestos (1) y los compuestos (1a) se incluyen las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo hidroclouros, nitratos, sulfatos, hidrobromuros, fosfatos, carbonatos, acetatos, lactatos, citratos y similares. Dichas sales de adición de ácido pueden prepararse según métodos conocidos. Estas sales de adición de ácido presentan una actividad farmacológica idéntica a la de los compuestos en la forma libre. Por lo tanto, la presente invención proporciona además sales de adición de ácido y composiciones farmacéuticas tales como las composiciones activadoras de LPL y similares que contienen dichas sales de adición de ácido como principios activos.

50 Además, los Compuestos (1) y los Compuestos (1a) pueden incluir isómeros ópticos que presentan un átomo de carbono a modo de centro asimétrico. La presente invención proporciona además racematos que son mezclas de dichos isómeros ópticos, formas ópticamente activas de dichos isómeros ópticos, y composiciones activadoras de LPL que contienen a modo de principios activos dichos racematos o isómeros ópticos. Los isómeros ópticos
55 anteriormente indicados pueden separarse según métodos de separación conocidos.

Métodos de preparación de los Compuestos (1)

60 Los compuestos (1) de la invención, dependiendo del tipo de sustituyente Z, específicamente según qué grupo indicado en (1-1) a (1-4), anteriormente, se encuentra contenido en los mismos, pueden ser compuestos conocidos o pueden prepararse según métodos conocidos.

65 Por ejemplo, los compuestos en los que Z es imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo o imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo que presentan un sustituyente alquilo inferior tal como se indica en (1-2), pueden ser compuestos indicados en la solicitud publicada de patente japonesa no examinada nº 291976/1995, o presentar una estructura esquelética similar a la de los compuestos indicados en la publicación. Estos compuestos pueden prepararse según el Método 1 ó 3 descrito en la publicación anteriormente indicada, o pueden prepararse haciendo referencia a sus métodos. Más específicamente,

5 estos compuestos pueden prepararse sometiendo, como materiales de partida, a los Compuestos (2) indicados en el Método 1 de la publicación anteriormente indicada o los compuestos correspondientes que presentan un sustituyente adecuado y los Compuestos (3) o compuestos correspondientes que presentan un sustituyente adecuado, a una reacción de ciclización. Alternativamente, pueden prepararse mediante hidrólisis de los Compuestos (1c) indicados en el Método 3 de la publicación o compuestos correspondientes que presentan un sustituyente adecuado, y añadir los haluros adecuados a los compuestos obtenidos de esta manera. Las condiciones para dichas reacciones pueden seleccionarse según la publicación.

10 Los compuestos en los que Z es imidazol-4-ilo o imidazol-4-ilo que presentan un sustituyente fenilo tal como se indica en (1-4) pueden prepararse según métodos descritos en la solicitud publicada de patente japonesa no examinada nº 163861/2001, o pueden prepararse haciendo referencia a dichos métodos. Más específicamente, estos compuestos pueden prepararse según los Métodos de preparación 1 y 2, Ejemplo 8, etc., haciendo reaccionar los compuestos correspondientes a las α -dicetona de fórmula general (II) y los compuestos correspondientes a los compuestos benzaldehído de fórmula general (III). Alternativamente, pueden prepararse compuestos en los que Z se indica en (1-4) haciendo reaccionar compuestos adecuados correspondientes a 2-acetofenonas, en las que un átomo de halógeno se ha sustituido en la posición 2 de la fórmula general (IV) y aquellos correspondientes a los compuestos benzamidina representados por la fórmula general (V) de la publicación.

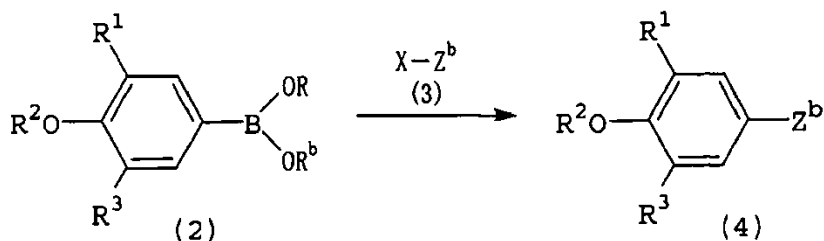
20 Las α -dicetonas de fórmula general (II) pueden prepararse según métodos conocidos. Son ejemplos de dichos métodos, por ejemplo, (1) reaccionar aminoácidos adecuados con reactivos alquil-metal, aril-metal o alil-metal (ver Tetrahedron Lett. 24(23):2375, 1983); (2) hacer reaccionar arilos halogenados adecuados con aril-acetilenos (ver Tetrahedron Lett. 2941, 1971; (3) hacer reaccionar α -aril-cetonas adecuadas (J. Org. Chem. 53:129, 1988; J. Org. Chem. 24:516, 1995; Tetrahedron Lett. 1175, 1972; Org. Syn. 32:35, 1952; J. Org. Chem. 14:836, 1949; Am. Chem. Soc. 71:3760, 1949; J. Am. Chem. Soc. 71:1585, 1949, etc.), y métodos similares.

25 Los compuestos en los que Z es un grupo heterocíclico específico tal como se indica en (1-1) pueden ser los compuestos indicados en, por ejemplo, la solicitud publicada de patente japonesa no examinada nº 291972/1995. Estos compuestos pueden prepararse según métodos descritos en la publicación anteriormente indicada, o pueden prepararse haciendo referencia a dichos métodos. Más específicamente, estos compuestos pueden prepararse según los Métodos 1 a 3, Ejemplos 1 a 20, etc. En particular, los compuestos en los que Z es un grupo heterocíclico específico tal como se indica en (1-1) pueden prepararse mediante el (Método 1), sometiendo compuestos adecuados correspondientes a los Compuestos (2) y aquellos correspondientes a los Compuestos (3) de la publicación a una reacción de ciclización; (Método 2) hidrólisis de compuestos correspondientes a Compuestos (1b), o (Método 3) reacción de cicloalquilhaluros (4) con compuestos correspondientes a los Compuestos (1c).

35 Las publicaciones anteriormente indicada se incorporan en la presente memoria como referencia.

Los compuestos en los que Z es imidazo[1,2-a]piridín-3-ilo, tal como se indican en (1-3), pueden prepararse, por ejemplo, según el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 1 a continuación:

(Esquema de reacción 1)

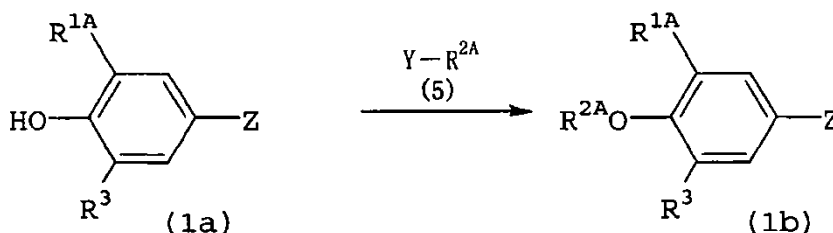


45 en el que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha definido anteriormente; X representa un halógeno; B representa boro; R y R^b pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno o alquilo inferior, o R y R^b se unen formando alquilo inferior que puede presentar un sustituyente alquilo inferior, y Z^b es un grupo tal como se indica en (1-3).

50 El compuesto (4) mostrado en el Esquema de reacción 1 se obtiene haciendo reaccionar el Compuesto (2) con un ligero exceso de Compuesto (3). Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte adecuado, tal como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), o similar, en presencia de una solución acuosa que contiene un exceso, respecto al Compuesto (2), de fosfato potásico, y en presencia de una cantidad catalítica de tetrakis(trifenilfosfinato)paladio. La temperatura de reacción se selecciona de entre 50°C y la temperatura de reflujo del solvente. La reacción se completa en aproximadamente 5 a aproximadamente 50 horas.

El compuesto (2) puede prepararse según el método descrito en J. Org. Chem. 60:7508, 1995. El compuesto (3) pueden prepararse según el método descrito en J. Org. Chem. 30(12):4085, 1965, y en la publicación de patente japonesa no examinada nº 324688/1998.

- 5 Los compuestos de la invención en los que Z no es Z^b (es decir, compuestos de la invención diferentes del compuesto (4) en el Esquema de reacción 1) pueden prepararse de la misma manera que en el método anteriormente indicado de preparación de los compuestos en los que Z es un grupo mostrado tal como se indica en uno de entre (1-2), (1-4) y (1-1).
- 10 Los Compuestos 1 de la presente invención en los que R² es hidrógeno (por ejemplo compuestos representados por la fórmula general (4) en el Esquema de reacción 1 en el caso de que R sea hidrógeno) pueden convertirse en compuestos que presentan la R² deseada según el Esquema de reacción 2, a continuación:



- 15 en el que R^{1A} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, carboxilo o fenil-alcoxi inferior. R^{2A} es alquilo inferior; 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; cicloalquil-alquilo inferior; fenilo; fenilo que presenta 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi inferior, ciano, alquilo inferior halogenado y alcoxi inferior halogenado; fenilalquilo inferior; fenilalquilo inferior que presenta en el anillo de benceno uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, ciano, nitro, alcoxycarbonilo inferior, carboxilo, fenilalquilo inferior que presenta uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alcoxi inferior y alcoxi inferior halogenado, o alquilo inferior que presenta un cicloalquilo y un fenilo o fenilo halogenado. Y es halógeno o -B(OH)₂. R³ y Z son tal como se ha definido anteriormente.
- 20
- 25 La reacción de conversión mostrada en el Esquema de reacción 2 puede llevarse a cabo tal como se indica posteriormente, según el tipo de Sustituyente Y del Compuesto (5).

En particular, en el caso de que Y sea halógeno, se hacen reaccionar los Compuestos (1a) y (5) en un solvente inerte adecuado, tal como DMF, DMA o similar, en presencia de carbonato potásico, carbonato de cesio o álcali similar. El compuesto (5) y el álcali habitualmente se utilizan ambos en cantidades equimolares o con un exceso del Compuesto (1a). La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente durante aproximadamente 5 a aproximadamente 100 horas.

En el caso de que Y sea -B(OH)₂, los Compuestos (1a) y (5) se hacen reaccionar en un solvente inerte adecuado, tal como DMF, DMA, diclorometano o similar, en presencia de trietilamina, N,N-dimetilanilina o base similar, mediante la adición además de acetato de cobre (II) según resulte necesario. El compuesto (5), una base y acetato de cobre (II) pueden utilizarse, cada uno, en cantidades equimolares o en exceso molar respecto al Compuesto (1a). La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente durante aproximadamente 5 a aproximadamente 100 horas.

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de benceno representados por la fórmula general (1a) son compuestos nuevos.

El compuesto de fórmula general (1a), en la que Z es un grupo (1-3) puede producirse mediante un método según el Esquema de reacción 1 anteriormente indicado.

El compuesto de fórmula general (1a), en la que Z es un grupo tal como se indica en (1-2), puede producirse mediante el método descrito en el Ejemplo 23 ó un método similar al mismo.

El compuesto de fórmula general (1a), en la que Z es un grupo tal como se indica en (1-4), puede producirse mediante el método descrito en el Ejemplo 95 ó mediante un método similar al mismo.

El compuesto de fórmula general (1a), en la que Z es un grupo tal como se indica en (1-1), puede producirse mediante el método descrito en el Ejemplo 1 ó mediante un método similar al mismo.

Los compuestos deseados (Compuestos 1) mostrados en las fórmulas de reacción anteriormente indicadas y sales de las mismas pueden separarse y purificarse fácilmente según métodos de separación convencionales. Entre los ejemplos de dichos métodos se incluyen la cromatografía de adsorción, la cromatografía preparativa en capa fina, la recristalización, la extracción con solvente, etc.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos 1 (incluyendo sus sales, lo mismo resulta de aplicación posteriormente en la presente memoria) activan la lipoproteína lipasa (LPL) y resultan útiles para prevenir o tratar la hiperlipemia, la arterioesclerosis, la obesidad, etc. Por lo tanto, la presente invención proporciona además agentes preventivos y terapéuticos de la hiperlipemia para la utilización en composiciones preventivas y terapéuticas de la hiperlipemia, y agentes antiobesidad para la utilización en composiciones antiobesidad.

Las composiciones activadoras de LPL (incluyendo los agentes preventivos y terapéuticos de la hiperlipemia, los agentes antiobesidad, etc.) preparados como composiciones farmacéuticas (en forma de preparaciones farmacéuticas) que contienen el Compuesto 1 y portadores farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables para la utilización en las composiciones farmacéuticas se incluyen rellenos, extensores, ligantes, humectantes, desintegrantes, surfactantes, lubricantes y diluyentes y excipientes similares que se utilizan habitualmente dependiendo de la aplicación de las preparaciones farmacéuticas. Estos portadores se seleccionan convenientemente según la forma de dosificación unitaria de las preparaciones farmacéuticas que deben crearse.

Pueden seleccionarse convenientemente una diversidad de formas de dosificación unitaria para las composiciones farmacéuticas según sus fines terapéuticos. Son ejemplos típicos los comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.), pomadas, etc.

Para la producción de comprimidos, entre los portadores farmacéuticamente aceptables se incluyen lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, fosfato potásico y excipientes similares; agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y ligantes similares; carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminarán e polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato de calcio y desintegrantes similares; ésteres de ácido graso de polioxietilén-sorbitán, laurilsulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico y surfactantes similares; sacarosa, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados e inhibidores de desintegración similares; bases de amonio cuaternario, laurilsulfato sódico e intensificadores de absorción similares; glicerina, almidón y humectantes similares; almidón, lactosa, caolín, bentonita, sílice coloidal y absorbentes similares; talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo, polietilenglicol y lubricantes similares, etc. Además, los comprimidos pueden formularse con recubrimientos convencionales en caso necesario, por ejemplo comprimidos con recubrimiento de azúcar, con recubrimiento de gelatina, con recubrimiento entérico, con recubrimiento de película, de doble capa o multicapa, etc.

Para la producción de píldoras, entre los portadores farmacéuticamente aceptables se incluyen, por ejemplo, glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín, talco y excipientes similares; goma arábiga en polvo, tragaçanto en polvo, gelatina, etanol y ligantes similares; laminaran, agar y desintegrantes similares, etc.

Para la producción de supositorios, entre los portadores farmacéuticamente aceptables se incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores y sus ésteres, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

Las cápsulas pueden prepararse de una manera convencional, habitualmente mediante encapsulado del Compuesto 1 en combinación con los portadores farmacéuticamente aceptables anteriormente indicados en cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda y similares.

En el caso de que se formulen composiciones farmacéuticas en formas inyectables tales como soluciones, emulsiones, suspensiones y similares, preferentemente han sido esterilizadas y son isotónicas con la sangre. Para la formulación en inyecciones, son ejemplos de diluyentes utilizables, agua, etanol, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido graso de polioxietilén-sorbitán, etc. En este caso, la sal común, la glucosa o la glicerina pueden utilizarse en las preparaciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para producir soluciones isotónicas. Además, pueden añadirse cosolventes auxiliares, tampones y agentes calmantes convencionales.

En el caso de que las composiciones farmacéuticas se formulen en pomadas, tales como pasta, crema, gel y similares, son ejemplos de diluyentes utilizables, petrolato blanco, parafina, glicerina, compuestos de celulosa, polietilenglicol, silicona, bentonita, etc.

Además, según resulte necesario, pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas colorantes, conservantes, compuestos químicos aromatizantes, saborizantes, edulcorantes, etc., y otros farmacéuticos.

La cantidad de compuesto activo contenido en la composición farmacéutica no se encuentra limitada y puede seleccionarse convenientemente de un amplio abanico. Resulta generalmente preferible que el compuesto activo

constituye entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 90% en peso, preferentemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 85% en peso de la composición farmacéutica.

Las vías de administración para las preparaciones farmacéuticas no se encuentran limitadas, y pueden seleccionarse según la forma de cada preparación, edad del paciente, género, grado de la enfermedad y otras condiciones. Por ejemplo, se administran oralmente comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas. Las inyecciones se realizan por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, solas o en combinación con glucosa, aminoácidos o líquidos de reposición convencionales. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

La dosis de la preparación farmacéutica puede seleccionarse convenientemente según la aplicación, edad del paciente, género, grado de la enfermedad y otras condiciones. Habitualmente, la preparación farmacéutica se administra de manera que el principio activo, es decir, el Compuesto (1), pueda proporcionarse en un adulto a una dosis de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 mg, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg, por kg de peso corporal. La preparación farmacéutica puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas (2 a 4) diarias.

Métodos preventivos y terapéuticos

La presente invención proporciona la utilización de los compuestos de la invención en un método para activar la LPL en un paciente que necesita la activación de la LPL, incluyendo la administración en el paciente de por lo menos uno de los Compuestos 1 en una cantidad efectiva para la activación de LPL.

Además, la invención proporciona la utilización de los compuestos de la invención en un método para prevenir la hiperlipemia para un paciente que requiere la prevención de la hiperlipemia.

La invención proporciona además la utilización de los compuestos de la invención en un método para tratar la hiperlipemia.

Además, la invención proporciona la utilización de los compuestos de la invención en un método para prevenir la obesidad.

La invención proporciona además la utilización de los compuestos de la invención en un método para tratar la obesidad.

Además, la presente invención proporciona la utilización de los Compuestos 1 para la preparación de composiciones activadoras de la LPL, la utilización de los Compuestos 1 para la preparación de composiciones de prevención de la hiperlipemia, la utilización de los Compuestos 1 para la preparación de composiciones terapéuticas de la hiperlipemia y la utilización de los Compuestos 1 para la preparación de composiciones antiobesidad.

Mejor modo de poner en práctica la invención

Se proporcionan a continuación ejemplos con el fin de ilustrar la invención con mayor detalle, aunque el alcance de la invención no se encuentra limitado a los mismos.

En los ejemplos, a menos que se indique lo contrario, se llevó a cabo espectroscopía de RMN-¹H en solvente dimetilsulfoxido-D₆ (DMSO-d₆) utilizando tetrametilsilano (TMS) a modo de estándar interno.

Ejemplo 1

Preparación de 2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina

(Etapa 1)

A una temperatura de 0°C, se añadieron 28,5 g (75,8 mmoles) de tribromuro de feniltrimetilamonio durante 75 minutos a 120 ml de una solución en tetrahidrofurano anhidro de 12,0 g (72,2 mmoles) de 4'-hidroxi-3'-metoxiacetofenona. Esta mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión de reacción obtenida de esta manera se concentró bajo presión reducida, se mezcló con 100 ml de acetato de etilo/hexano (1:1, v/v) y se agitó durante 30 minutos a 0°C. El tribromuro de feniltrimetilamonio cristalino presente en la suspensión se eliminó mediante filtración por succión y se enjuagó con 50 ml de acetato de etilo/hexano (1:1, v/v). La solución filtrada se concentró bajo presión reducida, proporcionando de esta manera 30 gramos de producto crudo.

A temperatura ambiente se añadieron 14,95 g (158,9 mmoles) de 2-aminopiridina a 150 ml de una solución en acetonitrilo del producto crudo (30 g) obtenida anteriormente. La mezcla se agitó durante 45 minutos a 50°C y durante 30 minutos a 80°C. La mezcla de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche, y los

5 cristales precipitados se recogieron mediante filtración por succión y se enjuagaron con aproximadamente 50 ml de acetonitrilo. Los cristales obtenidos de esta manera se secaron a 80°C bajo presión reducida, proporcionando de esta manera 19,0 g de hidrobromuro de 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina. En adelante en la presente memoria este compuesto se denomina "Compuesto de ejemplo 145".

5 **(Etapa 2)**

10 A una temperatura de 0°C se le añadieron 15,4 g (111,4 mmoles) de carbonato potásico a 106 ml de una suspensión en DMF anhidro de 17,0 g (52,9 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa 1 (Compuesto de ejemplo 145). La mezcla se agitó durante 60 minutos, añadiendo simultáneamente gota a gota 10,4 g (60,8 mmoles) de bromuro de bencilo y se agitó adicionalmente durante 60 minutos a 0°C y durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron 30 ml de agua. Tras agitar durante 10 minutos, se añadieron adicionalmente 300 ml de agua y después la mezcla se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron por succión, se enjuagaron con 100 ml de agua y se secaron a 60°C bajo presión reducida, produciendo de esta manera 18,2 g de cristales crudos.

15 Los cristales crudos obtenidos anteriormente (18,2 g) se recrystalizaron a partir de metanol-agua, proporcionando cristales (15,18 g) del compuesto deseado (Compuesto de ejemplo 1).

20 Preparación de los Compuestos de ejemplo 2-11, 13-22, 26, 27, 30-41, 44-47, 50-75, 80-83, 85-94, 96-104, 114, 115, 119, 121, 123, 125-130, 134, 136 y 138-149

25 Los compuestos de los Ejemplos 2-11, 13-22, 26, 27, 30-41, 44-47, 50-75, 80-83, 85-94, 96-104, 114, 115, 119, 121, 123, 125-130, 134, 136 y 138-149 se prepararon mediante repetición de los procedimientos descritos en la Etapa 1, o en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 1, utilizando las materias primas apropiadas.

Ejemplo 12

30 **Preparación de 3-(4-benciloxi-3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina**

(Etapa 1)

35 A una solución de 4,23 g (16,9 mmoles) de 2-metoxi-4-(4,4,5,5)-tetrametil-1,3,2-dioxaborano-2-il-fenol en 200 ml de DMF seco se añadieron 5,0 g (25,4 mmoles) de 3-bromoimidazo[1,2-a]piridina, 0,39 g (0,34 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfinato)paladio [0] (Pd(PPh₃)₄, en el que Ph es fenilo) y 42,25 ml de solución acuosa 2 M de fosfato potásico. La mezcla se agitó durante 20 horas a 80°C. Tras la reacción, se eliminó el DMF mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó utilizando una columna de gel de sílice (eluyente: metanol/cloruro de metileno=2/98 a 4/96).

40 Los cristales obtenidos de esta manera se recrystalizaron utilizando metanol-hexano, produciendo de esta manera 2,82 g de 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (rendimiento: 70%). Este compuesto se denominará "Compuesto de ejemplo 131".

45 **(Etapa 2)**

50 A 1 ml de DMF se añadieron 24 mg (0,1 mmoles) del compuesto obtenido en la Etapa 1 (Compuesto de ejemplo 131), 65 mg (0,2 mmoles) de carbonato de cesio y 17 mg (0,1 mmoles) de bromuro de bencilo. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El DMF se eliminó mediante destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó utilizando una placa de TLC preparativa (eluyente: metanol/cloruro de metileno=1/98), proporcionando de esta manera 28 mg del compuesto deseado con un rendimiento de 83% ("Compuesto de ejemplo 12").

Preparación de los Compuestos de ejemplo 105-113, 116-118, 120, 122, 124, 132, 133, 135 y 137

55 Los compuestos de los Ejemplos 105-113, 116-118, 120, 122, 124, 132, 133, 135 y 137 se prepararon mediante repetición de los procedimientos descritos en la Etapa 1, o en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 12 utilizando las materias primas apropiadas.

Ejemplo 23

60 **Preparación de 6-[4-(4-clorobenciloxi)-3-metoxifenil]imidazo[2,1-b]tiazol**

(Etapa 1)

65 A 600 ml de una solución en THF anhidro de 100 g de 4'-hidroxi-3'-metoxiacetofenona se le añadieron 237,5 g de tribromuro de feniltrimetilamonio durante 3 horas a una temperatura de 0°C, seguido de agitación a 0°C durante 6 horas y a temperatura ambiente durante 13 horas. La solución de reacción obtenida de esta manera se concentró

bajo presión reducida, se mezcló con 500 ml de acetato de etilo y se agitó a 0°C durante 1 hora. Se separaron los cristales precipitados mediante filtración por succión, y la solución filtrada se concentró bajo presión reducida, proporcionando de esta manera 265 g de materia aceitosa.

5 Dicha materia aceitosa se disolvió en 400 ml de DMF anhidro, y la solución obtenida de esta manera se añadió a 60 g de 2-aminotiazol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 40°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción preparada de esta manera se diluyó con 400 ml de acetato de etilo y se dejó durante 15 horas a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración por succión. Los cristales
10 obtenidos de esta manera se enjuagaron con acetato de etilo y se secaron bajo presión reducida, produciendo de esta manera 153 g de sal tiazolio cristalina transparente de (bromuro de 2-amino-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-oxoetil]tiazol-3-io).

A 590 ml de n-butanol se le añadieron 152,6 g de la sal tiazolio obtenida anteriormente, y se agitaron a 100°C durante 45 horas y a 120°C durante 1 hora. Tras el enfriamiento, la solución de reacción se diluyó con 600 ml de acetato de etilo y se dejó reposar durante 3 horas a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron por succión, se enjuagaron con acetato de etilo y se secaron bajo presión reducida, proporcionando de esta manera 140,8 g de hidrobromuro de 6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)imidazo[2,1-b]tiazol cristalino transparente.

Punto de fusión: 253°C a 254°C.
20 RMN-¹H (DMSO-d₆, δ): 8,43 (1H, s), 8,23 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,64 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,40 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,25 (1H, dd, J=2,1, 8,3 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,3 Hz), 3,86 (3H, s).

(Etapa 2)

Se añadió carbonato potásico (106 g) a 490 ml de una suspensión en DMF anhidro de 120 g del compuesto
25 obtenido en la Etapa 1. Tras agitar durante 2 horas, a la mezcla se añadieron 82,9 g de bromuro de p-clorobencilo a 0°C, y se agitaron durante 3 horas a 0°C y durante 42 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con 500 ml de metanol y 450 ml de agua, y se agitó a 70°C durante 30 minutos. Tras enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, los cristales precipitados se filtraron por succión, se enjuagaron con metanol al 50% y agua, y se secaron bajo presión reducida, proporcionando de esta manera 102 g de cristales transparentes del
30 compuesto deseado ("Compuesto de ejemplo 23").

Preparación de los Compuestos de ejemplo 24, 25, 42, 43, 48, 49 y 84

Los compuestos de los Ejemplos 24, 25, 42, 43, 48, 49 y 84 se prepararon mediante repetición de los
35 procedimientos descritos en el Ejemplo 23 utilizando las materias primas apropiadas.

Ejemplo 28

Preparación de 2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

40 A 30 ml de una solución en acetonitrilo de 3,9 g (16 mmoles) de 4'-hidroxi-3'-metoxi-2-bromacetofenona se le añadieron 3,2 g (34 mmoles) de 2-aminopirimidina, y la mezcla se agitó a 65°C durante 2 horas. Los cristales precipitados se filtraron por succión y se disolvieron en 100 ml de metanol al 50%. Esta solución se mezcló con 1,3 g de hidrogenocarbonato sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los cristales precipitados se
45 filtraron por succión y se recrystalizaron a partir de 50 ml de metanol al 50%, proporcionando de esta manera 2,4 g de 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina en una proporción de 62%.

Punto de fusión: 230°C a 233°C.
50 RMN-¹H (DMSO-d₆, δ): 9,21 (1H, s), 8,92 (1H, dd, J=2,1, 6,7 Hz), 8,48 (1H, dd, J=2,1, 4,1 Hz), 8,25 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,54 (1H, dd, J=1,5, 7,9 Hz), 7,02 (1H, dd, J=4,1, 6,7 Hz), 6,86 (1H, d, J=7,9 Hz), 3,87 (3H, s).

A 4,2 ml de una suspensión en DMF anhidro de 0,50 g (2,1 mmoles) del compuesto anteriormente obtenido a una temperatura de 0°C se añadieron 0,34 g (2,5 mmoles) de carbonato potásico. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se añadieron 0,41 g (2,4 mmoles) de bromuro de bencilo gota a gota, seguido de agitación durante 15 minutos a 0°C, durante 20 minutos a temperatura ambiente, y durante 16 horas a 40°C. La mezcla de reacción se
55 añadió a 20 ml de agua a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A continuación, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración por succión, proporcionando de esta manera 0,72 g de cristales crudos del compuesto deseado.

Dichos cristales crudos se purificaron utilizando una columna de gel de sílice (10 g de gel de sílice, eluyente: cloruro de metileno/metanol=50/1). El compuesto deseado se recrystalizó a partir de cloruro de metileno/éter dietílico en una
60 cantidad de 0,55 g (rendimiento: 79%).

Preparación de compuesto del Ejemplo 29

65 Se preparó Compuesto de ejemplo 29 mediante repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 28 utilizando las materias primas apropiadas.

Ejemplo 76**Preparación de 2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)bencimidazol**5 **(Etapa 1)**

En 20 ml de cloruro de metileno se suspendieron 2,0 g (7,7 mmoles) de ácido 4-benciloxi-3-metoxi-benzoico. Se añadieron DMF (0,05 g) y cloruro de tionilo (0,68 ml) a esta suspensión. La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. A una temperatura de 0°C, se añadieron gota a gota a la mezcla 20 ml de piridina en los que se habían disuelto 1,1 g (8,0 mmoles) de 2-nitroanilina a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se añadió agua a la misma para extraer la fase cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación. Los cristales obtenidos de esta manera se recrystalizaron utilizando cloruro de metileno-hexano, proporcionando de esta manera 1,5 g de cristales de N-(2-nitrofenil)-4-benciloxi-3-metoxibenzamida.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆, δ): 11,32 (1H, br s), 8,99 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,27 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,70 (1H, dd, J=7,6, 7,6 Hz), 7,59 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,51 (1H, dd, J=2,0, 8,4 Hz), 7,30-7,47 (5H, m), 7,20 (1H, dd, J=7,6, 8,0 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,4 Hz).

20 **(Etapa 2)**

Los cristales (1,5 g) obtenidos anteriormente se suspendieron en 100 ml de etanol. Esta suspensión se mezcló con 4,5 g de 2-hidrato de cloruro de estaño y se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) enfriada sobre hielo y se sometió a filtración por Celite para eliminar las materias insolubles. La solución filtrada se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La mezcla (fase acetato de etilo) se lavó secuencialmente con agua y solución hipersalina. La fase orgánica (fase acetato de etilo) obtenida de esta manera se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación y el residuo se recrystalizó a partir de éter dietílico, proporcionando de esta manera el compuesto deseado en una cantidad de 1,2 g.

30 **Preparación del compuesto del Ejemplo 77**

Se preparó el Compuesto del ejemplo 77 mediante repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 76, utilizando las materias primas apropiadas.

35 **Ejemplo 78****Preparación de 2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)benzotiazol**

40 En cloruro de metileno (10 ml) se suspendieron 2,0 g (7,7 mmoles) de ácido 4-benciloxi-3-metoxi-benzoico. A esta suspensión se le añadieron 0,05 g de DMF y 0,68 ml de cloruro de tionilo, seguido de agitación a 50°C durante 2 horas. Esta solución de reacción se introdujo gota a gota a 0°C en una solución en la que se habían disuelto en 10 ml de piridina a temperatura ambiente 1,2 g (9,3 mmoles) de aminotiofenol. La mezcla se agitó adicionalmente durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se sometió a extracción con acetato de etilo (50 ml x 2 veces). Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación. El residuo obtenido de esta manera se disolvió en 30 ml de tolueno. Esta solución en tolueno se calentó bajo reflujo durante la noche, mientras que se eliminó el agua mediante destilación. Se eliminó el tolueno de esta solución mediante destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó utilizando una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=1/5). El solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Utilizando los cristales obtenidos de esta manera, se recrystalizó el compuesto deseado en una cantidad de 0,1 8 g de cloruro de metileno-hexano.

50 **Ejemplo 95****Preparación de 4-(4-benciloxi-3-metoxifenil)-2-(4-trifluorometilfenil)imidazol**

55 Se suspendió hidrogenocarbonato potásico (2,9 g, 29,0 mmoles) y α -bromo-4-benciloxi-3-metoxiacetofenona (1,9 g, 7,3 mmoles) en una mezcla de agua (2,5 ml) y THF (10 ml). En esta suspensión se mezclaron 2,4 g (7,3 mmoles) de 4-trifluorometil-benzamidina a una temperatura de 70°C, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se mezcló con 70 ml de acetato de etilo y se agitó durante 30 minutos. La solución obtenida de esta manera se lavó secuencialmente con agua y solución hipersalina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó utilizando una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=1/1), y el compuesto residual obtenido de esta manera se disolvió en una mezcla de 20 ml de acetato de etilo y 5 ml de etanol. A temperatura ambiente, se añadieron gota a gota a esta solución 1,9 ml de una solución 4 N en 1,4-dioxano de ácido hidroclórico. La sal hidrocioruro producida de esta manera se filtró y se secó a 60°C bajo presión reducida durante la noche, proporcionando de esta manera el compuesto deseado en una cantidad de 2,0 g (rendimiento: 59%).

65

Preparación del Compuesto de ejemplo 79

El compuesto del Ejemplo 79 se preparó mediante repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 95, utilizando las materias primas apropiadas.

La Tabla 1, a continuación, muestra las estructuras y propiedades (puntos de fusión, datos espectroscópicos de RMN-¹H y datos de espectrometría de masas) de los compuestos obtenidos en los Ejemplos, anteriormente, Las abreviaturas en las tablas son:

Me: metilo
 MeO: metoxi
 Et: etilo
 EtO (OEt): etoxi
 n-Pr: n-propilo
 n-Pro (O-n-Pr): n-propoxi
 t-Bu: terc-butilo

Tabla 1

Ejemplo n°	Estructura	Punto de fusión (°C)	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm	Masa (EI)
1		129-129.5	8,07 (1H, d, J=6,8Hz), 7,76 (1H, s), 7,59-7,62 (2H, m), 7,46 (2H, d, J=7,6Hz), 7,27-7,39(4H, m), 7,15(1H, dd, J=6,8, 7,6Hz), 6,93(1H, d, J=8,4Hz), 6,74 (1H, dd, 6,8, 7,6Hz), 5,19 (2H, s), 4,00 (3H, s)	-
2		103-104	8,11 (1H, d, J=6,4Hz), 7,74 (1H, d, J=2,0Hz), 7,67 (1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 7,63 (1H, d, J=9,2Hz), 7,47 (2H, d, J=7,6Hz), 7,38 (2H, dd, J=7,2, 7,6Hz), 7,31-7,33 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, m), 6,99 (1H, d, J=8,4Hz), 6,94 (1H, dd, 6,4, 8,0Hz), 5,22 (2H, s), 4,01 (3H, s)	-
3		115-117	8,17 (1H, d, J=6,8Hz), 7,73 (1H, d, J=2,0Hz), 7,66 (1H, dd, J=2,0, 8,4z), 7,62 (1H, d, J=9,2Hz), 7,47 (2H, d, J=7,6Hz), 7,38 (2H, dd, 7,6, 8,0Hz), 7,27-7,37 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J=6,8, 9,2Hz), 6,99 (1H, d, J=8,4Hz), 6,93 (1H, dd, J=6,4, 6,8Hz), 5,22 (2H, s), 4,01 (3H, s)	-
4		115-117	8,08 (dt, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,63-7,61 (encabezamiento de 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,18-7,04 (encabezamiento de 3H), 6,97(d, J = 8,2Hz, 1H), 6,73 (ddd, J=6,7, 6,6, 1,1 Hz, 1H), 5,26(s, 2H), 4,01 (s, 3H)	m/z 349.2 (MH ⁺)
5		117-118	8,08 (dt, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,63-7,58 (encabezamiento de 2H), 7,39-7,12 (encabezamiento o 5H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (ddd, J = 6,7, 6,6, 1,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)	m/z 349.1 (MH ⁺)
6		144-146	8,09 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,78 (1H, s), 7,61 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,60 (1H, d, J=2,1Hz), 7,40-7,45 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,13-7,17 (1H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,3Hz), 6,76 (1H, bt, J=6,6Hz), 5,14 (2H, s), 4,00 (3H, s)	-
7*		172-173	8,09 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,78 (1H, s), 7,56-7,64 (6H, m), 7,37 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,13-7,17 (1H, m), 6,90(1H, d, J=8,3Hz), 7,76 (1H, bt, J=6,6Hz), 5,24 (2H, s), 4,01 (3K s)	-
8*		125-126	8,10(1H, bd, J=6,6Hz), 7,80 (1H, s), 759-7,69 (4H, m), 7,38 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,13-7,18 (1H, m), 7,04-7,09 (1H, m), 6,89 (1H, d, J=8,3Hz), 6,77 (1H, bt, J=6,6Hz), 5,37 (2H, s), 4,04 (3H, s)	-
9*		155-157	8,08 (1H, d, J=7,2Hz), 7,76 (1H, s), 7,58-7,62 (2H, m), 7,35 (1H, d, J=8,0Hz), 7,34 (2H, d, J=8,0Hz), 7,17 (2H, d, J=8,0Hz), 7,12-7,15 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,0Hz), 6,74 (1H, dd, J=6,8, 7,2Hz), 5,16 (2H,	-

ES 2 399 689 T3

Ejemplo n°	Estructura	Punto de fusión (°C)	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm	Masa (EI)
			s), 4,00 (3H, s), 2,34 (3H, s)	
10		141-143	8,07 (br dd, J=6,9, 0,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,41-7,32 (encabezamiento de 5H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,90 (dd, J=8,4, 0,7 Hz, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)	<i>m/z</i> 365.2(MH ⁺)
11•		88-89	8,09 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,79 (1H, s), 7,61 (1H, d, J=9,1Hz), 7,51 (1H, d, J=2,1Hz), 7,45 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,12-7,17 (1H, m), 6,93(1H, d, J=8,3Hz), 6,76 (1H, bt, J=6,6Hz), 4,00 (3H, s), 3,92 (3H, s)	-
12		129-131	(CD ₃ OD) 8,29 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,50-7,28 (m, 5H), 7,20 (t, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,80(m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	<i>m/z</i> 331 (MH ⁺)
13•		171-173	8,10 (bd, 1H, J=6,7Hz), 7,8-7,9(2H, m), 7,78 (1H, s), 7,61 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,3-7,5(5H, m), 7,1-7,2(1H, m), 7,0-7,1 (2H,m), 6,76 (1H, bt, J=6,7Hz), 5,11 (2H, s)	-
14		241-243	8,39 (1H, bd, J=8,5Hz), 8,15(1H, bd, J=6,7Hz), 7,6-7,7 (2H,m), 7,3-7,5 (6H, m), 7,20 (1H, bd, J=7,9Hz), 6,98 (1H, d, J=8,3Hz), 5,23 (2H, s), 4,11 (3H, s), 2,73 (3H, s)	-
15		133-136	7,86 (1H, bs), 7,68 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=2,0Hz), 7,52 (1H, d, J=9,2Hz), 7,49 (2H, d, 7,6Hz), 7,27-7,38 (4H, m), 7,00 (1H, dd, J=2,0, 9,2Hz), 6,92(1H, d, J=8,4Hz, 5,19 (2H, s), 4,00 (3H, s), 2,30 (3H, s)	-
16		171-173	7,96 (1H, bd, J=7,0Hz), 7,69 (1H,s), 7,38 (1H, d, J=2,0Hz), 7,45-7,47 (2H, m), 7,27-7,39 (5H, m), 6,93 (1H, d, J=8,3Hz), 6,59 (1H, dd, J=1,8, 7,0Hz), 5,19 (2H, s), 4,00 (3H, s), 2,39 (3H, s)	-
17		172-173	8,45-8,47 (1H, m), 7 85 (1H, bs), 7,69(1H, bd, J=9,4Hz), 7,59 (1H, d, J=2,1Hz), 7,45-7,47 (2H, m), 7,35-7,39 (3H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=8,5Hz), 5,20 (2H, s), 4,01 (3H, s)	-
18		177-179	8,12 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,54-7,57 (2H, m), 7,44-7,47 (2H, m), 7,28-7,39 (4H, m), 7,12 (1H, dd, J=2,1, 9,7Hz), 6,93 (1H, d, J=8,2Hz), 5,20 (2H, S), 4,00 (3H, s)	-
19		139-140	8,10 (1H, bd, J=6,7Hz), 7,74 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,65 (1H, dd, J=2,1, 8,5Hz), 7,62 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,39-7,42 (2H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 6,95(1H, d, J=8,5Hz), 6,93 (1H, bt, J=6,7Hz), 5,17 (2H, s), 4,01 (3H, s)	-
20		104-105	8,11 (1H, bd, J=6,7Hz), 7,74 (1H, d, J=2,1Hz), 7,66 (1H, dd, J=2,1, 8,5Hz), 7,63 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,31-7,37 (1H, m), 7,19-7,27 (3H, m), 6,97-7,02 (1H, m), 6,96 (1H, d, J=8,3Hz), 6,93 (1H, bt, J=6,7Hz), 5,2(2H, s), 4,02 (3H, s)	-
21		114-115	8,10 (1H, bd, J=6,7Hz), 7,79 (1H, s), 7,60-7,63 (2H, m), 7,48 (1H,bs),7,38 (1H, dd, J=2,1, 8,5Hz), 7,27-7,35 (3H, m), 7,13-7,18(1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,5Hz), 6,76(1H, bt, J=6,7Hz), 5 16 (2H, s), 4,02 (3H, s)	-
22		138-139	8,10 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64-7,57 (encabezamiento de 3H), 7,45 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,19-7,13(m, 1H), 6,89(d, J= 8,6Hz, 1H), 6,77 (ddd, J=6,8, 6,7, 1,1Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)	<i>m/z</i> 399.1 (M ⁺)
23		126-128	7,66 (1H, s), 7,47 (1H, d, J=2,1Hz), 7,42 (1H, d, J-4,4Kz), 7,38-7,40 (2H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 6,87(1H, d, J=8,2Hz), 6,82(1H, d, J=4,4Hz), 5,14 (2H, s), 3,98 (3H, s)	-

ES 2 399 689 T3

Ejemplo n°	Estructura	Punto de fusión (°C)	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm	Masa (EI)
24•		130.132	7,66(1H, s), 7,47 (1H, d, J=2,1Hz), 7,43-7,46 (2H, m), 7,42 (1H, bd, J=4,4Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 6,90(1H, d, J=8,2Hz), 6,83 (1H, bd, J=4,4Hz), 5,19 (2H, s), 3,99 (3H, s)	-
25*		228-230	(DMSO-d ₆) 8,29 (1H, d, J=4,6Hz), 7,66 (1H, d, J=4,6Hz), 7,32-7,48 (6H, m), 7,19 (2H, m), 5,16 (2H, s), 3,86 (3H, s), 2,63 (3H, s)	-
26		114-115	7,89 (1H, bd, J=6,7Hz), 7,63 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,46 (1H, d, J=2,1Hz), 7,40-7,42 (1H, m), 7,33-7,36 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J=2,1, 8,5Hz), 7,15-7,19 (1H, m), 6,94 (1H, d, J=8,5Hz), 6,85 (1H, dt, J=0,9, 6,7Hz), 5,17 (2H, s), 3,99 (1H, s), 2,63 (3H, s)	-
27*		118-120	7,88 (1H, bd, J=6,7Hz), 7,63 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,44 (1H, d, J=2,1Hz), 7,35 (2H, d, J=7,9Hz), 7,14-7,20 (4H, m), 6,96 (1H, d, J=8,2Hz), 6,84 (1H, dt, J=1,2, 6,7Hz), 5,18 (2H, s), 3,98 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,35 (3H, s)	-
28*		168-169	8,50 (1H, dd, J=1,8, 4,1Hz), 8,39 (1H, dd, J=1,8, 6,7Hz), 7,75 (1H, d, J=2,1Hz), 7,73 (1H, s), 7,29-7,47 (6H, m), 6,93 (1H, d, J=8,2Hz), 6,83 (1H, dd, J=4,1, 6,7Hz), 5,21 (2H, s), 4,01 (3H, s)	-
29*		216-218	8,51 (1H, dd, J=2,1, 4,1Hz), 8,40 (1H, dd, J=2,1, 6,7Hz), 7,76 (1H, d, J=1,8Hz), 7,75 (1H, s), 7,39-7,42 (3H, m), 7,33-7,39 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,5Hz), 6,85 (1H, dd, J=4,1, 6,7Hz), 5,17 (2H, s), 4,01 (3H, s)	-
30		175-177	8,11 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,57 (encabezamiento de 6H), 7,38 (br dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,88 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 6,78 (br t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,02 (s, 3H)	m/z 356.2 (MH ⁺)
31		136-137	8,09 (1H, bd, J=6,7Hz), 7,78 (1H, s), 7,60-7,63 (2H, m), 7,49 (2H, d, J=8,2Hz), 7,37 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 7,33 (2H, d, J=8,2Hz), 7,13-7,17 (1H, m), 6,89 (1H, d, J=8,2Hz), 6,76 (1H, bt, J=6,7Hz), 5,13 (2H, s), 4,00 (3H, s)	-
32		140-142	7,88 (1H, bs), 7,70 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=1,8Hz), 7,51 (1H, d, J=9,1Hz), 7,38-7,40 (2H, m), 7,32-7,36 (3H, m), 7,00 (1H, dd, J=1,5, 9,1Hz), 6,89 (1H, d, J=8,5Hz), 5,15 (2H, s), 4,00 (3H, s), 2,31 (3H, s)	-
33		130-132	7,67 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,49-7,26 (encabezamiento de 6H), 7,15 (dd, J = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,61 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,62 (s, 3H)	m/z 345.1 (MH ⁺)
34		99-100	7,98 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,25-7,50(m, 6H), 6,94(d, 2H), 6,65(t, 1H), 5,20(s, 2H), 4,00(s, 3H), 2,65(s, 3H)	m/z 345(MH ⁺)
35*		165-167	8,09 (1H, bd, J=7,0Hz), 7,78 (1H, s), 7,61 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,59 (1H, d, J=2,1Hz), 7,36-7,40 (3H, m), 7,12-7,17 (1H, m), 6,95 (1H, d, J=8,2Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 6,76 (1H, bt, J=7,0Hz), 5,12 (2H, s), 3,99 (3H, s), 3,80 (3H, s)	-
36*		215-218	(DMSO-d ₆) 8,49 (1H, d, J=6,7Hz), 8,28 (1H, s), 7,88 (2H, d, J=8,8Hz), 7,54 (1H, d, J=9,1Hz), 7,40 (2H, d, J=8,8Hz), 7,20-7,23 (1H, m), 7,06 (2H, d, J=8,5Hz), 6,95 (2H, d, J=8,5Hz), 6,87 (1H, dt, J=0,9, 6,7Hz), 5,06 (2H, s), 3,76 (3H, s)	-
37*		229-231	(DMSO-d ₆) 8,49 (1H, d, J=6,7Hz), 8,29 (1H, s), 7,89 (2H, d, J=8,8Hz), 7,46-7,56 (5H, m), 7,20-7,23 (1H, m), 7,08 (2H, d, J=8,8Hz), 6,87 (1H, bt, J=6,7Hz),	-

Ejemplo n°	Estructura	Punto de fusión (°C)	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm	Masa (EI)
			5,16 (2H, s)	
38*		197-200	8,21-8,25 (2H, m), 8,10 (1H, bd, J=6,7Hz), 7,80 (1H, s), 7,60-7,65 (4H, m), 7,38 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 7,14-7,19 (1H, m), 6,89 (1H, d, J=8,2Hz), 6,77 (1H, bt, J=6,7Hz), 5,28 (2H, s), 4,03 (3H, s)	-
39*		123-124	8,09-8,11 (1H, m), 7,80 (1H, d, J=2,3Hz), 7,78 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J=2,3, 8,5Hz), 7,61 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,31-7,48 (5H, m), 7,12-7,16 (1H, m), 6,95 (1H, d, J=8,5Hz), 6,75 (1H, dt, J=1,2, 6,7Hz), 5,13 (2H, s), 2,36 (3H, s)	-
40*		239-240	(DMSO-d ₆) 8,49 (1H, bd, J=6,6Hz), 8,37 (1H, s), 8,26 (1H, d, J=2,5Hz), 8,04 (1H, dd, J=2,5, 8,7Hz), 7,51-7,57 (3H, m), 7,21-7,42 (5H, m), 6,88 (1H, bt, J=6,6Hz), 5,25 (2H, s)	-
41		154-155	(CD ₃ OD) 8,42 (br d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,60-7,47 (encabezamiento de 3H), 7,19-7,12 (encabezamiento de 6H), 6,94 (br t, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,93 (s, 6H)	m/z 361.2 (MH ⁺)
42		134-136	7,66 (1H, s), 7,48-7,50 (2H, m), 7,47 (1H, d, J=2,1Hz), 7,41 (1H, d, J=4,7Hz), 7,32-7,34 (2H, m), 7,23 (1H, dd, 8,2Hz), 6,86 (1H, d, J=8,2Hz), 6,81 (1H, d, J=4,7Hz), 5,12 (2H, s), 3,98 (3H, s)	-
43		156-158	7,53 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=2,1Hz), 7,37-7,39 (2H, m), 7,31-7,34 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,10-7,11 m), 6,85 (1H, d, J=8,3Hz), 5,13 (2H, s), 3,97 (3H, s), 2,42 (3H, d, J=1,7Hz)	-
44		242-243	(DMSO-d ₆) 9,17 (1H, s), 8,46 (1H, s), 7,88 (2H, d, J=8,3Hz), 7,59-7,67 (5H, m), 7,47 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,10 (1H, d, J=8,3Hz), 5,26 (2H, s), 3,89 (3H, s)	-
45		251-253	(DMSO-d ₆) 9,17 (1H, s), 8,45 (1H, s), 7,58-7,64 (3H, m), 7,45-7,51 (5H, m), 7,11 (1H, d, J=8,3Hz), 5,14 (2H, s), 3,87 (3H, s)	-
46		182-183	8,88 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J=1,7, 9,6Hz), 7,59-7,61 (2H, m), 7,32-7,40 (5H, m), 6,91 (1H, d, J=8,3Hz), 5,16 (2H, s), 4,00 (3H, s), 3,95 (3H, s)	-
47*		179-181	8,37 (1H, d, J=2,1Hz), 8,10 (1H, bd, J=6,6Hz), 8,07 (1H, dd, J=2,1, 8,7Hz), 7,83 (1H, s), 7,61 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,50-7,51 (2H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,29-7,33 (1H, m), 7,14-7,19 (1H, m), 7,09 (1H, d, J=8,7Hz), 6,77 (1H, dt, J=0,8, 6,6Hz), 5,24 (2H, s), 3,93 (3H, s)	-
48*		179-181	7,68 (1H, s), 7,67 (2H, bd, J=8,2Hz), 7,57 (2H, bd, J=8,2Hz), 7,49 (1H, d, J=2,1Hz), 7,42 (1H, d, J=4,4Hz), 7,24 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 6,85 (1H, d, J=8,2Hz), 6,82 (1H, d, J=4,4Hz), 5,22 (2H, s), 3,99 (3H, s)	-
49*		189-191	8,23-8,25 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,62-7,65 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=2,1Hz), 7,42 (1H, d, J=4,7Hz), 7,24 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 6,86 (1H, d, J=8,2Hz), 6,82 (1H, d, J=4,7Hz), 5,27 (2H, s), 4,00 (3H, s)	-
50*		125-126	8,10 (1H, bd, J=6,6Hz), 8,04 (2H, d, J=8,3Hz), 7,78 (1H, s), 7,62 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,61 (1H, d, J=1,7Hz), 7,53 (2H, d, J=8,3Hz), 7,36 (1H, dd, J=1,7, 8,3Hz), 7,13-7,18 (1H m), 6,89 (1H, d, J=8,3Hz), 6,76 (1H, dd, J=6,6, 7,1Hz), 5,25 (2H, s), 4,02 (3H, s), 3,91 (3H, s)	-
51*		245-247	(DMSO-d ₆) 8,84 (1H, bd, J=6,6Hz), 8,76 (1H, s), 7,87, 7,99 (4H, m), 7,74 (1H, d, J=2,1Hz), 7,57-7,59 (3H, m), 7,46 (1H, bt, J=6,6Hz), 7,23 (1H, d, J=8,7Hz), 5,28 (2H, s), 3,93 (3H, s)	-

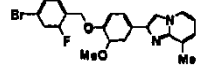
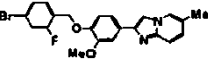
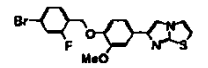
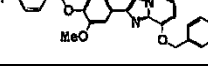
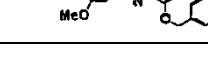
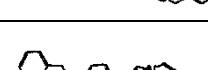
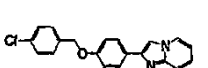
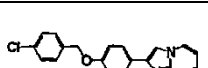
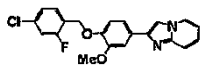
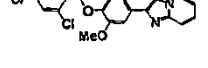
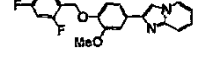
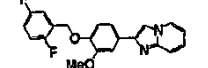
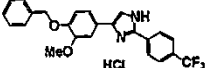

ES 2 399 689 T3

Ejemplo n°	Estructura	Punto de fusión (°C)	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm	Masa (EI)
52		163-165	8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,30-7,65 (m, 8H), 7,13(d, 1H), 5,14(s, 2H), 3,87(s, 3H)	m/z 399, 401(MH ⁺)
53		155-156	8,40-8,36 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46-7,29 (encabezamiento de 7H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)	m/z 433.1 (MH ⁺)
54		187-189	7,72 (1H, bs), 7,71 (1H, bd, J=6,4Hz), 7,47 (1H, d, J=2,1Hz), 7,42-7,44 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J=2,1, 8,5Hz), 6,86 (1H, d, J=8,5Hz), 6,71 (1H, dd, J=6,4, 7,6Hz), 6,64 (1H, bd, J=7,6Hz), 5,17 (2H, s), 3,75 (3H, s)	-
55		140-141	7,78 (s 1H), 7,75(d, 1H), 7,70(d, 1H), 7,25-7,55(m, 11H), 6,95(d, 1H), 6,60(t, 1H), 5,40(s, 2H), 5,20(s, 2H), 4,00(s, 3H)	m/z 437(MH ⁺)
56		155-157	7,96 (1H, bs), 7,73-7,76 (2H, m), 7,68 (1H, bd, J=1,8Hz), 7,48-7,51 (2H, m), 7,31-7,36(3H, m), 7,17 (1H, bd, J=9,1Hz), 6,88 (1H, d, J=8,2Hz), 5,13 (2H, s), 4,03 (3H, s), 2,35 (3H, s)	-
57		168-169	7,97 (1H, bs), 7,78 (1H, bd, J=9,4Hz), 7,73 (1H, s), 7,72 (1H, d, J=2,1Hz), 7,67(2H, d, J=8,5Hz), 7,57 (2H, d, J=8,5Hz), 7,37 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 7,20 (1H, bd, J=9,4Hz), 6,87 (1H, d, J=8,2Hz), 5,24 (2H, s), 4,05 (3H, s), 2,37 (3H, s)	-
58		111-113	8,10 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,80 (1H, s), 7,61-7,63 (2H, m), 7,44 (1H, t, J=7,9Hz), 7,39 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,3Hz), 6,77 (1H, dt, J=0,8, 6,6Hz), 5,20 (2H, s), 4,00 (3H, s)	-
59*		169-171	8,10 (1H, d, J=6,6Hz), 7,76 (1H, s) 7,60 (1H, d, J=8,3Hz), 7,49-7,53 (2H, m), 7,36-7,45 (5H, m), 7,12-7,17 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=8,3Hz), 6,76 (1H, dt, J=0,8, 6,6Hz), 5,70 (1H, s), 5,16 (2H, s)	-
60		157-158	8,09 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,77 (1H, s), 7,59-7,62 (2H, m), 7,45-7,48 (2H, m), 7,28-7,39 (4H, m), 7,12-7,17 (1H, m), 6,95 (1H, d, J=8,3Hz), 6,76 (1H, bt, J=6,6Hz), 5,19 (2H, s), 4,27 (2H, q, J=7,1Hz), 1,50 (3H, t, J=7,1Hz)	-
61		126-127	8,08-8,10 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,59-7,63 (2H, m), 7,46-7,48 (2H, m), 7,28-7,40 (4H, m), 7,12-7,17 (1H, m), 6,96 (1H, d, J=8,5Hz), 6,76 (1H, dt, J=1,2,6,7Hz), 5,18 (2H, s), 4,13 (2H, t, J=6,8Hz), 1,86-1,95 (2H, m), 1,08 (3H, t, J=7,6Hz)	-
62*		122-124	8,09 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,74 (1H, s), 7,66 (1H, d, J=2,1Hz), 7,61 (1H, d, J=8,7Hz), 7,28-7,51 (11H, m), 7,12-7,17 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=8,3Hz), 6,76(1H, bt, J=6,6Hz), 5,26 (2H, s), 5,19 (2H, s)	-
63		136-137	7,84 (1H, bs), 7,74 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,43-7,46 (2H, m), 7,27-7,38 (5H, m), 6,91 (1H, d, J=8,3Hz), 5,19 (2H, s), 4,00 (3H, s), 2,30 (3H, s)	-
64		136-138	7,86 (1H, bs), 7,76 (1H, s), 7,60 (1H, d, J=2,1Hz), 7,29-7,40 (6H, m), 6,88 (1H, d, J=8,3Hz), 5,14 (2H, s), 4,00 (3H, s), 2,31 (3H, s)	-
65		175-176	7,86 (1H, bs), 7,77 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=7,9Hz), 7,62 (1H, d, J=2,1Hz), 7,56 (2H, d, J=7,9Hz), 7,38 (1H, dd, 8,3Hz), 7,30 (1H, d, J=1,2Hz), 6,86 (1H, d, J=8,3Hz), 5,23 (2H, s), 4,02 (3H, s), 2,31 (3H, s)	-
66		175-176	8,25-8,23 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52-7,19 (encabezamiento de 8H), 6,93 (d, J = 8,3Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)	m/z 409.1 (M ⁺)
67*		206-208	(DMSO-d ₆) 9,17 (1H, s), 8,48 (1H, d, J=7,1 Hz), 8,21	-

ES 2 399 689 T3

Ejemplo n°	Estructura	Punto de fusión (°C)	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm	Masa (EI)
			(1H, s), 7,44-7,53 (6H, m), 7,31 (1H, dd, J=1,7, 8,3Hz), 7,18-7,22(1H, m), 7,01 (1H, d, J=8,3Hz), 6,85 (1H, bt, J=6,6Hz), 5,14 (2H, s)	
68		136-137	8,09 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,78 (1H, s), 7,59-7,62 (2H, m), 7,32-7,41 (5H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,3Hz), 6,76 (1H, dt, J=0,8, 6,6Hz), 5,14 (2H, s), 4,23 (2H, q, J=7,1Hz), 1,49 (3H, t, J=7,1Hz)	-
69		155-156	8,10 (1H, bs), 7,70 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=2,1Hz), 7,32-7,39 (5H, m), 7,03 (1H, bs), 6,89 (1H, d, J=8,3Hz), 5,15 (2H, s), 4,00 (3H, s), 2,64 (3H, s)	-
70		166-167	8,19 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=1,8Hz), 7,32-7,40 (5H, m), 6,89 (1H, d, J=8,5Hz), 5,15 (2H, s), 4,00 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,42 (3H, s)	-
71*		121-123	8,10 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,79 (1H, s), 7,62 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,57 (1H, d, J=2,1Hz), 7,42 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,13-7,18 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,3Hz), 6,77 (1H, bt, J=6,6Hz), 4,00 (3H, s), 3,90 (2H, d, J=7,1 Hz), 1,31-1,42 (1H, m), 0,63-0,68 (2H, m), 0,35-0,40 (2H, m)	-
72*		164-165	8,11 (1H, bd J=7,1Hz), 7,90-7,94 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,62 (1H, d, J=9,1Hz), 7,32-7,38 (2H, m), 7,04-7,19 (6H, m), 6,77 (1H bt, J=7,1Hz)	-
73		132-133	7,96 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,75 (1H, s), 7,60 (1H, d, J=1,7Hz), 7,37-7,40 (3H, m), 7,31-7,35 (2H, m) 6,93 (1H, bd, J=6,6Hz), 6,90 (1H, d, J=8,3Hz), 6,66 (1H, t, J=6,6Hz), 5,15 (2H, s), 4,01 (3H, s), 2,66 (3H, s)	-
74		144-146	7,97 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,76 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,7Hz), 7,61 (1H, d, J=2,1Hz), 7,57 (2H, d, J=8,7Hz), 7,39(1H, dd, 2,1, 8,3Hz), 6,94(1H, bd, J=7,1Hz), 6,87 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,67 (1H, dd, J=6,6, 7,1Hz), 5,23 (2H, s), 4,02 (3H, s), 2,66 (3H, s)	-
75		164-166	7,76 (1H, s), 7,73 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,64 (1H, bs), 7,50-7,52 (2H, m), 7,29-7,40 (8H, m), 6,88 (1H, d, J=8,3Hz), 6,59 (1H, dd, J=6,6, 7,1Hz), 6,44 (1H, bd, J=7,1 Hz), 5,39 (2H, s), 5,14 (2H, s), 3,99 (3H, s)	-
76*		219-221	(DMSO-d ₆) 12,74 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=2,1Hz), 7,72 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,61-7,64 (1H, m), 7,47-7,52 (3H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 7,22 (1H, d, J=8,3Hz), 7,14-7,19 (2H, m), 5,18 (2H, s), 3,90 (3H, s)	-
77*		204-206	(DMSO-d ₆) 11,96(1H, brs), 7,83(1H, d, J=2,0Hz), 7,75(1H, br), 7,65(1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 7,46(1H, br), 7,35-7,44(4H, m), 7,18-7,24(2H, m), 6,95(1H, d, J=8,4Hz), 5,17(2H, s), 3,98(3H, s)	-
78*		108-109	8,03(1H, d, J=8,4Hz), 7,87(1H, d, J=7,6Hz), 7,73(1H, d, J=2,0Hz), 7,52(1H, dd, J=2,0, 8,8Hz), 7,45-7,48(3H, m), 7,28-7,39(4H, m), 6,95(1H, d, J=8,8hz), 5,24(2H, s), 4,03(3H, s)	m/z 348.0 (MH ⁺)
79		190-192	(DMSO-d ₆) 8,30-832 (2H, m), 8,22 (1H, s), 7,73 (1H, bd, J=1,7Hz), 7,64-7,66 (3H, m), 7,57 (1H, dd, J=1,7, 8,3Hz), 7,34-7,48 (5H, m), 7,19(1H, d, J=8,3Hz), 5,16 (2H, s), 3,91 (3H, s)	-
80		162-163	8,09 (1H, d, J=1,8Hz), 7,80 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=2,1Hz), 7,32-7,40 (5H, m), 7,25 (1H, d, J=1,8Hz), 6,90 (1H, d, J=8,2Hz), 5,15 (2H, s), 4,00 (3H, s)	-
81		187-189	8,09 (1H, d, J=1,5Hz), 7,81 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=7,9Hz), 7,61 (1H, d, J=2,1Hz), 7,57 (2H, d, J=7,9Hz), 7,39 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 7,25 (1H, d, J=1,5Hz), 6,88 (1H, d, J=8,2Hz), 5,23 (2H, s), 4,02 (3H, s)	-
82		122-124	7,97 (1H, d, J=6,7Hz), 7,76 (1H, s), 7,61 (1H, d,	-

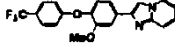
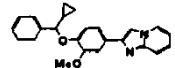
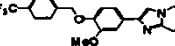
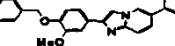
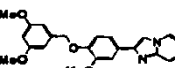
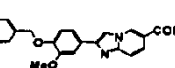
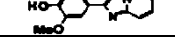
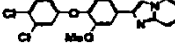
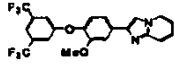
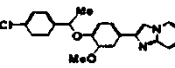
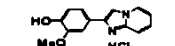
ES 2 399 689 T3

Ejemplo n°	Estructura	Punto de fusión (°C)	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm	Masa (EI)
			J=2,5Hz), 7,43 (1H, bt, J=7,6Hz), 7,40 (1H, dd, J=2,5, 8,5Hz), 7,24-7,30 (2H, m), 6,92-6,95 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,5Hz), 6,67 (1H, t, J=6,7Hz), 5,19 (2H, s), 4,01 (3H, s), 2,66 (3H, s)	
83		147-148	7,87-7,88 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=2,1Hz), 7,51 (1H, d, J=9,1Hz), 7,44 (1H, t, J=7,9Hz), 7,36 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,24-7,30 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J=1,7, 9,1Hz), 6,92 (1H, d, J=8,3Hz), 5,19 (2H, s), 3,99 (3H, s), 2,31 (3H, s)	-
84		109-111	7,67 (1H, s), 7,48 (1H, d, J=1,8Hz), 7,43 (1H, d, J=7,9Hz), 7,42 (1H, d, J=4,7Hz), 7,23-7,31 (3H, m), 6,90 (1H, d, J=8,5Hz), 6,81 (1H, d, J=4,7Hz), 5,18 (2H, s), 3,97 (3H, s)	-
85		168-169	7,75 (1H, s), 7,72 (1H, bd, J=7,1Hz), 7,47-7,52 (4H, m), 7,29-7,40 (6H, m), 6,88 (1H, d, J=8,3Hz), 6,58 (1H, bt, J=7,1Hz), 6,44 (1H, bd, J=7,1Hz), 5,39 (2H, s), 5,12 (2H, s), 3,99 (3H, s)	-
86		169-170	7,76 (1H, s), 7,73 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,65-7,67 (3H, m), 7,50-7,58 (4H, m), 7,30-7,41 (4H, m), 6,86 (1H, d, J=8,3Hz), 6,59 (1H, bt, J=6,6Hz), 6,44 (1H, bd, J=6,6Hz), 5,39 (2H, s), 5,22 (2H, s), 4,01 (3H, s)	-
87		108-109	7,77 (1H, s), 7,74 (1H, bd, J=6,6Hz), 7,51-7,53 (2H, m), 7,25-7,46 (7H, m), 6,92 (1H, d, J=8,3Hz), 6,59 (1H, bt, J=6,6Hz), 6,45 (1H, bd, J=6,6Hz), 5,40 (2H, s), 5,19 (2H, s), 4,00 (3H, s)	-
88		189-191	(DMSO-d ₆) 8,75 (1H, bs), 8,42 (1H, dd, J=2,1, 5,4Hz), 7,68 (1H, d, J=2,1Hz), 7,56 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,35-7,49 (7H, m), 7,22 (1H, d, J=8,3Hz), 5,18 (2H, s), 4,12 (3H, s), 3,90 (3H, s)	-
89		132-134	7,76 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=6,7Hz), 7,67 (1H, d, J=2,0Hz), 7,37-7,40 (3H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=8,2Hz), 6,67 (1H, dd, J=6,7, 7,6Hz), 6,44 (1H, d, J=7,6Hz), 5,14 (2H, s), 4,04 (3H, s), 4,00 (3H, s)	-
90		220-222	(DMSO-d ₆) 8,28 (1H, s), 7,99 (1H, dd, J=0,8, 6,6Hz), 7,59 (1H, d, J=1,7Hz), 7,44-7,51 (5H, m), 7,08 (1H, d, J=8,3Hz), 6,67 (1H, bt, J=6,6Hz), 6,48 (1H, dd, J=0,8, 6,6Hz), 5,12 (2H, s), 3,87 (3H, s)	-
91		119-120	8,10 (1H, bd, J=6,7Hz), 7,79 (1H, s), 7,60-7,63 (2H, m), 7,50 (1H, bt, J=7,9Hz), 7,39 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 7,09-7,18 (3H, m), 6,94 (1H, d, J=8,2Hz), 6,74-6,78 (1H, m), 5,21 (2H, s), 4,00 (3H, s)	-
92		138-139	8,09 (1H, bd, J=6,7Hz), 7,78 (1H, s), 7,60-7,63 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,2Hz), 7,40 (1H, d, M, 1Hz), 7,37 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 7,26 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 7,13-7,17 (1H, m), 6,89 (1H, d, J=8,2Hz), 6,76 (1H, bt, J=6,7Hz), 5,23 (2H, s), 4,02 (3H, s)	-
93		137-138	8,10 (1H, d, J=6,7Hz), 7,80 (1H, s), 7,60-7,63 (2H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J=2,1, 8,5Hz), 7,13-7,18 (1H, m), 6,96 (1H, d, J=8,5Hz), 6,80-6,90 (2H, m), 6,77 (1H, bt, J=6,7Hz), 5,19 (2H, s), 4,00 (3H, s)	-
94		115-117	8,10 (1H, bd, J=6,7Hz), 7,80 (1H, s), 7,62 (1H, bd, J=9,1Hz), 7,61 (1H, d, J=2,1Hz), 7,40 (1H, dd, J=2,1, 8,2Hz), 7,18-7,33 (1H, m), 7,13-7,18 (1H, m), 6,93-7,06 (3H, m), 6,77 (1H, bt, J=6,7Hz), 5,23 (2H, s), 4,02 (3H, s)	-
95		247-249	(DMSO-d ₆) 8,51 (2H, d, J=8,3Hz), 8,26 (1H, s), 8,04 (2H, d, J=8,3Hz), 7,73 (1H, d, J=2,1Hz), 7,56 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,33-7,49 (5H, m), 7,19 (1H, d, J=8,3Hz), 5,17 (2H, s), 3,91 (3H, s)	-
96		178-180	8,24-8,25 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,57 (1H, d,	-

Ejemplo n°	Estructura	Punto de fusión (°C)	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm	Masa (EI)
			J=2,1Hz), 7,50 (1H, d, J=9,5Hz), 7,32-7,40 (5H, m), 7,21 (1H, dd, J=2,1, 9,5Hz), 6,90 (1H, d, J=8,3Hz), 5,15 (2H, s), 4,00 (3H, s)	
97		165-166	8,24-8,25 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,3Hz), 7,59 (1H, d, J=2,1Hz), 7,57 (2H, d, J=8,3Hz), 7,51 (1H, d, J=9,6Hz), 7,35 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 7,22 (1H, dd, J=2,1, 9,6Hz), 6,88 (1H, d, J=8,3Hz), 5,23 (2H, s), 4,01 (3H, s)	-
98		164-165	8,10 (1H, bs), 7,70 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=2,1Hz), 7,27-7,46 (6H, m), 7,03 (1H, bs), 6,92 (1H, d, J=8,3Hz), 5,20 (2H, s), 4,01 (3H, s), 2,64 (3H, s)	-
99		177-178	8,11 (1H, bs), 7,71 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,3Hz), 7,59 (1H, d, J=1,7Hz), 7,56 (2H, d, J=8,3Hz), 7,36 (1H, dd, J=1,7, 8,7Hz), 7,04 (1H, bs), 6,87 (1H, d, J=8,7Hz), 5,23 (2H, s), 4,01 (3H, s), 2,64 (3H, s)	-
100		158-160	8,19 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,58 (1H, d, J=1,8Hz), 7,44-7,46 (2H, m), 7,27-7,38 (4H, m), 6,92 (1H, d, J=8,2Hz), 5,20 (2H, s), 4,01 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,42 (3H, s)	-
101		180-181	8,19 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,65 (2H, d, J=8,3Hz), 7,60 (1H, d, J=2,1Hz), 7,56 (2H, d, J=8,3Hz), 7,36 (1H, dd, J=2,1, 8,3Hz), 6,86 (1H, d, J=8,3Hz), 5,23 (2H, s), 4,01 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,42 (3H, s)	-
102*			- 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (br t, J = 6,7 Hz, 1H), 8,08 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,63-7,59 (encabezamiento de 2H), 7,40-7,36 (encabezamiento de 5H), 7,17-7,12 (m 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (br t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,31 (s, 9H)	m/z 387.3 (MH ⁺)
103		239.5-241	6,79 (ddd, 1H, J = 1,1, 6,7, 6,7 Hz), 7,1 (d, 1 H, 0,5 Hz), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (encabezamiento de 2 H), 7,57 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,65 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,87 - 7,91 (encabezamiento de 4 H), 8,14 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 8,22 (d, 1 H, J = 1,4 Hz)	m/z 311.3 (MH ⁺)
104		136-137	8,25 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,5 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	m/z 367 (MH ⁺)
105		-	(CD ₃ OD) 8,38 (d, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,47-7,22 (encabezamiento de 6H), 7,14 (s, 1H), 6,98-6,89 (m, 3H), 5,50 (q, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,70 (d, 3H)	m/z 345.2 (MH ⁺)
106*		-	8,55 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40-7,29 (encabezamiento de 4 H), 7,23-7,20 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,16-7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08-6,92 (encabezamiento de 4H), 3,86 (s, 3H)	m/z 317.3 (MH ⁺)
107*		-	(CD ₃ OD) 8,48 (br d, 1H), 7,70-7,55 (encabezamiento de 4H), 7,40 7,28 (encabezamiento de 3H), 7,24-7,08 (encabezamiento de 3H), 6,98 (br t, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	m/z 415.2 (MH ⁺)
108*		148-149	8,28(1H, d, J=6,8 Hz), 7,70(2H, d, J=7,6 Hz), 7,67(1H, d, J=8,0 Hz), 7,65(1H, s), 7,60(2H, d, J=7,6 Hz), 7,19(1H, dd, J=7,6, 8,0 Hz), 7,07(1H, s), 7,06(1H, d, J=8,0 Hz), 6,97(1H, d, J=8,0 Hz), 6,80(1H, dd, J=6,8, 7,6 Hz)	-
109		-	8,30 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,50-7,32 (encabezamiento de 4H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,12-6,96 (encabezamiento de 4H), 6,80 (br t, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)	m/z 365.2 (MH ⁺)

Ejemplo n°	Estructura	Punto de fusión (°C)	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm	Masa (EI)
110*		-	(CD ₃ OD) 8,48 (br d, 1H), 7,67-7,56 (encabezamiento de 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,23-7,10 (encabezamiento de 3H), 6,98 (br t, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,45 (t, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 6H)	m/z 391.3 (MH ⁺)
111*		-	8,32 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,70-7,67 (encabezamiento de 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,08-7,01 (encabezamiento de 3H), 6,96-6,89 (encabezamiento de 3H), 6,83 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H)	m/z 347.3 (MH ⁺)
112		-	(CD ₃ OD) 8,50 (d, 1H), 7,70-7,55 (encabezamiento de 3H), 7,44-7,30 (encabezamiento de 2H), 7,27-7,08 (encabezamiento de 5H), 6,97 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	m/z 349.2 (MH ⁺)
113*		-	(CD ₃ OD) 8,48 (br d, 1H), 7,70-7,55 (encabezamiento de 2H), 7,50-7,32 (encabezamiento de 5H), 7,22-7,08 (encabezamiento de 3H), 6,99 (br t, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)	m/z 387.3 (MH ⁺)
114		148-149	3,88 (s, 3H), 6,83-6,91 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,21-7,32 (encabezamiento de 4 H), 7,38 (dd, 1 H, J = 1,2, 8,2 Hz), 7,64 (d, 1 H, J = 1 9 Hz), 7,69 (d, 1 H, J = 9,3 Hz), 7 82 (d, 1 H, J = 0,5 Hz), 8,13 (ddd, 1H, J = 1,1, 1,2, 6,8 Hz)	m/z 351.3 (MH ⁺)
115		108-109	8,09 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,15-6,82 (m, 5H), 3,92 (s, 3H)	m/z 351 (MH ⁺)
116*		164-166	7,70-7,59 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,26 (dd, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)	m/z 331 (MH ⁺)
117		-	8,28 (dt, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,50-7,42 (d, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,10-7,00 (encabezamiento de 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,84-6,75 (br t, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)	m/z 399.1 (MH ⁺)
118		-	(CD ₃ OD) 8,29 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,50-7,28 (m, 5H), 7,20 (t, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	m/z 331 (MH ⁺).
119		-	(DMSO-d ₆) 13,40(br, 1H), 9,22(s, 1H), 8,50(s, 1H), 7 709dd, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,30-7,55(m, 6H), 7,16(d, 1H), 5,15(s, 1H), 3,88(s, 3H)	m/z 375(MH ⁺).
120*		155-157	7,72-7,59 (encabezamiento de 7 H), 7,27-7,12 (encabezamiento de 3H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 6,9, 1,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,94 (s, 3H)	m/z 356.1 (MH ⁺)
121*		-	8,22 (dd, J=6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,86-7,81 (encabezamiento de 3H), 7,61-7,33 (encabezamiento de 4H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99-6,95 (encabezamiento de 2H), 3,77 (s, 3H)	m/z 342.4 (MH ⁺)
122*		133-135	8,30 (d, 1H), 7,80-7,60 (encabezamiento de 6H), 7,20 (t, 1H), 7,15-6,90 (encabezamiento de 3H), 6,80 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,95 (s, 3H)	m/z 399 (MH ⁺)
123		-	8,08 (dt, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,62-7,56 (encabezamiento de 2H), 7,39-7,26 (encabezamiento de 4H), 7,22 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,78-0,70 (encabezamiento de 2H), 4,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,46-1,38 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 1H), 0,62-0,51 (encabezamiento de 2H), 0,44-0,38 (m, 1H)	m/z 405.2 (MH ⁺)
124*		-	7,74-7,60 (m, 7H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,00	m/z 399

Ejemplo n°	Estructura	Punto de fusión (°C)	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm	Masa (EI)
			(d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,98 (s, 3H)	(MH ⁺)
125		-	7,64 (d, 2H), 7,25-7,55(m, 7H), 6,93(d, 1H), 6,47(s, 1H), 5,20(s, 2H), 4,00(s, 3H), 2,58(s, 3H), 2,48(s, 3H)	<i>m/z</i> 359(MH ⁺)
126		-	8,04-8,03 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61-7,52 (encabezamiento de 2H), 7,48-7,42 (encabezamiento de 2H), 7,41-7,26 (encabezamiento de 4H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)	<i>m/z</i> 349.1 (MH ⁺)
127*		-	8,14 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,72-7,65 (encabezamiento de 2H), 7,39 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,17-7,14 (encabezamiento de 2H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99-6,95 (encabezamiento de 2H), 6,86 (ddd, J = 6,8, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H)	<i>m/z</i> 401.3 (MH ⁺)
128		-	8,55 (s, 1H), 7,86(s, 1H), 7,70(d, 1H), 7,60(d, 1H), 7,7,25-7,55(m, 7H), 6,96(d, 2H), 5,20(s, 2H), 4,00(s, 3H)	<i>m/z</i> 356(MH ⁺)
129		-	8,03 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,61-7,57 (encabezamiento de 2H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,16-7,00 (encabezamiento de 5H), 6,95-6,92 (encabezamiento de 2H), 6,72 (ddd, J = 6,8, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 1H)	<i>m/z</i> 371.3 (MH ⁺)
130*		-	8,09 (dt, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,64-7,61 (encabezamiento de 2H), 7,50 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,26-7,13 (encabezamiento de 3H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (ddd, J = 6,8, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,00 (s, 3H)	<i>m/z</i> 415.1 (MH ⁺)
131*		-	(CD ₃ OD) 8,42 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,33 (t, 1H) 7,17-6,90 (m, 4H), 3,92 (s, 3H)	<i>m/z</i> 241 (M+1).
132		-	(CD ₃ OD) 8,55 (app d, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,64-7,35 (encabezamiento de 6H), 7,31 (s, 1H), 7,19-7,13 (m, 3H), 5,62 (q, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,81 (d, 3H)	<i>m/z</i> 345.3 (MH ⁺)
133		118-119	8,25 (s, 1H), 7,70 (d, 1H) 7,55 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	<i>m/z</i> 349(MH)
134		149-150	8,07 (app d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (s,1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,41 (app d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (br t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 2H), 5,36 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,3 Hz, 3H)	<i>m/z</i> 345.2 (MH ⁺)
135		113-113.5	8,24 (dt, J = 8,9, 1,1 Hz, 1H), 7,64 (dt, J = 9,0, 1,1 Hz, 1H), 7,60 (s,1H), 7,45-7,26 (encabezamiento de 5H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 6,9, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 5,38 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H)	<i>m/z</i> 345.1 (MH ⁺)
136		-	8,90 (d,1H), 8,73 (s,1H), 8,15 (s,1H), 7,63(s,1H), 7,30-7,60(m, 7H), 7,20(d, 1H), 5,18(s, 2H), 3,88(s, 3H)	<i>m/z</i> 399(MH+)
137°		177-178	(CD ₃ OD) 7,82 (s, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 3,98 (s, 3H)	<i>m/z</i> 241 (M+1)
138		95-97	8,12 (dt, J=7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,72 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,34-7,26 (encabezamiento de 2H), 7,21-18 (m,	<i>m/z</i> 317.3 (MH ⁺)

Ejemplo n°	Estructura	Punto de fusión (°C)	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm	Masa (EI)
			1H), 7,16-6,98 (encabezamiento de 3H), 6,78 (ddd, J = 6,7, 6,6, 1,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H)	
139°		-	8,13 (dt, J=8,0, 1,1 Hz, 1H) 7,84 (br s, 1H), 7,66 (d, J = 1,9 Hz 1H) 7,36-7,48 (encabezamiento de 3H), 7,42 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,27-7,20(m, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01-0,93 (encabezamiento de 2H), 6,85 (ddd, J = 6,8, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H)	m/z 385.3 (MH ⁺)
140		-	8,07 (dd, J = 6,7, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,61-7,56 (encabezamiento de 2H), 7,43-7,42 (encabezamiento de 2H), 7,36-7,11 (overlap de 5H), 6,77-6,72 (encabezamiento de 2H), 4,57 (d, J = 80 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,151-1,43 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 1H), 0,62-0,52 (encabezamiento de 2H), 0,47-0,40 (m, 1H)	m/z 371.2 (MH ⁺)
141*		-	8,25 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,70 (m, 6H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 3,40 (s, 2H), 4,20 (s, 3H)	m/z 399 (MH ⁺).
142		-	9,20 (s, 1H), 8,66(s, 1H), 8,23(dd, 1H), 8,05(d, 1H), 7,81(d, 2H) 7,32-7,64(m, 10H), 7,28(d, 1H), 5,20(s, 2H), 3,94 (s, 3H)	m/z 407(MH ⁺).
143*		-	8,10 (dt, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,63-7,60 (encabezamiento de 2H), 7,35(dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (ddd, J = 6,8, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,39 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,79 (s, 6H)	m/z 391.2 (MH ⁺)
144		-	9,20 (s, 1H), 8,66(s, 1H), 8,25(dd, 1H), 8,05(d, 1H), 7,81(d, 2H), 7,32-7,64(m, 10H), 7,28(d, 1H), 5,20(s, 2H), 3,94(s, 3H)	m/z 407(MH ⁺).
145*		-	8,30 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,50-7,30 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,15 (s, 3H)	m/z 241 (MH ⁺)
146		-	8,14 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,87(br, 1H), 7,73(d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (br d, = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,08, 7,03 (encabezamiento de 2H), 6,83-6,79 (encabezamiento de 2H), 3,94 (s, 3H)	m/z 385.2 (M ⁺)
147*		-	8,16 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,90(br s, 1H), 7,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 7,53-7,49 (encabezamiento de 2 K 7,33 (br s, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 6,8, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H)	m/z 453.2 (MH ⁺)
148		-	8,07 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 737-7,23 (encabezamiento de 5H), 7,14 (ddd, J = 8,0, 6,6, 1,4 Hz, 1H), 6,77-6,73 (m, 2H), 5,33 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,6 Hz, 3H)	m/z 379.1 (MH ⁺)
149*		276-278	-	-

*Ejemplo no comprendido dentro del alcance de la invención según las reivindicaciones

Ensayo farmacológico 1

5

Ensayo del incremento de la expresión de ARNm de la LPL

Se utilizó un ensayo de luciferasa para detectar simple y rápidamente un incremento del ARNm de LPL. El principio del ensayo era el siguiente:

10

la luciferasa emite luz al reaccionar con la luciferina (sustrato). La expresión del ARNm de LPL está controlada por 5'-UTR y 3'-UTR (regiones promotoras) del gen de LPL. Mediante la introducción de las regiones promotoras del gen LPL en un plásmido disponible comercialmente (por ejemplo el producido por Clonetics Corp.) para producir un plásmido (plásmido informador) que exprese establemente la luciferasa en células humanas, dicho plásmido expresa

luciferasa únicamente bajo condiciones en las que puede incrementarse el ARNm de LPL. Por lo tanto, al introducir un sustrato en el sistema de expresión y cuantificar la expresión de la luciferasa (actividad de luciferasa) como el grado de luminiscencia, puede estimarse la cantidad de expresión del ARNm de LPL.

5 El ensayo en la presente memoria se llevó a cabo de la manera siguiente: utilizando un plásmido para el ensayo de luciferasa fabricado por Clontech, en el que se habían insertado las regiones 5'-UTR (Enerback S. *et al.*, Mol. Cell. Biol. 12(10):4622-4633, 1992) y 3'-UTR (Wion K.L. *et al.*, Science 235(4796):1638-1641, 1987), se transformó la línea celular de liposarcoma de origen humano SW872 (nº de acceso de ATCC HTB-92) con el fin de preparar la línea celular HTB-92/p387/p383, que expresa establemente la luciferasa.

10 Dicha línea celular HTB-92/p387/p383 se introdujo en un matraz de cultivo de 225 cm² con un medio de cultivo y se cultivó a 37°C en ausencia de CO₂ hasta alcanzar la confluencia. Como medio de cultivo se utilizó medio de cultivo L-15 de Leibovitz (que contiene FBS al 10%, GlutaMaxII al 1%, 10 µg/ml de estreptomicina, 1 µg/ml de puomicina, 250 µg/ml de higromicina B). Tras alcanzar la confluencia, se recogieron las células, se sembraron en placas de 384 pocillos para obtener 20.000 células/pocillo y se cultivaron con 50 µl/pocillo del medio de cultivo bajo las mismas condiciones que las indicadas anteriormente (37°C, ausencia de CO₂). Tras 3 días de cultivo, se sustituyó el medio de cultivo por 50 µl/pocillo de DMEM sin rojo fenol (que contenía FBS al 10%, GlutaMax al 1%, 10 U/ml de penicilina, 10 µg/ml de estreptomicina, 1 µg/ml de puomicina, 250 µg/ml de higromicina, dexametasona 1 µM, IBMX 0,5 µM, medio de diferenciación) y las células se cultivaron durante 5 días más a 37°C en presencia de CO₂ para la diferenciación.

Además, el medio de cultivo se sustituyó por 50 µl/pocillo de medio que contenía un compuesto de la invención (compuesto preparado en un Ejemplo) a modo de sustancia de ensayo, en el que el compuesto había sido condicionado con DMSO hasta una concentración específica seleccionada de entre 10⁻⁴ M y 3x10¹⁰ M. Las células se cultivaron durante 5 días a 37°C en presencia de CO₂.

Tras 5 días de cultivo, se introdujo una solución de sustrato de luciferasa (fabricada por Promega Corporation) en cada pocillo en una cantidad de 30 µl/pocillo. Las células se dejaron en reposo durante 10 minutos a temperatura ambiente y se midieron las actividades de luciferasa con un luminómetro (un contador de centelleo de microplacas; The Wallac MicroBeta Trilux, fabricado por Perkin Elmer, Inc.).

Las células que habían sido cultivadas y diferenciadas en un medio de diferenciación preparado mediante la adición de DMSO al 0,1% al medio DMEM anteriormente indicado (medio de diferenciación) que no contenía rojo fenol se utilizaron a modo de control (es decir, se cultivaron y se diferenciaron durante 5 días y después se estimularon durante 5 días. Se midió la actividad de luciferasa de dichas células de control tal como se ha indicado anteriormente. Se calculó el valor de EC₅₀ (la concentración de sustancia de ensayo que puede incrementar la cantidad de expresión de ARNm de LPL respecto al control en un 50%, unidad: M) basándose en la línea recta obtenida al dibujar los resultados de los ensayos realizados utilizando las sustancias de ensayo a diferentes concentraciones. Se calculó la inducción máxima (valores de Max. Ind.) según la ecuación siguiente:

$$\text{Valor de Max. Ind.} = \text{Lt/Lc}$$

en la que Lt representa la actividad de luciferasa máxima producida en respuesta a la estimulación con sustancia de ensayo, y Lc representa el valor que indica la actividad de luciferasa del control.

La Tabla 2, a continuación, muestra los resultados (valores de EC₅₀ y valores de Max. Ind.) al utilizar los compuestos de la presente invención como sustancias de ensayo, representando los números de Ejemplo los métodos de Ejemplo mediante los que se prepararon los compuestos respectivos.

50 **Tabla 2**

Ejemplo	Incremento de LPL (valores de Max. Ind.)	Incremento de LPL (valores de EC ₅₀)
1	3,0	6,3
4	1,7	2,0
5	1,6	3,6
30	1,9	6,7
103	1,9	7,4
109	1,5	3,0
114	1,5	7,2
117	2,2	3,3
132	1,7	6,2
134	1,7	6,4
135	1,8	5,2
138	2,0	2,0

Tal como se muestra en la tabla, los compuestos de la presente invención incrementan notablemente la expresión de ARNm de la LPL. Los resultados demuestran que los compuestos de la invención presentan efectos de incremento de la LPL excelentes, incluso en comparación con el 4-[(4-bromo-2-cianofenil)carbamoil]bencil-fosfonato de etilo, que es conocido que presenta efectos de incremento de la LPL y cuyo valor de Max. Ind. es de aproximadamente 1,2.

Ensayo farmacológico 2

Ensayo del efecto terapéutico sobre modelos de hiperlipemia de triglicéridos inducida con aceite de oliva

Para llevar a cabo el presente ensayo, se utilizaron ratas SD de 6 semanas de edad (obtenidas de Charles River Japan).

Según el peso corporal de las ratas de ensayo cuando presentaban 5 semanas de edad, las ratas de ensayo se dividieron en grupos de ensayo y un grupo de control con 6 ratas en cada grupo.

Se midió una cantidad predeterminada de cada compuesto preparado en los Ejemplos y se introdujo en un mortero de ágata. Mientras se introducía gradualmente en el mortero solución acuosa al 5% de goma arábica, se molió y suspendió uniformemente el compuesto. Se prepararon muestras de ensayo mediante la adición posterior de solución acuosa al 5% de goma arábica de manera gradual. A continuación, estas muestras de ensayo se sometieron a lavado por ultrasonidos durante 10 minutos para la homogeneización. Se prepararon las muestras de ensayo en la forma y medidas necesarias.

Las ratas de los grupos de ensayo recibieron la administración oral de los compuestos de la invención de manera que las ratas recibiesen los compuestos en una cantidad de 10, 30 ó 100 mg/kg. Los compuestos de la invención se formularon en forma de suspensiones al 5% de goma arábica tal como se ha indicado anteriormente.

Las ratas del grupo de control recibieron la administración oral de solución acuosa al 5% de goma arábica (que no contenía los compuestos de la invención) en una cantidad de 5 ml/kg de peso corporal. La administración se llevó a cabo una vez al día continuamente durante una semana en un momento específico del día tras alcanzar las ratas las 6 semanas de edad. Este ensayo se llevó a cabo bajo condiciones de no ayuno (las ratas disponían de acceso libre a alimentos y agua) y las ratas se sometieron a ayuno tras la administración final de los compuestos o solución acuosa al 5% de goma arábica.

Dos horas después de la administración final, se administró oralmente aceite de oliva en las ratas de ambos grupos en una cantidad de 3 ml/kg de peso corporal.

Dos horas después de la administración aceite de oliva se recogió sangre de la aorta abdominal de las ratas de los grupos respectivos utilizando una jeringa heparinizada. El plasma se separó mediante centrifugación de la sangre a una temperatura de 4°C y se midió el nivel de triglicéridos del plasma. Se utilizó un analizador automático Hitachi 7170 como instrumento de medición. Utilizando los valores medidos en los grupos de ensayo y grupo de control, se calculó la reducción (%) del nivel plasmático de triglicéridos según la ecuación siguiente:

$$\text{Reducción (\%)} = (1 - E/C) \times 100$$

en la que E representa el nivel plasmático medio de triglicéridos en cada grupo de ensayo, y C representa el nivel plasmático medio de triglicéridos en el grupo de control.

La Tabla 3, a continuación, muestra los resultados de administrar los compuestos de la invención preparados en los Ejemplos en las cantidades especificadas anteriormente.

Tabla 3

Compuestos de la presente invención	Dosis (mg/kg)	Reducción del nivel plasmático de triglicéridos (%)
Compuesto de ejemplo 1	10	26
	30	50
	100	76
Compuesto de ejemplo 10	10	48
	30	67
	100	74
Compuesto de ejemplo 23	10	66
	30	78
	100	77
Compuesto de ejemplo 58	10	31

	30	66
	100	79
Compuesto de ejemplo 95	10	28
	30	65
	100	81

Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla anteriormente los compuestos de la presente invención reducen los niveles plasmáticos de triglicéridos notablemente.

5 **Ensayo farmacológico 3**

Ensayo antiobesidad utilizando ratas obesas Zucker

10 Las ratas Zuker obesas son ratas obesas descubiertas por Zucker *et al.* en 1961 como mutantes entre ratas 13 M, que son un híbrido entre las ratas 13C y las ratas M. Estas ratas (fa/fa) empiezan a presentar una apariencia claramente obesa diferenciada de las camadas normales aproximadamente a la edad de 3 semanas. A medida que envejecen, se incrementa la diferencia de peso entre las ratas obesas y las ratas normales. Las ratas obesas Zucker actualmente son criadas por una diversidad de organizaciones como modelos simples de obesidad y son fáciles de obtener.

15 El presente ensayo se llevó a cabo utilizando este modelo de rata para evaluar la acción antiobesidad de los compuestos de la invención. El método de preparación de las muestras de ensayo y los procedimientos de ensayo se describen a continuación:

20 (1) método de preparación de muestras de ensayo:

Las muestras de ensayo se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 2.

25 (2) Procedimientos de ensayo

Se obtuvieron ratas obesas Zucker y ratas delgadas (ambos tipos obtenidos de Charles River Japan) de 5 semanas de edad. Se dividieron en grupos (10 ratas en cada grupo) según el peso corporal al alcanzar las 6 semanas de edad. Tras la aclimatación, se inició la administración de muestras de ensayo tras alcanzar las ratas las 8 semanas de edad. Las muestras de ensayo se administraron oralmente utilizando una sonda oral de manera que los compuestos de la invención contenidos en las muestras de ensayo se administrasen en una cantidad de 100 mg/kg de peso corporal (dosis de muestra de ensayo: 5 ml/kg de peso corporal). Las muestras de ensayo se administraron una vez al día durante 4 semanas en un momento específico del día.

35 A modo de control, en un grupo de ratas se administró la misma cantidad de solución acuosa al 5% de goma arábiga (5 ml/kg de peso corporal) en lugar de las muestras de ensayo.

40 Se pesaron las ratas de todos los grupos el último día de administración. Se comparó el peso corporal medio de las ratas de cada grupo de ensayo con el peso corporal medio (peso estándar) de las ratas del grupo de control con el fin de obtener las variaciones (diferencias) de peso. Las diferencias de peso se expresaron como porcentajes en relación al peso estándar. Los valores calculados de esta manera se denominan "% de cambio de peso". En el caso de que una diferencia de peso sea negativa respecto al peso estándar, el % de cambio de peso se muestran con un "-" (menos).

45 Durante el periodo de ensayo, las ratas de los grupos respectivos presentaban acceso libre a alimento para rata ("CRF-1", fabricado por Oriental Yeast, Co., Ltd.) y agua (agua corriente).

(3) Resultados

50 La Tabla 4, a continuación, muestra los resultados del ensayo anteriormente descrito llevado a cabo utilizando como muestras de ensayo compuestos de la presente invención preparados en los Ejemplos.

Tabla 4

Muestra de ensayo	Cambio de peso (%)
Ninguno (control)	0
Compuesto preparado en el Ejemplo 1	-8
Compuesto preparado en el Ejemplo 10	-15
Compuesto preparado en el Ejemplo 58	-19
Compuesto preparado en el Ejemplo 95	-15

55

(4) Análisis

Los resultados mostrados en la tabla, anteriormente, establecen que los compuestos de la invención sometidos a ensayo muestran una excelente acción antiobesidad.

Ensayo farmacológico 4**Ensayo antiobesidad en ratones AKR**

El propósito del presente ensayo es investigar si los compuestos de la invención inhiben el incremento del peso de ratones AKR/J del modelo de obesidad inducida por alimentos, que se consideran más similares al ser humano. Los ratones modelo utilizados en el presente ensayo muestran una correlación entre el incremento del peso corporal y el incremento del nivel sanguíneo de leptina, y por lo tanto puede determinarse la acción antiobesidad en términos tanto de reducción del peso corporal como del nivel de leptina (ver J. Clin. Invest. 99(3):385-90, 1 de febrero de 1997).

Además, el presente ensayo permite la evaluación de los efectos terapéuticos sobre la diabetes. Es decir, se informa de que puede observarse insulinemia en ratones AKR/J en el caso de que sean alimentados con una dieta rica en grasas (ver Am. J. Physiol. 266(5, parte 2):R1423-8, mayo de 1994). De esta manera, es conocido que la insulinemia se encuentra fuertemente asociada a la diabetes (ver, por ejemplo, J. Cardiovasc. Nurs. 16(2):17-23, enero de 2002). Por lo tanto, el presente ensayo puede verificar los efectos terapéuticos de los compuestos de la presente invención, utilizados como compuestos de ensayo, sobre la diabetes.

El ensayo se llevó tal como se describe a continuación:

a modo de alimento para rata se utilizó como alimentación normal CRF-1 en polvo (Fórmula 1 de Charles River, fabricada por Oriental Yeast, Co., Ltd.). A modo de alimento rico en grasa se utilizó el preparado mezclando CRF-1 con aceite de azafrán al 18% (Oriental Yeast, Co., Ltd.).

Se mezclaron las sustancias de ensayo con el alimento rico en grasas en una cantidad de 1 mg por gramo de CRF-1.

Se obtuvieron ratones AKR/J (de CLEA Japan, Inc.) a la edad de 4 semanas. Se dividieron en términos generales en 2 grupos según el peso corporal cuando los ratones presentaban 5 semanas de edad. Durante este periodo todos los ratones recibieron la alimentación normal.

Posteriormente, los ratones de un grupo (8 ratones) continuaron siendo alimentados con la alimentación normal (grupo de alimentación normal). Los ratones del otro grupo (8 x (número de sustancias de ensayo + 1) ratones) recibieron la alimentación rica en grasas (grupo de alimentación rica en grasas).

Se midió diariamente el peso corporal de los ratones de cada grupo. Al observar un incremento notable del peso corporal en la corporación entre el peso corporal de los ratones del grupo de alimentación rica en grasas, con el peso corporal de los ratones en el grupo de alimentación normal, los ratones del grupo de alimentación rica en grasas se dividió adicionalmente en grupos (8 ratones en cada grupo), y se sustituyó la alimentación (alimentación rica en grasas) que se había proporcionado a estos ratones por la alimentación rica en grasas que contenía las sustancias de ensayo. Estos ratones se criaron posteriormente durante 7 semanas ("sustancias de ensayo + grupos de alimentación rica en grasas", n=8 por tipo de sustancia de ensayo). Específicamente, se continuó la administración de las sustancias de ensayo durante 7 semanas. Un grupo de ratones al que se continuó proporcionando la alimentación rica en grasas que no contenía ninguna sustancia de ensayo se utilizó a modo de control (grupo de control de alimentación rica en grasas, n=8).

Cuatro horas después de la alimentación el último día del ensayo de 7 semanas (el último día del ensayo), se midió el peso corporal de los ratones de los grupos de "sustancias de ensayo + alimentación rica en grasas". Se extrajo sangre de la aorta abdominal de los ratones utilizando una jeringa heparinizada y se midieron los niveles de leptina y de insulina en el plasma utilizando un kit Elisa (producido por Morinaga). Los ratones de los otros grupos (grupo de alimentación normal y grupo de control de alimentación rica en grasas) se criaron hasta el último día del ensayo tal como anteriormente, y 4 horas después de la última alimentación el último día del ensayo se llevaron a cabo las mediciones siguiendo los mismos procedimientos.

Se compararon los valores medios de los resultados de ensayo (peso corporal, nivel de leptina y nivel de insulina) de los grupos de alimentación con sustancias de ensayo + dieta rica en grasas en los que se habían utilizado los compuestos preparados en los Ejemplos (Ejemplos 10 y 58) a modo de sustancias de ensayo (en adelante denominados "grupo de alimentación rica en grasas con mezcla de Compuesto de ejemplo 10" y "grupo de alimentación rica en grasas con mezcla de Compuesto de ejemplo 58"), con los valores medios respectivos (valores estándares) de los resultados obtenidos con los ratones del grupo de control de dieta rica en grasas, con el fin de obtener las variaciones (diferencias). Las diferencias se expresaron como porcentajes respecto a los valores

estándares. Se hizo referencia a los valores calculados de esta manera como "cambio de peso (%)", "cambio del nivel de leptina (%)" y "cambio del nivel de insulina (%)". En la tabla, posteriormente, los símbolos "-" (menos) indican que las diferencias son negativas respecto a los valores estándares.

- 5 La Tabla 5 muestra el cambio de peso (%), el cambio del nivel de leptina (%) y el cambio del nivel de insulina (%) de los ratones del grupo de alimentación rica en grasas con mezcla de Compuesto de ejemplo 10, del grupo de alimentación rica en grasas con mezcla de Compuesto de ejemplo 58, del grupo de alimentación normal y del grupo de control de alimentación rica en grasas.

10

Tabla 5

Grupo de ensayo	Cambio de peso (%)	Cambio del nivel de leptina (%)	Cambio del nivel de insulina (%)
Grupo de control de alimentación rica en grasas	0	0	0
Grupo de alimentación rica en grasas con mezcla de Compuesto de ejemplo 10	-15	-68	-54
Grupo de alimentación rica en grasas con mezcla de Compuesto de ejemplo 58	-10	-55	-12
Grupo de alimentación normal	-15	-70	-41

15 Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 36, los compuestos de la presente invención preparados en los Ejemplos 10 y 58 presentan una excelente acción antiobesidad y un excelente efecto terapéutico sobre la diabetes.

20 Todos los demás compuestos preparados en los Ejemplos, los cuales se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención, se consideran capaces de alcanzar resultados, de los ensayos farmacológicos 1 a 4, prácticamente idénticos a los mostrados en las Tablas 33 a 36.

Ensayo farmacológico 5

Ensayo del efecto de incremento de la actividad de LPL en ratas normales

25 Se utilizaron como sujetos ratas SD de 6 semanas de edad (obtenidas de Charles River Japan). Las ratas se dividieron en grupos según el peso corporal a la edad de 5 semanas.

30 A las ratas en cada grupo de ensayo se les administró oralmente una suspensión de goma arábica al 5% en una cantidad de 5 ml/kg de peso corporal, conteniendo la suspensión el compuesto de ensayo de la invención en cantidad suficiente para que la dosis del compuesto de la invención alcance los 30 mg/kg de peso corporal en un grupo y 100 mg/kg de peso corporal en otro grupo. Las ratas en un grupo de control recibieron la administración oral de una suspensión de goma arábica al 5% (que no contenía el compuesto de ensayo de la invención) en una cantidad de 5 ml/kg de peso corporal. Cada suspensión de muestra se administró oralmente cada día en un momento específico del día durante 1 semana a partir de que las ratas alcanzasen la edad de 6 semanas.

35 Cuatro horas después de la administración de la suspensión de muestra, se recogieron tejidos de músculo esquelético de las ratas, después se sometieron a pinzamiento por nitrógeno líquido y se almacenaron en nitrógeno líquido. Se midió la actividad de LPL en los tejidos de músculo esquelético mediante el método siguiente.

40 Método de medición de la actividad de LPL del músculo esquelético

1) Preparación de extractos de tejido de músculo esquelético

45 Se homogeneizó el músculo sóleo en una solución fría de tampón $\text{NH}_4\text{OH-NH}_4\text{Cl}$ 0,05 moles/l (pH 8,5) que contenía 0,5 U/l de heparina a razón de 1 ml/100 mg de peso húmedo de tejido. Tras dejar sobre hielo durante 60 minutos bajo agitación vigorosa a intervalos de 15 minutos, el homogeneizado se centrifugó a 3.000 rpm y a 4°C durante 10 minutos y se separó el sobrenadante.

2) Determinación de la actividad de LPL del músculo esquelético

50 La solución de sustrato se preparó mediante la mezcla de 2 μCi de glicerol tri[1- ^{14}C]oleato, 0,133 g de trioleína no marcada, 0,9 ml de Triton X-100 al 1% y 0,9 ml de albúmina de suero bovino al 4% en tampón Tris-HCl 0,2 moles/l (pH 8,6) y 10,2 ml de tampón Tris-HCl 0,2 moles/l (pH 8,6). La mezcla se emulsionó mediante sonicación sobre hielo durante 3 minutos.

En una probeta de vidrio se mezclaron 0,1 ml del extracto de tejido, 0,05 ml de suero de rata inactivado por calor y 0,15 ml de albúmina de suero bovino al 4% en tampón Tris-HCl 0,2 moles/l (pH 7,4). Se inició la reacción enzimática mediante la adición de 0,2 ml de la solución de sustrato y se llevó a cabo durante 30 minutos a 37°C.

5 La reacción se detuvo mediante adición de 2 ml de H₂SO₄/2-propanol 1,5 moles/l (1:40, v/v) y se añadieron 1 ml de agua destilada y 3 ml de hexano a la probeta. Tras agitar vigorosamente durante 10 minutos a temperatura ambiente, la probeta se centrifugó durante 10 minutos a 3.000 rpm.

Se recogió la capa superior (3,5 ml) en una probeta nueva y se mezcló con 1 ml de KOH 0,1 moles/l.

10 La probeta se agitó vigorosamente durante 10 minutos a temperatura ambiente y después se centrifugó durante 10 minutos a 3.000 rpm.

15 Tras separar la capa superior, se transfirió 1 ml de la capa inferior (fase acuosa) a un vial para el recuento, se neutralizó con 50 µl de HCl 1,3 moles/l y se mezcló con 4 ml de líquido de centelleo. Se midió la radioactividad utilizando un contador de centelleo líquido.

20 Se calculó el incremento de actividad de LPL (%) a partir de los valores medidos de actividad de LPL en los grupos de control y de ensayo según la fórmula siguiente:

$$\text{incremento de la actividad de LPL (\%)} = \frac{\text{(valor medio de los grupos de ensayo)}}{\text{(valor medio del grupo de control)}} \times 100 - 100$$

25 Se muestran los resultados en la Tabla 6, a continuación.

Tabla 6

Resultado (actividad de LPL en el tejido)		
Ejemplo	Dosis	Incremento de la actividad de LPL del músculo esquelético en comparación con el control (%)
	30 mg/kg	56
	100 mg/kg	75
10	30 mg/kg	22
	100 mg/kg	55
23	30 mg/kg	18
	100 mg/kg	15
30	30 mg/kg	22
	100 mg/kg	31
85	30 mg/kg	9
	100 mg/kg	36
95	30 mg/kg	13
	100 mg/kg	25

A continuación se describen ejemplos de formulación de preparaciones farmacéuticas:

30 **Ejemplo de formulación 1**

Preparación de comprimidos

35 Utilizando el Compuesto del ejemplo 1 a modo de principio activo, se prepararon comprimidos (10.000 comprimidos), conteniendo cada una 300 mg del principio activo, según la formulación siguiente:

Compuesto de ejemplo 1	3.000 g
Lactosa (Farmacopea Japonesa)	335 g
Almidón de maíz (Farmacopea Japonesa)	165 g
Carboximetilcelulosa cálcica (Farmacopea Japonesa)	125 g
Metilcelulosa (Farmacopea Japonesa)	60 g
Estearato de magnesio (Farmacopea Japonesa)	15 g

Mediante la utilización de la formulación anteriormente indicada, se mezclaron suficientemente el Compuesto de ejemplo 1, lactosa, almidón de maíz y carboximetilcelulosa cálcica, se granuló la mezcla utilizando la solución acuosa de metilcelulosa, se pasaron los gránulos por un tamiz de malla 24 y se mezclaron con el estearato de magnesio, y la mezcla resultante se comprimió para formar comprimidos.

5

Ejemplo de formulación 2

Preparación de cápsulas

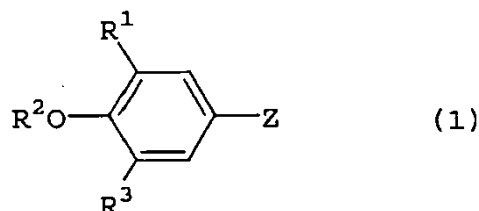
10 Mediante la utilización del compuesto de ejemplo 95 a modo de principio activo, se prepararon cápsulas de gelatina dura (10.000 cápsulas), conteniendo cada una 200 mg del principio activo, según la formulación siguiente.

Compuesto de ejemplo 95	2.000 g
Celulosa cristalina (Farmacopea Japonesa)	300 g
Almidón de maíz (Farmacopea Japonesa)	170 g
Talco (Farmacopea Japonesa)	20 g
Estearato de magnesio (Farmacopea Japonesa)	10 g

15 Mediante la utilización de la formulación anteriormente indicada, cada ingrediente se pulverizó finamente y se mezcló completamente, proporcionando una mezcla uniforme. A continuación, las cápsulas deseadas se prepararon mediante encapsulado de la mezcla en cápsulas de gelatina que presentaban un tamaño apropiado para la administración oral.

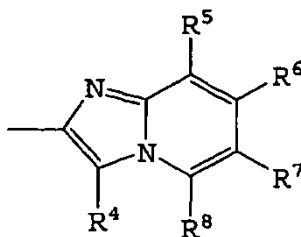
REIVINDICACIONES

5 1. Compuesto de benceno representado por la fórmula general (I), para la utilización en la prevención o el tratamiento de la hiperlipemia, la obesidad o la arterioesclerosis:



10 en la que R¹ es alcoxi C₁₋₆; R², R³ y Z son tal como se define en cualquiera de (1-1) a (1-4):

15 (1-1) R² es fenilo, fenilo que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno, grupo fenil-alquilo C₁₋₆, grupo fenil-alquilo C₁₋₆ que presenta en el anillo de benceno uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno y ciano, o R¹ y R² se encuentran unidos para formar -CH=C(Ph)- (en el que Ph es fenilo); R³ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆; y Z es un grupo representado por la fórmula a continuación:



20 en la que R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o halógeno;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, fenil-alcoxi C₁₋₆;

25 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxi, o alquilo C₁₋₆ halogenado;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carboxi, ciano, carbamoilo, o fenilo; y

30 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

(1-2) R² es fenil-alquilo C₁₋₆ que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno; R³ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆, y Z es imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo o imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo que presenta un sustituyente alquilo C₁₋₆;

35 (1-3) R² es fenil-alquilo C₁₋₆, o fenil-alquilo C₁₋₆ que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno; R³ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆; y Z es imidazo[1,2-a]piridín-3-ilo; y

(1-4) R² es fenil-alquilo C₁₋₆; R³ es hidrógeno; y Z es imidazol-4-ilo que presenta un fenilo o fenilo sustituido con alquilo C₁₋₆ halogenado.

40 2. Compuesto de benceno para la utilización según la reivindicación 1, en el que R², R³ y Z son tal como se define en (1-1).

45 3. Compuesto de benceno para la utilización según la reivindicación 1, en el que R², R³ y Z son tal como se define en (1-2).

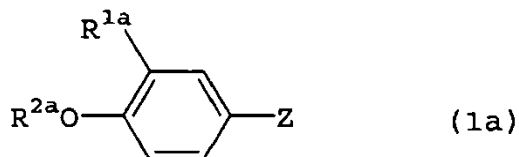
4. Compuesto de benceno para la utilización según la reivindicación 1, en el que R², R³ y Z son tal como se define en (1-3).

50 5. Compuesto de benceno para la utilización según la reivindicación 1, en el que R², R³ y Z son tal como se define en (1-4).

6. Compuesto de benceno para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la prevención o el tratamiento de la hiperlipemia.

5 7. Compuesto de benceno para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la prevención o el tratamiento de la obesidad.

8. Compuesto de benceno representado por la fórmula general (1a):



10

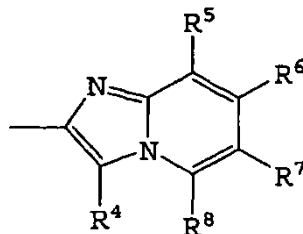
en la que R^{1a} es alcoxi C_{1-6} ; y R^{2a} y Z son tal como se define en cualquiera de entre (2-1) a (2-4):

15 (2-1) R^{2a} es fenil-alquilo C_{1-6} que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno; y Z es imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo o imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo que presenta un sustituyente alquilo inferior;

2-2) R^{2a} es fenil-alquilo C_{1-6} ; o fenil-alquilo C_{1-6} que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno; y Z es imidazo[1,2-a]piridín-3-ilo;

20 (2-3) R^{2a} es fenil-alquilo C_{1-6} , y Z es imidazol-4-ilo que presenta un fenilo o fenilo sustituido con alquilo C_{1-6} halogenado; o

25 (2-4) R^{2a} es fenilo, fenilo que presenta uno o dos átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo de benceno, fenil-alquilo C_{1-6} que presenta en el anillo de benceno uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno y ciano; o R^{1a} y R^{2a} se encuentran unidos para formar $-CH=C(Ph)-$ (en el que Ph es fenilo), y Z es un grupo representado por la fórmula a continuación:



30

en la que R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o halógeno;

35 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , fenil-alcoxi C_{1-6} ;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxi o alquilo C_{1-6} halogenado;

40 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} halogenado, alcóxicarbonilo C_{1-6} , carboxi, ciano, carbamoilo, o fenilo; y

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .